

Marihuana y salud

Juan Ramón de la Fuente • Dení Álvarez Icaza •
Rodolfo Rodríguez Carranza • Luciana Ramos
Lira • Oscar Prospero García • Francisco Mesa
Ríos • Gady Zabicky Sirot • Mario Melgar Adalid



JUAN RAMÓN DE LA FUENTE estudió medicina en la UNAM y psiquiatría en la Clínica Mayo, EUA. Es profesor de la Facultad de Medicina de la UNAM, donde también dirige el Seminario de Estudios sobre la Globalidad. Ha sido secretario de Salud federal, presidente de la Academia Mexicana de Ciencias y de la Academia Nacional de Medicina, así como rector de la UNAM. Por sus investigaciones en el campo de la psiquiatría y de la salud mental recibió el Premio Nacional de Ciencias y Artes.

BIBLIOTECA DE LA SALUD

MARIHUANA Y SALUD

JUAN RAMÓN DE LA FUENTE • DENÍ ÁLVAREZ ICAZA • RODOLFO
RODRÍGUEZ CARRANZA • LUCIANA RAMOS LIRA • OSCAR
PROSPÉRO GARCÍA • FRANCISCO MESA RÍOS • GADY ZABICKY
SIROT • MARIO MELGAR ADALID

Marihuana y salud

Coordinación

JUAN RAMÓN DE LA FUENTE



FONDO DE CULTURA ECONÓMICA
ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

Primera edición, 2015
Primera edición electrónica, 2015

Diseño de portada: Laura Esponda Aguilar

Esta obra se publica con el apoyo de Conacyt

D. R. © 2015, Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria; 04510 México, D. F. Facultad de Medicina

D. R. © 2015, Academia Nacional de Medicina
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Av. Cuauhtémoc, 330; 06725 México, D. F.

D. R. © 2015, Fondo de Cultura Económica
Carretera Picacho-Ajusco, 227; 14738 México, D. F.
Empresa certificada ISO 9001:2008



www.fondodeculturaeconomica.com

Comentarios:
editorial@fondodeculturaeconomica.com
Tel. (55) 5227-4672

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra, sea cual fuere el medio. Todos los contenidos que se incluyen tales como características tipográficas y de diagramación, textos, gráficos, logotipos, iconos, imágenes, etc. son propiedad exclusiva del Fondo de Cultura Económica y están protegidos por las leyes mexicana e internacionales del copyright o derecho de autor.

ISBN 978-607-16-3391-0 (mobi)

Hecho en México - *Made in Mexico*

SUMARIO

Presentación
Introducción

Primera parte

BOTÁNICA, QUÍMICA Y FARMACOLOGÍA DE LA *CANNABIS SATIVA*. EL SISTEMA
ENDOCANNABINOIDE

I. *Cannabis sativa*

II. El sistema endocannabinoide y su farmacología

Segunda parte

MAGNITUD, TENDENCIAS Y FACTORES ASOCIADOS AL CONSUMO DE MARIHUANA

III. Tipos de usuario y la epidemiología del consumo

IV. Factores de riesgo asociados al uso, abuso y dependencia de marihuana

Tercera parte

EL IMPACTO BIOLÓGICO, PSICOLÓGICO Y SOCIAL DEL CONSUMO DE MARIHUANA

V. Efectos del consumo de marihuana sobre el sistema nervioso central

VI. Efectos del consumo de marihuana sobre otros órganos y sistemas

VII. Efectos psicosociales del consumo de marihuana

Cuarta parte

ASPECTOS SOCIOCULTURALES RELACIONADOS CON EL USO DE MARIHUANA

VIII. Contextos socioculturales del consumo y la estigmatización de los usuarios

IX. La marihuana ante la ley y la penalización de su consumo

Quinta parte

PROGRAMAS PREVENTIVOS Y MANEJO TERAPÉUTICO INTEGRAL DEL USUARIO CON
CONSUMO PROBLEMÁTICO DE MARIHUANA

X. Sobre la prevención del uso y del consumo problemático de marihuana

XI. El manejo terapéutico integral del usuario problemático de marihuana

Sexta parte
LA MARIHUANA MEDICINAL

XII. Usos medicinales de la *Cannabis sativa*

Bibliografía

Glosario

Acerca de los autores

Índice analítico

Índice general

PRESENTACIÓN

La necesidad de que las decisiones se fundamenten sobre evidencias científicas es incuestionable para los médicos, pero tal vez no sea obvio para quienes legislan, diseñan o implementan políticas públicas. Hoy sabemos que se cometen errores que ponen en riesgo a los pacientes cuando sus médicos toman decisiones diagnósticas o terapéuticas con base, solamente, en experiencias o creencias personales. Ello puede conducir a un individuo a la muerte, pero si las decisiones de política pública sobre temas como el que aquí se trata se toman sin el indispensable sustento que la ciencia ofrece, pueden afectar negativamente no a una sino a miles de personas. Por ello, tomar decisiones legislativas o de política pública sin considerar el conocimiento existente sobre el asunto en cuestión puede llegar a ser una enorme irresponsabilidad.

Parece que muchas de las discusiones actuales sobre las adicciones, gran preocupación de nuestros tiempos, transitan por la superficie de argumentos triviales sin poder ser anclados en lo que se ha demostrado saber sobre esta realidad que tanto lacera. Por ejemplo, se discute sobre diferentes tipos de adicciones como si se tratara de una sola. Se quiere dar la misma solución a todas cuando no son iguales. Se acaloran los debates sobre legislar o no legislar sin entender que cada una de estas adicciones tiene consecuencias diversas que difícilmente se resolverán solamente con disposiciones para permitir o castigar el consumo de todas las sustancias que las producen, nuevamente, como si fuesen una. Se tratan exclusivamente como un asunto policial, judicial, legislativo e incluso comercial como si no fuese un problema de salud a pesar de que el consumo de muchas de éstas, paradójicamente, se clasifica como delito, precisamente ¡contra la salud! Hay sustancias adictivas, como el alcohol o el tabaco, que no están penalizadas a pesar de que también causan daños. El tema está saturado de contradicciones, inconsistencias, desconocimiento y, peor aún, de emociones y tensiones con pobres sustentos. Por ello, es necesario hacer visible la evidencia científica, y diferenciar y enfocar los diferentes tipos de adicciones para evitar polémicas bizantinas que conducirían a decisiones equivocadas después de procesos inútiles de deliberación carentes de justificación.

Justamente aquí radican varias virtudes de esta publicación. Se trata de un libro enfocado en la marihuana, se analiza desde la perspectiva de la salud, se aborda a través de una gama muy amplia de perspectivas que no demeritan la profundidad del análisis y, sobre todo, se ofrece evidencia científica. No tengo duda de que solamente de esta manera podremos avanzar en contra de las adicciones: con análisis rigurosamente documentados sobre cada uno de estos

problemas que, en conjunto y superficialmente tratados, difícilmente podremos resolver aunque muchos aún no se hayan dado cuenta de ello.

La sociedad está saturada de generalizaciones, de información y desinformación, de calificaciones y descalificaciones, de juicios y de prejuicios. Pero lo peor es que pudiesen estar igualmente confundidos quienes deben ser responsables de legislar y de formular las políticas públicas para enfrentar el problema, y los médicos que se enfrentan a pacientes adictos sin saber qué hacer para manejarlos. De aquí la necesidad imperiosa de aportar información bien fundamentada que permita aclarar el turbulento escenario. Para ello, como a través de un prisma de múltiples facetas, este libro aproxima esa información sobre el estado del arte a una variedad de posibles lectores, de manera didáctica y en un formato muy accesible.

Sin embargo, proporcionar evidencia científica rigurosa, actual y con tal amplitud y profundidad, no es suficiente *per se* si ese conocimiento no está respaldado por la credibilidad de quienes la ofrecen. Aquí se encuentra otra de las virtudes de este libro. Quienes le dan contenido son todos ellos científicos reconocidos por su seriedad académica, que han realizado un análisis profundo del tema a través de una gran cantidad de consultas bibliográficas y de reuniones con expertos provenientes de ámbitos plurales. Además, el liderazgo es incuestionable, pues para un tema como éste, nadie mejor que el doctor Juan Ramón de la Fuente: psiquiatra, investigador distinguido y responsable exitoso, en su momento, de la política pública de salud de nuestro país. No podría haber mejor combinación para garantizar la confianza en la seriedad de lo que aquí se analiza. Por ello, cuando el doctor De la Fuente propuso a la Academia Nacional de Medicina realizar este proyecto de manera conjunta con la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través del Seminario de Estudios sobre la Globalidad que él coordina, lo consideramos un honor pues, por si fuesen pocos los méritos señalados, se trata de uno de nuestros miembros más destacados, ex presidente, que ha llegado a la categoría de honorario, la más alta distinción a la que puede aspirar cualquier académico de esta sesquicentenaria corporación.

En resumen, se trata de un libro bien enfocado, que analiza la evidencia científica vigente de manera rigurosa y profunda, a través de un amplio espectro pero, sobre todo, respaldado por el prestigio acumulado de sus autores y de su coordinador, quienes dan al contenido la credibilidad indispensable para analizar el problema. Estoy seguro de que éste será un punto de referencia inevitable sobre este tema para quienes quieran saber más del asunto, para quienes deseen estudiarlo en profundidad y para quienes deban tomar decisiones, clínicas o de amplio alcance, y puedan evitar de esta manera que del pedestal de la ignorancia se yerga la estatua del atrevimiento.

ENRIQUE RUELAS BARAJAS

INTRODUCCIÓN

Durante los primeros meses de 2013, la Academia Nacional de Medicina y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través del Seminario de Estudios sobre la Globalidad, decidieron emprender una revisión sistemática sobre un tema tan complejo como controvertido: la relación que existe entre la marihuana y la salud.

A lo largo de veinte meses, el seminario organizó numerosas reuniones de trabajo, simposia, coloquios, discusiones con expertos nacionales e internacionales, y sus integrantes participaron en diversos foros y reuniones de carácter científico y social. Simultáneamente, se inició una revisión cuidadosa de la literatura, se discutió con rigor la naturaleza y la trascendencia de múltiples publicaciones y se definieron los temas que deberían formar parte del documento que, a manera de informe, pudiera presentarse ante la comunidad médica y los sectores sociales interesados en el mismo, para su análisis y difusión.

Después de someter a un escrutinio exhaustivo los variados textos que fueron surgiendo, como resultado de cada uno de los temas que se habían analizado y discutido a profundidad, se pensó en la posibilidad de que dicha información se presentara de manera didáctica, de tal suerte que los interesados pudieran tener una visión de conjunto que incluyera desde los aspectos más básicos (referentes a los conceptos celulares y farmacológicos), hasta sus implicaciones culturales, sociales y legales, sin perder su objetivo central: los aspectos clínicos en su dimensión biológica, psicológica y antropológica con un enfoque preventivo, diagnóstico y terapéutico.

Cannabis sativa es el nombre de una planta milenaria, cuyo consumo humano en diversas modalidades y con propósitos disímolos ha llamado poderosamente la atención a lo largo de los años. Usada con fines rituales, recreativos o medicinales, ha sido lo mismo sacralizada que criminalizada y, en los últimos años, se ha convertido también en motivo de numerosas investigaciones que han ido descubriendo, de manera paulatina, los secretos que subyacen en esta planta que contiene decenas de sustancias químicamente activas, capaces de interactuar con muy diversas estructuras moleculares de distintos aparatos y sistemas del organismo.

La magnitud, las tendencias y los factores asociados al consumo de marihuana tanto en México como en el mundo deben conocerse con objetividad, analizarse con rigor y asumirse como verdades transitorias, porque muy probablemente seguirán evolucionando en un sentido o en otro durante los próximos años. Los efectos de su consumo son múltiples; por supuesto que

algunos pueden ser nocivos, sin embargo, cada vez hay menos dudas de que, en determinadas circunstancias, las sustancias conocidas genéricamente como cannabinoides pueden ser también potencialmente benéficas.

En todo caso, la perspectiva científica (que ha inspirado el trabajo del grupo en el seminario y es la que deseamos transmitir a través de estas páginas) nos ha permitido aproximarnos a los aspectos fundamentales del fenómeno con objetividad, sin prejuicios, con el propósito de entender y no con el afán de juzgar, los aspectos socioculturales de un fenómeno de tal complejidad.

Así como las ciencias básicas son fundamentales para conocer la *Cannabis* y sus efectos en el organismo, las ciencias sociales nos permiten dimensionar las consecuencias de su consumo en el contexto del individuo y su comunidad; es decir, de la persona y de la interacción de ésta con su sociedad, bajo patrones culturales diversos. Y puesto que se trata de un proceso complejo (que puede llegar a ser patológico en algunos casos, pero no en todos), tanto la información como la educación, así como la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación, se convierten en fundamentos necesarios para la aproximación sensible y rigurosa que el tema demanda.

Los resultados de los trabajos del seminario se han expresado en distintas formas. Las discusiones académicas tanto nacionales como internacionales que hemos promovido, y en las que hemos participado activamente, han tenido un impacto favorable en la opinión pública, toda vez que en sectores crecientes de la población se ha diseminado información más objetiva y veraz. En el ámbito científico, el dinamismo de la investigación y la demanda por conocer mejor sus hallazgos y aprender a interpretarlos con un enfoque multidisciplinario e integral nos llevó a organizar un diplomado en la Facultad de Medicina de la UNAM, el primero en su género, que ha tenido, por cierto, una respuesta muy estimulante no sólo de parte de los estudiantes, sino también de los profesores.

Este volumen rebasó nuestras propias expectativas al convertirse cada vez más en una monografía que refleja el “estado del arte” de un tópico que es de interés para la ciencia y para la medicina, pero también para la sociedad. Imposible habría resultado no haber seguido adelante. Lo que se pensó en un principio como un “reporte técnico” adquirió, de manera progresiva, una fisonomía diferente.

Por ser un tema de actualidad y que seguramente permanecerá en la agenda pública durante buen tiempo, confiamos en que este volumen contribuya a entender mejor la fascinante interacción entre el ser humano y la naturaleza; entre la marihuana y la salud; entre su consumo recreativo y la adicción; entre su consumo ocasional, el abuso patológico y su uso potencialmente terapéutico.

Marihuana y salud: de la molécula al entorno social. ¿Qué nos dicen al respecto las ciencias biomédicas y las ciencias sociales? ¿Qué sabemos desde el punto de vista clínico? ¿Hasta qué grado estamos frente a una sustancia medicinal o frente a una droga de abuso? Algunas respuestas a estas y otras

preguntas podrán encontrarse en los diversos capítulos de este volumen que forzosamente deberá actualizarse de manera continua en los próximos años.

JUAN RAMÓN DE LA FUENTE

PRIMERA PARTE

BOTÁNICA, QUÍMICA Y FARMACOLOGÍA
DE LA *CANNABIS SATIVA*
EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Los productos de la *Cannabis sativa*, como marihuana y hachís, han sido utilizados desde hace varios siglos con fines medicinales, religiosos y recreativos. Si bien los efectos del consumo de la marihuana ya habían sido descritos, sólo a finales de los años sesenta se aislaron los cannabinoides, compuestos a los que se les atribuye la mayor parte de las propiedades psicoactivas y medicinales de la *Cannabis sativa*. En las décadas siguientes fue posible demostrar que el organismo produce en forma natural moléculas con acción cannabinoidea, y que el cerebro de los humanos y de otras especies cuenta con un receptor endógeno de los compuestos cannabinoides. La caracterización de un sistema cannabinoide endógeno renovó el interés médico por la marihuana, y los datos de los últimos 20 años indican que los endocannabinoides desempeñan un papel fundamental en la fisiología de numerosos aparatos y sistemas del organismo.

I. *CANNABIS SATIVA*

LA *CANNABIS SATIVA* (cannabis) es una planta milenaria cuyas propiedades han sido ampliamente aprovechadas por el hombre; los datos arqueológicos e históricos revelan su uso como alimento, como fuente de fibras, su uso con fines recreativos y espirituales, lo mismo que para paliar muy diversas enfermedades. La cannabis es originaria de Asia central y fue cultivada por primera vez en China, India, Afganistán y Paquistán,¹ países donde se generó el primer registro de sus propiedades medicinales y se tuvieron los primeros conocimientos sobre sus usos industriales. Esta información se extendió progresivamente a diversos países asiáticos y a Europa, siendo Grecia el país que dio más importancia a su uso textil, por ser el cáñamo muy resistente y útil para la elaboración de diversas prendas. Los griegos y los romanos mencionan la cannabis en sus escritos por su fibra, pero también lo hacen por sus propiedades medicinales.

La *Cannabis sativa* (cannabis) es una planta originaria de Asia central.

Los árabes, en especial Avicena (980-1037), describieron con detalle sus propiedades medicinales, y en la Europa medieval la cannabis cobró importancia por sus semillas como fuente de alimento y, en menor proporción, por sus acciones medicinales.² Para algunos autores la cannabis llegó al continente americano en el siglo xv con los colonizadores, quienes además de usar diversos materiales elaborados con hilo de cáñamo, traían consigo semillas de la planta para sembrarlas en las nuevas tierras y continuar elaborando lencería, ropa, calzado y demás utensilios necesarios para sobrevivir. Otros autores aseguran que llegó primero a Brasil, que fue traída por los esclavos africanos, especialmente por los provenientes de Angola, donde se utilizaba regularmente en los rituales religiosos, y que de ahí se extendió a todo el continente.³ Si este supuesto es correcto, la planta llegó a México en una embarcación a través de Centroamérica. En nuestro país las condiciones climáticas favorecieron su arraigo, y pronto se conocieron sus efectos recreativos y medicinales.

A lo largo de la historia esta planta se ha empleado con propósitos diversos: como alimento, como fuente de fibras, con fines recreativos y espirituales, y para paliar muy diversas enfermedades.

La *Cannabis sativa* cobró importancia en la segunda mitad del siglo pasado,

cuando se observó que uno de sus productos, la marihuana, era la droga ilegal de mayor consumo en el mundo, incluido México, especialmente entre la población joven.

En este capítulo se revisan brevemente los aspectos taxonómicos, botánicos y químicos de la *Cannabis sativa*, conocimientos indispensables para la correcta comprensión de los efectos biológicos y usos medicinales de sus productos.

TAXONOMÍA Y BOTÁNICA

Cannabis sativa L. es el nombre científico de la planta (la L. se refiere a Linneo, quien la describió por primera vez y le dio su nombre botánico) y, desde el punto de vista taxonómico, pertenece a la clase de las dicotiledóneas, orden 4º, urticales, y a la familia Cannabaceae; su género es *Cannabis* y la especie mas conocida es *sativa*; algunos autores se refieren a ella como una sola especie: *Cannabis sativa* L. Se han descrito tres subespecies: *Cannabis sativa sativa*, *Cannabis sativa indica* y *Cannabis sativa ruderalis*, las cuales se distinguen por su anatomía, hábitos de crecimiento, variación de hojas y tipo de semillas. Estas tres subespecies permanecieron separadas geográficamente durante mucho tiempo: la *indica* era típica del Sudeste asiático; la *ruderalis*, de Rusia, y la *sativa*, de Europa y África.⁴

Al momento se encuentran registradas 11 especies de cannabis, además de varias subespecies.

Actualmente se cultivan una gran variedad de especies y de híbridos; se pueden encontrar plantas puras, como la Santa Marta Gold (*C. sativa*) y la Hindu Kush (*C. indica*), y variedades híbridas con ciclos de vida cortos, de dos o tres meses, adaptadas a condiciones de invernadero, como la Northern Lights, la Skunk, o variedades híbridas como la Early Pearl o la Híbrid Mix, adaptadas al exterior.

Independientemente de la especie o subespecie, el interés en las variedades de uso industrial (alto contenido en fibra y bajo contenido en cannabinoides) ha decaído notablemente y ahora se cultivan comúnmente variedades cuyos productos se utilizan con fines medicinales y recreativos (alto contenido en fitocannabinoides).

A la fecha, la base de datos del Missouri Botanical Garden tiene registradas 11 variedades de la especie *C. sativa*: *gigantea*, *indica*, *kafiristanica*, *kif*, *macroserpa*, *monoica*, *praecox*, *ruderalis*, *sativa*, *spontanea* y *vulgaris*, además de varias subespecies.⁵

Desde el punto de vista botánico, la *Cannabis sativa* es una planta herbácea,

anual, de tallo erguido, recto y rígido, con sección transversal cilíndrica, raíz pivotante, de aspecto áspero, color verde oscuro y con ramas cortas y frágiles. Siendo una planta dioica, el pie femenino es más fuerte y frondoso que el masculino, que es pequeño, delgado y se marchita rápidamente después de la floración.⁶ Las hojas de esta planta se diferencian según su ubicación; las hojas inferiores son opuestas, palmeadas, presentando de cinco a siete hojillas (foliolos) lanceolados, de bordes aserrados y enteros en los extremos; poseen un pecíolo muy largo con una estípula rectiforme en la base. Las hojas superiores, ubicadas en las proximidades de las inflorescencias, son alternadas o aisladas y de morfología diferente. No presentan pecíolo y pueden ser simples y poseer dos o tres segmentos (disectas o trisectas). Sus bordes son también dentados pero no se desarrollan tanto como las inferiores. Las flores masculinas se agrupan en racimos, son más pequeñas que las femeninas, de color amarillo verdoso. El cáliz lo forman cinco sépalos que rodean a cinco estambres, episépalos, en disposición opuesta, con grandes antenas colgantes. Las flores femeninas forman racimos muy contraídos de cimas interpuestas con brácteas foliáceas. El perianto de las flores femeninas forma un cono por cuyo extremo asoman dos estigmas largos de color rosado rojizo. El cáliz es urseolado, ovario súpero sentado, bicarpelar y unilocular que contiene un óvulo campilotropo, el cual da lugar en la madurez a un aquenio blando globular, grisáceo, rodeado por una bráctea muy rica en glándulas secretoras de resina. La resina es segregada por los pelos glandulares que se encuentran en toda la parte vegetativa, tanto en el pie femenino como en el masculino. El número de pelos y su grosor aumenta a medida que crece la planta, y están dispuestos principalmente en las hojas superiores y en las sumidades floridas. La resina, por tanto, la segrega tanto el pie masculino como el femenino, aunque proporcionalmente el pie femenino segrega más al ser más frondoso.

La *Cannabis sativa* se cultiva y es propia de las regiones templadas y subtropicales; su buen desarrollo requiere de ciertas condiciones ambientales: temperatura (20-25 °C), humedad (60-70%), fotoperiodo (16/8 de luz/oscuridad) y luminosidad natural.⁷ El ciclo natural de la cannabis inicia en primavera con la germinación de las semillas; la etapa de crecimiento ocurre a mediados del verano e inicia la floración, que dura de dos a tres meses y, para la mayoría de las variedades, la cosecha óptima se da a principios de otoño.⁸

En México, su distribución incluye los estados de Chiapas, Chihuahua, Colima, México, Durango, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Oaxaca, Querétaro, Sinaloa, Sonora, Yucatán y Zacatecas. En nuestro país, la denominada *Acapulco Gold* es una de las variedades más cultivadas y apreciadas, que se reconoce por su característico color dorado en las hojas; se le considera como una variedad especial por su alta concentración de cannabinoides, aunque no existe evidencia científica que valide esta información. Tampoco existen estudios formales sobre la clasificación botánica de esta ni de otras variedades

cultivadas en México.⁹

QUÍMICA

La composición química de la *Cannabis sativa* es muy compleja, ya que contiene más de 400 productos químicos de diversa índole, y más de 60 cannabinoides (fitocannabinoides), siendo el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) el más abundante y biológicamente más poderoso.¹⁰ A la fecha se han identificado varias subclases de fitocannabinoides, destacando 11 tipos, cada uno de ellos con un número variable de miembros: 1) cannabigerol, 2) cannabichromene, 3) Δ^9 -THC, 4) (-) Δ^9 -trans-tetrahidrocannabinol, 5) (-) Δ^8 -trans-tetrahidrocannabinol, 6) cannabicyclol, 7) cannabielsoin, 8) cannabinol, 9) cannabidiol, 10) cannabitriol y 11) miscelánea;¹¹ varios de esos fitocannabinoides, al igual que el Δ^9 -THC, son psicoactivos, pero otros, como cannabidiol, cannabigerol y cannabinol, no muestran esta propiedad.¹²

La *Cannabis sativa* contiene más de 400 productos químicos de diversa índole y más de 60 cannabinoides, de los cuales el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) es el más abundante y biológicamente el más activo.

La concentración de Δ^9 -THC varía ampliamente entre plantas de distinto origen (0.5 a 11%). Estas variaciones dependen, además de la subespecie, de los diferentes tipos de cultivo de *Cannabis sativa*, que van desde el cultivo natural o en huerta, pasando por el cultivo en macetas (luz natural o artificial), hasta el cultivo hidropónico.¹³ En los últimos 30 años, el cultivo sofisticado de la planta y las técnicas de hibridación han aumentado considerablemente la concentración de Δ^9 -THC. En los años sesenta y setenta del siglo pasado, el contenido de Δ^9 -THC de un cigarro de marihuana era del orden de 2.5 a 10 mg. Actualmente, un cigarrillo de marihuana típico contiene aproximadamente 20 mg de Δ^9 -THC;¹⁴ los que provienen de cultivos especiales pueden contener una mayor cantidad de Δ^9 -THC.¹⁵ Por esta razón el fumador actual de marihuana tiene mayor riesgo de intoxicación que el usuario de hace 20 o 30 años, y tiene que revisarse formalmente la farmacología de las dosis altas de marihuana.¹⁶ En un estudio reciente realizado en Japón se informa que la concentración media de Δ^9 -THC en un cigarrillo de marihuana es de 11.2%, y que la potencia máxima encontrada es de 22.6%;¹⁷ a la cannabis de máxima potencia se le conoce como *skunk*.

El contenido de Δ^9 -THC en un cigarrillo de marihuana es muy variable, con valores que van de 2.5 a 20 mg.

Al igual que el Δ^9 -THC, otros de los cannabinoides de la *cannabis* son psicoactivos, pero algunos, como cannabidiol, cannabigerol y cannabinol, no muestran esta propiedad.

Como ya se mencionó, además de los cannabinoides, la *Cannabis sativa* produce aproximadamente 400 productos químicos distintos (terpenos, azúcares, hidrocarburos, esteroides, flavonoides, compuestos nitrogenados y aminoácidos).¹⁸ De ellos, destaca la presencia de aproximadamente 120 terpenos,¹⁹ productos responsables del sabor de las diferentes variedades y que determinan, de alguna manera, la preferencia de los usuarios de las mismas, siendo el óxido de cariofileno el principal compuesto aromático y volátil que identifican los perros utilizados para la detección de narcóticos;²⁰ asimismo, la producción de flavonoides, entre los que sobresalen las cannflavina A y B, flavonoides que han mostrado actividad farmacológica, inhiben la producción de prostaglandinas. Otros componentes químicos de la planta se encuentran en menor proporción (estilbenoides, lignamidas y amidas fenolicas).²¹

Algunos de estos productos de la *Cannabis sativa* son biológicamente activos y parecen tener ciertos efectos comunes con los cannabinoides, mientras que otros (estilbenoides) parecen participar activamente en los mecanismos de defensa de la planta y se postula que tienen cierta actividad farmacológica en animales de laboratorio (antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria, antineoplásica, neuroprotectora, de protección cardiovascular y antioxidante); mientras que las amidas fenólicas tienen experimentalmente actividad citotóxica, antiinflamatoria, antineoplásica y analgésica, y para algunas lignanamidas se reporta actividad citotóxica (grossamida, cannabisina d y g).²²

Además de los cannabinoides, existen otros productos de la *Cannabis sativa* que también son biológicamente activos.

PRODUCTOS

Conviene puntualizar en este momento que los términos *Cannabis sativa* y marihuana no son sinónimos. El término marihuana describe al preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de la *Cannabis sativa*.²³ Para la preparación de la marihuana se cortan las ramas, hojas jóvenes, y se apartan los cogollos. A partir de este momento se inicia el

proceso de secado que, cuando se fabrica en cantidades importantes, requiere de instalaciones especiales para evitar la contaminación y reducciones en la concentración de sus principios activos.²⁴ De la misma planta se obtienen otros dos productos importantes, hachís y aceite de cannabis. Las glándulas de las inmunoflorescencias femeninas (cogollos) producen una resina, la cual una vez desecada y prensada recibe el nombre de hachís. El tercer producto es el aceite de cannabis, mezcla de aceites esenciales y resina extraída de la planta por medio de solventes.²⁵ Finalmente, el tallo de cannabis proporciona una fibra textil.

Los términos *Cannabis sativa* y marihuana no son sinónimos, pues cannabis se refiere a la planta y marihuana describe al preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños.

De la misma planta se obtienen otros dos productos importantes, hachís y aceite de cannabis.

Para una mejor comprensión sobre el tema de marihuana y salud, en esta obra se distingue y se separa la marihuana recreativa de la marihuana medicinal.

CONCLUSIONES

La *Cannabis sativa* es una planta milenaria cuyas propiedades industriales, recreativas y medicinales han sido ampliamente aprovechadas por el hombre. Su composición química es muy compleja, contiene un poco más de 60 estructuras cannabinoides (fitocannabinoides), entre las que destaca el Δ^9 -THC, y más de 400 productos de diferente estructura química. Se tienen registradas al menos 11 variedades de la especie sativa, cuya concentración de cannabinoides varía de una subespecie a otra. *Marihuana* es el término que describe al preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de la *Cannabis sativa*. De la misma planta se obtienen otros dos productos importantes, hachís y aceite de cannabis.

II. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y SU FARMACOLOGÍA

FARMACOLOGÍA DE LA MARIHUANA

Como se mencionó en el capítulo anterior, la *Cannabis sativa* sintetiza un número alto de productos químicos, entre ellos Δ^9 -THC y más de 60 moléculas de estructura química semejante (cannabinoides) y otros productos, como terpenos y flavonoides. Se acepta comúnmente que los efectos producidos por la inhalación del humo de marihuana se derivan principalmente de las acciones agonistas del Δ^9 -THC; sin embargo, no puede perderse de vista que con la inhalación también se absorben otras sustancias químicas con definida actividad biológica. De hecho, algunos cannabinoides actúan en la misma dirección que el Δ^9 -THC, otros antagonizan sus efectos, mientras que otros carecen de propiedades psicoactivas o éstas son muy discretas. Asimismo, las diversas variedades de cannabis pueden contener concentraciones distintas de estos compuestos.

En este capítulo se revisa la farmacología de la marihuana que se consume con fines recreativos.

Formas de administración

Aun cuando se puede autoadministrar por diversas vías, la forma habitual de consumo de marihuana es el cigarrillo liado a mano; en este caso se usan directamente las hojas y cogollos de *Cannabis sativa*, secos y desmenuzados, mezclados o no con tabaco (que favorece la ignición), formulación que en la jerga de los distribuidores y consumidores recibe muy diversos nombres: canuto, caño, carrujo, churro, de la verde, gallo, gold, hierba, huato, juanita, joint, juana, mafú, malayerba, mari, maría, marijane, monte, mostaza, mota, pasta, pasto, pito, porro, pot, toque.

Una vez que se aspira el humo del cigarrillo, la cantidad que efectivamente llega a los alvéolos pulmonares depende de la técnica de inhalación/exhalación, del porcentaje de aire inhalado y de la capacidad pulmonar individual; los fumadores de marihuana tienden a inhalar de manera más profunda que el fumador de tabaco, y mantienen el humo el mayor tiempo posible para favorecer su paso hacia los pulmones. La marihuana también se puede autoadministrar con fines recreativos usando pipas comunes y pipas de agua (cachimbas o *Bong*).

Farmacocinética

Con la inhalación, el humo llega a los pulmones y la cantidad que se absorbe depende de la manera en que se fume. La alta liposolubilidad de los componentes de la marihuana, en especial del Δ^9 -THC, favorece su paso rápido a través de la membrana de los capilares alveolares y alcanza la circulación pulmonar, la sistémica y, finalmente, llega al sistema nervioso central. Las concentraciones plasmáticas pico del Δ^9 -THC se alcanzan en 9-10 minutos y disminuyen rápidamente debido su amplia distribución tisular.¹ El Δ^9 -THC se une poco a poco a las proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente en el organismo y sólo 5 a 24% alcanza el sistema nervioso central. Se acumula en el tejido adiposo y bazo, reservorios de los cuales se desprende lentamente. Por su alta liposolubilidad, cruza las barreras hematoencefálica y placentaria, y llega a la leche materna.²

Los componentes de la marihuana se metabolizan principalmente en el hígado por las isoenzimas microsomales p-450. Se han identificado cerca de 100 metabolitos del Δ^9 -THC, algunos de los cuales son activos.³ Su vida media es muy variable y se estima que es de 24 a 72 horas;⁴ su metabolito principal es el 11-OH- Δ^9 -THC, el cual tiene una vida media plasmática de 15 a 18 horas. El Δ^9 -THC puede ser retenido en el cuerpo hasta 30-45 días después de una sola administración, y los metabolitos de una sola dosis de marihuana pueden ser detectados en orina de tres a cinco días después de su administración.⁵

Con fines terapéuticos se han estudiado otras vías y formas de administración de *Cannabis sativa*: ocular, sublingual, dérmica, oral y rectal; las dos últimas son las más interesantes. Con la administración oral la absorción de los componentes de la planta suele ser errática y las concentraciones plasmáticas de Δ^9 -THC aumentan lentamente (una a tres horas), alcanzando concentraciones máximas en 120-180 minutos, que persisten por 5-12 horas sin un efecto pico definido.⁶ Por esta vía, el fenómeno de primer paso (biotransformación hepática) es importante; sin embargo, no resulta en pérdida total de la actividad. La cantidad de Δ^9 -THC que se absorbe equivale a 25-30% de la que se absorbería fumando la misma cantidad. Cabe agregar que la administración rectal resulta en una biodisponibilidad mayor que la vía oral.

El Δ^9 -THC se retiene en el cuerpo hasta por 30 a 45 días, y en el caso de un único consumo, los metabolitos son detectables en orina durante tres a cinco días, o por más tiempo, si el empleo ha sido en varias ocasiones.

Finalmente, una serie de investigaciones en curso está encaminada al desarrollo formal de otras formas de administración, como parches (Medical

Marijuana Delivery Systems), cremas y geles de cannabis.

Efectos farmacológicos

La inhalación de humo de marihuana produce efectos en diversos aparatos y sistemas, especialmente en el sistema nervioso central. En la interpretación de los efectos agudos de marihuana es importante tener en cuenta que, en conjunto, son consecuencia de más de 460 sustancias químicas que pueden interactuar entre sí de manera sinérgica y/o antagónica.

Los efectos de la marihuana son dependientes de la dosis.

En una fracción considerable de los estudios clínicos que buscan explorar los efectos agudos de la marihuana, el Δ^9 -THC es administrado en forma intravenosa u oral. Si bien este cannabinoide es el componente psicoactivo más poderoso, es un error común atribuirle sólo a esta sustancia los efectos agudos y crónicos de la marihuana.⁷

La mayor parte de los efectos producidos por la inhalación del humo de marihuana se derivan de las acciones del Δ^9 -THC; sin embargo, con la inhalación también se absorben otras sustancias con actividad biológica.

Sistema nervioso central

Los efectos de la inhalación de humo de marihuana se manifiestan por alteraciones del pensamiento y conducta. Estas alteraciones son muy complejas y guardan relación con la subespecie de cannabis empleada en su preparación, con la cantidad inhalada (dosis-dependientes), con la experiencia previa del usuario, con su estado de ánimo, con sus expectativas sobre los efectos de la marihuana y con el medio ambiente que lo rodea.⁸

La razón principal para consumir marihuana es experimentar su efecto euforizante (“viaje”, “high”); éste se puede lograr con dosis relativamente bajas (2.5 mg/cigarrillo) e incluye sensación de bienestar, euforia, locuacidad, disminución de la ansiedad, del estado de alerta, de la irritabilidad, y aumento de la sociabilidad; los usuarios comparten desinhibidamente sus pensamientos y experiencias.⁹ El cuadro de euforia se inicia en minutos, alcanza un máximo en 15-30 minutos y se mantiene, dependiendo de la dosis, por aproximadamente dos horas. La euforia, la acción relajante y el alivio de la tensión son los efectos más deseados por los consumidores de marihuana.

Los usuarios también informan que experimentan hormigueo, mareo, desrealización, alteraciones temporoespaciales, somnolencia y sensación subjetiva de un incremento en la velocidad de asociación de las ideas. Un porcentaje pequeño de ellos presenta sensaciones desagradables, entre las que se puede incluir la ansiedad y el pánico.¹⁰

Por su efecto euforizante, no debe sorprender que los usuarios señalen que consumen marihuana para sentirse “bien”, por “placer”. Además, esta sensación de bienestar y placer suele acompañarse de cambios en la percepción de diversos estímulos, de tal manera que los colores parecen más brillantes, la música más vívida y las emociones más intensas.¹¹ Los usuarios refieren que aumenta el placer por las experiencias ordinarias como comer (de hecho, aumenta el apetito), escuchar música, conversar y tener relaciones sexuales; además cursan con cierta distorsión en la percepción espacial y temporal.¹²

La razón principal por la que un usuario consume marihuana es experimentar su efecto euforizante y ansiolítico, así como cambios en la percepción y un aumento en el placer derivado de las experiencias sensoriales.

Alteraciones cognitivas, perceptuales y psicomotoras asociadas a la intoxicación aguda con marihuana y con Δ^9 -THC

Los estudios controlados sobre las alteraciones cognitivas y perceptuales producidas por dosis altas de marihuana son escasos, y la información disponible más abundante es sobre los efectos del Δ^9 -THC; cabe repetir que no son equivalentes. En un estudio se observó que la administración intravenosa de Δ^9 -THC en dosis de 2.5 a 5 mg produce en algunos usuarios ocasionales de marihuana, durante 10 minutos, síntomas psicóticos leves (ideas sobrevaloradas), desrealización, alteraciones en la percepción del tiempo, en la percepción corporal y, en algunos de ellos, ansiedad y fatiga. Estos efectos persisten por aproximadamente tres horas después de la administración del cannabinoide y su intensidad guarda relación con la dosis administrada.¹³ Otra investigación confirma que durante la intoxicación aguda con Δ^9 -THC, en dosis de 10 mg por vía oral, se presentan alteraciones perceptuales, cambios afectivos así como síntomas psicóticos leves en algunos sujetos, aunque los efectos derivados del consumo de marihuana son variables entre individuos.¹⁴ En los usuarios regulares de marihuana se observan los mismos efectos, pero en menor intensidad.¹⁵ Además de estos efectos perceptuales, anímicos y cognitivos, los individuos sometidos a Δ^9 -THC cursan con déficits de la función motriz y alteraciones en la memoria, la atención y otras funciones mentales, mismas que

se describen a continuación.¹⁶

Una fracción menor de los sujetos puede cursar experiencias desagradables como pánico e ideas paranoides durante la intoxicación con marihuana.

Los déficits cognitivos asociados al consumo de marihuana se han explorado mediante estudios de tipo experimental, en los que se administra una dosis conocida de Δ^9 -THC, ya sea por vía oral o intravenosa, o mediante la inhalación de marihuana con un porcentaje definido de este cannabinoide.

Dentro de las funciones atencionales se ha informado de fallas en diversos procesos, incluyendo la atención sostenida, la atención selectiva y la atención dividida.¹⁷ La asociación entre las dosis de marihuana (con un porcentaje de Δ^9 -THC de 1.8 hasta 20%) o con Δ^9 -THC por vía oral (10 mg) y las fallas atencionales no es consistente; es posible que esto se deba a que las dosis y los paradigmas empleados en las investigaciones son diferentes y, también, a que los usuarios crónicos pueden desarrollar tolerancia.¹⁸

Durante la intoxicación con marihuana o con Δ^9 -THC, se pueden presentar fallas en la inhibición de la conducta, incremento en el tiempo de respuesta y alteraciones en la atención y en la memoria de trabajo.

Algunos estudios revelan que al realizar tareas que requieren atención dirigida a estímulos auditivos, el flujo sanguíneo de los sujetos que inhalan marihuana (aproximadamente 20 mg de Δ^9 -THC) aumenta en áreas como la corteza orbitofrontal, el lóbulo temporal y el cíngulo anterior, mientras que disminuye a nivel de las cortezas auditivas. Estos cambios se presentan aún cuando el desempeño en las tareas no se vea afectado, lo cual puede ser un reflejo de cambios compensatorios en la actividad cerebral.¹⁹

La respuesta en paradigmas que evalúan la memoria de trabajo es más lenta y se registran más fallas en los individuos expuestos a marihuana.²⁰ En un estudio controlado, en el cual los voluntarios inhalan marihuana en dosis altas (contenido de Δ^9 -THC de 29.3 hasta 69.4 mg), se encontró que la disminución en la memoria de trabajo inducida por este cannabinoide se correlaciona con cambios electrofisiológicos, particularmente con un decremento en la banda theta, y que estos cambios son dependientes de la dosis.²¹ Otras investigaciones han confirmado que tanto la inhalación de marihuana como el Δ^9 -THC tienen un efecto sobre la memoria de trabajo.²² En un estudio, con un diseño cruzado, controlado con placebo, se observó que la administración intravenosa de 6 mg de Δ^9 -THC disminuye la actividad cerebral en áreas como la corteza prefrontal

dorsolateral izquierda y el giro temporal, que normalmente son reclutadas para ejecutar tareas que requieren memoria de trabajo.²³

Aparentemente, la fluencia verbal no se ve afectada de manera importante con dosis relativamente bajas de Δ^9 -THC.²⁴ El estudio de las alteraciones cognitivas producidas por la administración intravenosa Δ^9 -THC, en dosis de 2.5 a 5 mg, en un grupo de sujetos con antecedente de exposición a marihuana (menor a 100 episodios) y uso reciente ocasional, muestra que el desempeño en la condición placebo y en la condición experimental es relativamente semejante; el Δ^9 -THC no reduce de manera significativa el número de palabras generadas en un minuto.²⁵

Las alteraciones mnésicas son las fallas cognitivas vinculadas a la intoxicación con marihuana, o con Δ^9 -THC, que se han reportado en forma más consistente.²⁶ La administración de este cannabinoide por vía oral (15 mg) o intravenosa (2.5 a 6 mg) da lugar a un deterioro en el desempeño de tareas que evalúan la memoria inmediata, la evocación, la memoria procedural, el aprendizaje verbal y el aprendizaje asociativo.²⁷

Los resultados de algunos estudios sugieren que, al igual que se observa en las funciones de atención, los déficits son más evidentes en los usuarios ocasionales, mientras que los consumidores crónicos de marihuana desarrollan cierta tolerancia a los efectos deletéreos del Δ^9 -THC sobre la memoria.²⁸ Además, el desempeño puede mantenerse dentro de parámetros normales, pero se evidencian cambios, posiblemente compensatorios, en la actividad cerebral.²⁹

El consumo de marihuana (con dosis de Δ^9 -THC de 13 a 17 mg) o la administración de Δ^9 -THC vía oral (7.5 a 15 mg) aumenta el tiempo de reacción.³⁰ Se ha reportado que tanto los usuarios ocasionales como los usuarios crónicos presentan un incremento en el tiempo necesario para frenar una respuesta, y una mayor frecuencia de respuestas incorrectas cuando se encuentran bajo su efecto, lo cual indica fallas en los mecanismos de inhibición.³¹ Estos efectos se han confirmado en otros estudios.³²

La disminución en la capacidad de tomar decisiones bajo los efectos de la marihuana es un hallazgo controvertido. En un experimento que incluyó usuarios intensos de marihuana (con un promedio de 24 cigarros a la semana) se documentó, tras la administración de un cigarro de marihuana (3.9% de Δ^9 -THC), una menor velocidad de respuesta en la tarea Iowa Gambling Sorting Test, pero la selección de cartas y el riesgo asumido en las apuestas no se vieron afectados. Se han reportado resultados similares en otras investigaciones realizadas en usuarios crónicos expuestos a Δ^9 -THC (10 mg vía oral, o 500 mcg/kg por inhalación).³³

A diferencia de los consumidores regulares, en el caso de los usuarios ocasionales, la inhalación de marihuana (3.58% de Δ^9 -THC) se ha vinculado con

una selección más frecuente de opciones de alto riesgo.³⁴

Los resultados de algunos estudios sugieren que los déficits cognitivos debidos al consumo de marihuana son más evidentes en los usuarios ocasionales, ya que los consumidores crónicos desarrollan cierta tolerancia.

Los resultados de los estudios que han evaluado el desempeño en tareas de razonamiento, abstracción y flexibilidad cognitiva son inconsistentes, aunque algunos de ellos coinciden en que el consumo de marihuana ocasiona una disminución en la flexibilidad cognitiva y en el razonamiento.³⁵

Algunas de las funciones cognitivas y motrices que se ven afectadas después del consumo de la marihuana son requeridas al momento de conducir un automóvil. Los estudios que evalúan el desempeño de los individuos en paradigmas que ponen a prueba las habilidades de conducción y la relación entre el consumo de marihuana y los accidentes viales se analizan en la tercera parte (véase el capítulo VII, “Efectos psicosociales del consumo de marihuana”).

Existen investigaciones que indican que bajo el efecto de la marihuana se presenta una disminución en la flexibilidad cognitiva y en el razonamiento; sin embargo, los resultados son inconsistentes.

Efectos en otros aparatos y sistemas

La muy amplia distribución de receptores cannabinoides (véase más adelante en este capítulo) explica por qué la inhalación de marihuana produce alteraciones en diversos sistemas fisiológicos.³⁶

A nivel cardiovascular, la inhalación de marihuana o la administración intravenosa de Δ^9 -THC facilita la conducción a nivel del nodo auriculoventricular y ocasiona un aumento en la frecuencia cardiaca dosis-dependiente (en un rango de 20 a 100% de incremento), efecto al cual los consumidores jóvenes desarrollan rápidamente tolerancia.³⁷ También provoca un ligero aumento en la presión arterial diastólica e hipotensión ortostática.³⁸ En conjunto, estos cambios se traducen en un incremento de 30% o más en el gasto cardiaco.³⁹ Por otro lado, produce vasodilatación en ciertos territorios, como en la conjuntiva que se muestra enrojecida, signo que facilita el diagnóstico de consumo reciente.⁴⁰

El consumo de marihuana ocasiona un aumento en la frecuencia cardiaca, efecto al cual los consumidores jóvenes desarrollan rápidamente tolerancia. También provoca un ligero incremento en la presión arterial diastólica e hipotensión

En las vías respiratorias, la administración de Δ^9 -THC disminuye el tono de la musculatura lisa de los bronquios. En una revisión sistemática reciente se identificaron 14 estudios que valoraron el efecto de la administración de 5 a 20 mg de Δ^9 -THC sobre la función ventilatoria de sujetos sanos. En 12 de las 14 investigaciones fue posible documentar cambios en la función ventilatoria, consistentes en un aumento de 8 a 48%, en la conductancia específica de la vía aérea y en un incremento en FEV1 (volumen expiratorio forzado por segundo).

La broncodilatación debida a la acción del Δ^9 -THC se presenta dentro de los primeros 15 minutos y se prolonga hasta por cinco horas.⁴¹ La respuesta de los pacientes con asma al Δ^9 -THC es variable; mientras que en algunos también ocasiona broncodilatación, en otros puede producir broncoconstricción.⁴² Posiblemente la respuesta paradójica al Δ^9 -THC tenga que ver con que el compuesto puede producir irritación a nivel local.

La marihuana también ocasiona una reducción en la formación del humor acuoso en el globo ocular, inhibe la salivación y disminuye el tono muscular, efecto que parece derivarse tanto de una acción central como de una acción específica sobre la placa neuromuscular.⁴³

La marihuana también ocasiona broncodilatación, una reducción en la formación del humor acuoso en el globo ocular, inhibe la salivación y disminuye el tono muscular.

Efectos sistémicos asociados al consumo de grandes dosis de marihuana

Como ya se mencionó, las dosis altas de marihuana producen muy diversas alteraciones derivadas de sus acciones sobre el sistema nervioso central. A nivel sistémico, el sujeto puede cursar con aumento de la frecuencia cardíaca y cambios en la presión arterial;⁴⁴ sin embargo, el riesgo de muerte por sobredosis de marihuana es mínimo y, hasta donde sabemos, no se tienen reportes sobre muertes provocadas por dosis altas de marihuana.

En animales de laboratorio se informa que en ratones (vía oral) y en monos (vía intravenosa) la dosis letal de Δ^9 -THC es mayor a 15 g (dosis extrapolada), dosis muy superior a los 2.5-15 mg que se requieren para percibir sus efectos euforizantes.⁴⁵ Esta información sobre marihuana contrasta claramente con la relación observada con otras drogas ilegales (cocaína, 1200 mg vs. 80 mg) y legales (codeína, 800 mg vs. 40 mg; metadona, 100 vs. 5 mg; flunitrazepam, 30

mg vs. un miligramo).

No se han reportado muertes por sobredosis de marihuana.

Mecanismo de acción

Los efectos farmacológicos de la marihuana se producen y explican por la presencia de receptores específicos denominados cannabinoides, mismos que están distribuidos en todo el organismo y por los cuales las estructuras cannabinoides como el Δ^9 -THC tienen un alto grado de afinidad. Como se describe en el siguiente apartado, “El sistema endocannabinoide”, los receptores cannabinoides mejor caracterizados son CB₁R y CB₂R, los cuales se encuentran ubicados en la membrana celular, predominan en las terminales presinápticas, tienen siete dominios transmembrana y forman parte de la superfamilia de receptores acoplados a las proteínas G (metabotrópicos). El Δ^9 -THC, el ingrediente psicoactivo más poderoso de la marihuana, así como los ligandos endógenos anandamida y 2-araquidonoilglicerol (2-AG) producen su efectos farmacológicos porque se unen y activan los receptores cannabinoides CB₁R y CB₂R; el 2-AG tiene más afinidad por CB₂R que la anandamida y es un agonista completo del CB₁R.⁴⁶ Por su parte, la anandamida en altas concentraciones también puede modular otro tipo de receptores, como los TRPV1.⁴⁷

El proceso de señalización celular desencadenado por la activación (endógena y exógena) de los receptores cannabinoides es muy complejo e involucra a dos vías dependientes de proteína G y la modulación de la función de canales iónicos, así como mecanismos independientes de proteínas G, incluida la activación de varias MAPKS⁴⁸ (42 MAPKS, ERK⁴⁹ y JNK⁵⁰); también la señalización de la ceramida.⁵¹

Los receptores CB₁R, abundantes en el cerebro de los mamíferos, median los efectos psicoactivos de la marihuana. También están presentes, en menor densidad, en diversos aparatos y sistemas y tienen funciones regulatorias importantes.⁵² Los receptores CB₂R se expresan fundamentalmente en el sistema inmune y hematopoyético; también están presentes en otros tejidos, como el miocardio, endotelio, músculo liso vascular, células de Kupffer, páncreas exocrino y endocrino, huesos, células y órganos reproductivos, y en varios tipos de tumores.⁵³ Una proporción de los mismos están presentes y tienen funciones relevantes en áreas específicas del cerebro.

Los efectos farmacológicos de la marihuana se producen y explican por la presencia de receptores específicos denominados cannabinoides, distribuidos en todo el organismo.

Ambos tipos de receptores responden a los agonistas cannabinoides, endógenos y exógenos, los cuales transmiten rápidamente la señal al interior de las células y alteran su función.⁵⁴

El ser humano y otros organismos vivos sintetizan y liberan endocannabinoides, que son moléculas que actúan como ligandos endógenos para los receptores de cannabinoides.

El Δ^9 -THC y otros agonistas cannabinoides activan el proceso de señalización celular que, a través de las proteínas G, inhiben la actividad de la enzima adenilato ciclasa y, en consecuencia, la concentración intracelular de AMPc,⁵⁵ nucleótido que funciona como segundo mensajero en las rutas de transducción de la señal intracelular como respuesta a un estímulo externo, como es el caso del Δ^9 -THC, o interno, como ocurre con diversos ligandos endógenos como la anandamida y el 2-AG (endocannabinoides). El AMPc funciona activando diversas proteínas cinasas, como la PKA,⁵⁶ que fosforilan distintos sustratos; la disminución de su concentración intracelular reduce el proceso de fosforilación y, en consecuencia, la función celular. A través de ese proceso, los fitocannabinoides, en especial el Δ^9 -THC, inhiben la liberación de ciertos neurotransmisores, como serotonina, norepinefrina y acetilcolina, entre otros.

El proceso de señalización celular desencadenado por la activación de los receptores cannabinoides es muy complejo e involucra distintas vías de segundos mensajeros.

La activación de los receptores CB₁R también modula la conductancia de sodio y potasio, propiedades que están estrechamente relacionadas con la supresión de la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores. La alta afinidad del Δ^9 -THC por el receptor CB₁R, que como tal se expresa fundamentalmente en el cerebro, induce las propiedades psicoactivas de la marihuana, pero también está presente en una gran variedad de células y tejidos, particularmente en aquellos que regulan el balance energético. En contraste, los receptores CB₂ tienen una distribución más restringida, predominan en las células inmunes y se les ha identificado como el mediador más importante de las reacciones antiinflamatorias.⁵⁷

Los receptores de cannabinoides CB₁R son abundantes en el cerebro de los mamíferos y median los efectos psicoactivos de la marihuana.

Conclusiones

Los componentes químicos de la marihuana actúan directamente sobre el sistema nervioso central y afectan al mismo tiempo el funcionamiento de diversos aparatos y sistemas. Los efectos de la marihuana (en especial del Δ^9 -THC, su componente psicoactivo más poderoso) se caracterizan por euforia, relajación, e intensificación de las experiencias sensoriales ordinarias, alteraciones que guardan relación con la dosis recibida y con la variedad de *Cannabis sativa* utilizada en su preparación; en dosis altas produce un cuadro de intoxicación que puede ser severo; sin embargo no se ha informado de muertes asociadas con sobredosis de marihuana. Sus efectos farmacológicos se producen y explican por la presencia de receptores específicos (denominados cannabinoides) en la membrana celular, y distribuidos en todo el organismo.

EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Como ya se mencionó, la marihuana tiene efectos en el cerebro y en otros órganos y sistemas, debido a que los compuestos activos que contiene, como el Δ^9 -THC, actúan sobre un grupo de receptores membranales ahora denominados cannabinoides.

La demostración de que los seres vivos, incluyendo al ser humano, cuentan con receptores membranales a los cuales se unen los fitocannabinoides, dio fundamento a la búsqueda de ligandos endógenos para esos receptores, y a la caracterización de un sistema endocannabinoide. Ahora se sabe que el sistema cannabinoide está integrado por receptores, ligandos naturales, así como las enzimas que participan en su síntesis y degradación.

El sistema endocannabinoide está integrado por los receptores de cannabinoides, ligandos naturales o “endocannabinoides”, y las enzimas que participan en su síntesis y degradación.

Ya que el Δ^9 -THC y otros cannabinoides presentes en la marihuana tienen la capacidad de unirse a los receptores cannabinoides, los efectos inducidos por estos compuestos pueden entenderse mejor si se conoce la fisiología del sistema endocannabinoide.

El sistema endocannabinoide es filogenéticamente antiguo, está relacionado con múltiples procesos fisiológicos y, como se expondrá a continuación, en diversos tejidos activa vías de segundos mensajeros que son inhibitorias de la actividad celular.

En términos generales, puede considerarse que los endocannabinoides actúan como un medio de comunicación intercelular entre las neuronas a nivel

del sistema nervioso central y también en otros sistemas, como el inmune y el reproductor. Por otro lado, el sistema participa en la respuesta al estrés y tiene un papel muy importante en órganos y sistemas que controlan el metabolismo y el balance energético del organismo.

Los endocannabinoides actúan como un medio de comunicación intercelular, entre las neuronas a nivel del sistema nervioso central y también en otros sistemas, como el inmune y el reproductor.

Los componentes del sistema endocannabinoide

Los receptores de cannabinoides

Hasta ahora se ha descrito que los tejidos de mamíferos expresan, al menos, dos tipos de receptores de cannabinoides, el receptor de cannabinoides tipo 1 o CB₁R, y el receptor de cannabinoides tipo 2 o CB₂R. Además, se tiene evidencia de que otros receptores como el TRPV1 (*transient receptor potential cation channel v1*) y el PPAR1 (*peroxisome proliferator activated receptors*) también tienen afinidad con las moléculas cannabinoides.⁵⁸

Los tejidos de mamíferos expresan al menos dos tipos de receptores de cannabinoides: CB₁R y CB₂R. Además, existen otros receptores, como el TRPV₁, que también tienen afinidad con los cannabinoides.

El CB₁R y el CB₂R clonados en 1990 y en 1993, respectivamente, son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, los cuales inhiben la adenilato ciclasa, activan la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) y afectan la liberación de óxido nítrico (NO).

Los receptores CB₁R tienen la propiedad de regular canales iónicos; inhiben los canales de calcio (Ca⁺⁺) y activan los canales de potasio (K⁺). La activación de estos receptores también se traduce en un incremento de la síntesis de óxido nítrico.⁵⁹

El CB₁R se expresa principalmente a nivel del sistema nervioso central, y en otros órganos como el páncreas, el tejido adiposo, el músculo liso y las gónadas.

El CB₂R es el receptor que predomina en los tejidos del sistema inmune y también es abundante en los tejidos gonadales.

Por otro lado, los receptores CB₂R no afectan el funcionamiento de los canales iónicos. Entre sus efectos se incluye la activación de la MAPK y la disminución en la síntesis y liberación de NO. El CB₁R se expresa principalmente a nivel del sistema nervioso central, y en otros órganos como páncreas, tejido adiposo, músculo liso y gónadas, mientras que el CB₂R es el receptor que predomina en los tejidos del sistema inmune y es abundante en los tejidos gonadales.⁶⁰

Los endocannabinoides

Entre los endocannabinoides más estudiados se encuentra la anandamida (N-araquidonil etanolamina o AEA), el 2-diacilglicerol (2-AG) y la oleamida. La anandamida y el 2-AG son derivados del ácido araquidónico conjugado con etanolamina o glicerol, y la oleamida se sintetiza a partir del ácido oleico.

El primer cannabinoide endógeno (endocannabinoide) identificado fue la anandamida, en 1992, y posteriormente la oleamida, en 1994, y el 2-araquidonil glicerol (2-AG), en 1995. Los endocannabinoides tienen la característica de ser sintetizados a demanda, es decir, no se encuentran almacenados sino que la activación celular, seguida de un incremento en las concentraciones intracelulares de calcio, dispara la maquinaria enzimática encargada de su síntesis.⁶¹

La anandamida se une a los receptores CB₁R y CB₂R, y su perfil farmacológico es semejante al descrito para el Δ^9 -THC. Sin embargo, conviene subrayar en este momento que es el Δ^9 -THC el que mimetiza los efectos de ligandos endógenos como la anandamida. La anandamida también tiene afinidad con el receptor de potencial transitorio (TRPV1) y los receptores activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR α y PPAR γ), estos últimos encontrados en casi todos los tejidos de un amplio grupo de especies animales. La anandamida es tan potente como el Δ^9 -THC, aunque con una vida media más corta.⁶²

Entre los endocannabinoides más estudiados se encuentra la anandamida (N-araquidonil etanolamina o AEA), el 2-diacilglicerol (2-AG) y la oleamida.

El 2-AG se une a ambos receptores, CB₁R y CB₂R. Este endocannabinoide es muy abundante y tiene actividad agonista completa hacia el CB₁R, por lo que es más potente que la anandamida. En 1994 se aisló la oleamida (OLE) y se caracterizaron sus propiedades inductoras de sueño. Se ha encontrado que OLE es inactivada por la hidrolasa de ácidos grasos anidados (FAAH), y en concentraciones altas se une al CB₁R.⁶³

La anandamida se une a los receptores CB₁ y CB₂, y su perfil farmacológico es

semejante al descrito para el Δ^9 -THC.

En 2001 se identificó un cuarto endocannabinóide, el 2-araquinodil gliceril éter (noladin éter), que se une al CB₁R y, de acuerdo con modelos experimentales con ratones, causa aumento en la ingestión de alimento; también tienen efectos antinociceptivos y antiproliferativos sobre células cancerígenas de próstata.⁶⁴ El N-araquidonil-dopamina (NADA) es otro endocannabinóide que al momento no ha sido estudiado a mayor profundidad.⁶⁵

El 2-AG es muy abundante, se une a ambos receptores, CB₁R y CB₂R, y tiene actividad agonista completa hacia el CB₁R, por lo que es más potente que la anandamida.

Síntesis y degradación de los endocannabinoides

La síntesis y degradación de los lípidos con acción cannabinoide depende de diversos pasos enzimáticos. Por ejemplo, la síntesis de anandamida se inicia con la activación dependiente de Ca⁺⁺ de la N-acetil-transferasa (NAT). Esta reacción genera N-araquidonil-fosfatidil etanolamina (NAPE), el cual es sustrato de la fosfolipasa D hidrolizante de N-araquidonil-fosfatidil etanolamina (NAPE-PLD), enzima que sintetiza la araquidoniletanolamida (anandamida). La anandamida es degradada por la FAAH (amido hidrolasa de ácidos grasos).⁶⁶

Por otro lado, el 2-AG es sintetizado a partir de fosfatidil inositol bifosfato (PIP₂), compuesto que al ser hidrolizado por la fosfolipasa C se transforma en diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃). El DAG es sustrato de la diacilglicerol lipasa alfa (DAGL α), enzima responsable de la síntesis del 2-AG. El 2-AG es degradado por la monoacilglicerol lipasa (MAGL) y por la FAAH.⁶⁷

Se sabe que la oleamida se sintetiza a partir de ácido oleico; sin embargo, no se conoce a detalle este proceso y la FAAH es la enzima responsable de su degradación.

Ya que la FAAH es una enzima que se localiza dentro de la célula, es lógico suponer la existencia de una proteína transportadora que facilite el paso de los endocannabinoides al espacio intracelular. Los transportadores de los endocannabinoides han sido descritos muy recientemente, ya se han sintetizado algunos compuestos capaces de inhibir su función y se propone que estas proteínas pudiesen funcionar como transportadores bidireccionales.⁶⁸

La síntesis de los lípidos con acción cannabinoide depende de diversos pasos enzimáticos y en su degradación participa la enzima FAAH (amido hidrolasa de

Acción de los endocannabinoides en el sistema nervioso central

En el sistema nervioso central se expresan principalmente receptores CB₁R, y en menor cantidad, receptores CB₂R. El CB₁R es el receptor metabotrópico más abundante del sistema nervioso central y tiene una localización predominantemente axónica, encontrándose prácticamente ausente a nivel del cuerpo neuronal y las dendritas.⁶⁹

Empleando técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica, se ha demostrado que el CB₁R se expresa en las terminales sinápticas de neuronas dopaminérgicas, adrenérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas.⁷⁰ Esta localización presináptica del receptor sugiere que los endocannabinoides participan en la regulación de la liberación de neurotransmisores por parte de las terminales nerviosas. De hecho, se ha documentado que la activación del CB₁R inhibe la liberación de una amplia variedad de neurotransmisores.⁷¹ Aunque en términos generales su función es inhibitoria, el CB₁R también puede activar la liberación de neurotransmisores, como ocurre en las terminales nerviosas noradrenérgicas a nivel frontal.⁷²

El mecanismo por medio del cual el sistema endocannabinóide regula la liberación de neurotransmisores es conocido como “supresión de la inhibición inducida por la despolarización” o DSI (*depolarization induced suppression of inhibition*), que es una forma de señalización retrógrada.

El CB₁R es el receptor metabotrópico más abundante del sistema nervioso central y se localiza predominantemente en los axones.

Cuando una neurona recibe una señal excitatoria, se incrementan las concentraciones de Ca⁺⁺ intracelular y esto desencadena que la célula sintetice y libere endocannabinoides, los cuales posteriormente se unen a los CB₁R, presentes en los axones que establecen contacto con la neurona, especialmente en las terminales de las neuronas GABAérgicas, que transmiten eferencias inhibitorias. Como ya se mencionó en este apartado, al activarse los CB₁R se inhiben los canales de calcio (Ca⁺⁺) y se activan los canales de potasio (K⁺), lo cual hiperpolariza a la neurona, y de esta forma se inhibe la liberación del GABA por parte de la terminal nerviosa.⁷³

El DSI permite que la neurona pueda silenciar la entrada de las señales inhibitorias en el momento que recibe un estímulo excitatorio. Es importante mencionar que la señalización retrógrada mediada por los endocannabinoides no se restringe sólo a las neuronas inhibitorias. Se ha descrito un fenómeno análogo

conocido como DSE (*depolarization induced suppression of excitation*), en el cual los endocannabinoides que se liberan pueden inhibir de manera transitoria la entrada de otras aferencias excitatorias.⁷⁴ De esta manera la neurona postsináptica es capaz de modular la entrada de estímulos tanto inhibitorios como excitatorios. Todo lo anterior sugiere que el sistema cannabinoide tiene una función neuromoduladora.

Los endocannabinoides pueden inhibir la liberación de GABA y de otros neurotransmisores.

La supervivencia de las conexiones sinápticas guarda relación con los fenómenos de potenciación a largo plazo (LTP o *long term potentiation*) y depresión a largo plazo (LTD o *long term depression*), mediados por la transmisión excitatoria (glutamatérgica). La función del sistema endocannabinoide es crucial, pues mediante el mecanismo de DSI puede modificar la entrada de señales inhibitorias y excitatorias, de lo cual depende en gran medida el proceso de potenciación a largo plazo.⁷⁵

Los derivados lipídicos con acción cannabinoide se sintetizan a demanda y actúan como neuromoduladores, permitiendo que la neurona regule la entrada de señales inhibitorias y excitatorias.

De forma que, a nivel del sistema nervioso central, los endocannabinoides ejercen funciones de gran relevancia. Por un lado, son capaces de modular la actividad de distintos sistemas de neurotransmisores y, por otro, resultan mediadores cuya función es crucial para la supervivencia o estabilidad de una conexión sináptica. De lo anterior deriva que los endocannabinoides se hayan vinculado con una amplísima variedad de funciones cerebrales, algunas de las cuales guardan relación con el patrón de distribución de CB₁R en el sistema nervioso central.

El sistema endocannabinoide desempeña un papel relevante dentro de los procesos que permiten la supervivencia o estabilidad de una conexión sináptica.

Este receptor abunda en regiones del sistema límbico, como la amígdala, la corteza del cíngulo, el estriado ventral, el hipotálamo y, especialmente, en el hipocampo.⁷⁶

En esta última estructura cerebral, el CB₁R se ubica predominantemente en las proyecciones de las interneuronas GABAérgicas. Los experimentos con animales han mostrado que la administración de compuestos con afinidad con el

CB₁R afecta la memoria reciente y el aprendizaje, lo cual sugiere que el sistema endocannabinoide participa en la formación de memorias.⁷⁷ Esta acción se relaciona con la capacidad que tienen los endocannabinoides para regular la transmisión glutamatérgica a nivel del hipocampo y modificar así el proceso de potenciación a largo plazo.

El CB₁R es abundante en el cerebelo y los ganglios basales, así como en varias regiones del sistema límbico, especialmente en el hipocampo y en aquellas áreas cerebrales que son parte del circuito de la recompensa.

La expresión del receptor CB₁ en las áreas cerebrales que son parte del circuito de la recompensa explica por qué la activación del sistema endocannabinoide refuerza conductas relacionadas con una sensación de placer, como la alimentación y la conducta sexual.⁷⁸

El receptor CB₁R es abundante en el cerebelo y también en las proyecciones de las neuronas GABAérgicas de los ganglios basales, particularmente en el estriado y en los axones de las neuronas glutamatérgicas del núcleo subtalámico, cuyos axones se dirigen hacia el globo pálido. De esta forma el sistema cannabinoide puede modificar el funcionamiento de las vías directa e indirecta de los ganglios basales, que se encargan de activar e inhibir la corteza motora, respectivamente.⁷⁹ En modelos animales se ha observado que la administración de compuestos con afinidad con el CB₁R pueden derivar en cambios en la actividad psicomotriz, y que la microinyección de cannabinoides en el cerebelo ocasiona alteraciones en la marcha y en el equilibrio.⁸⁰

En el ser humano, los receptores CB₁R son especialmente numerosos en las cortezas prefrontales, motivo por el cual la intoxicación con THC altera funciones atribuidas a estas áreas de la corteza, como la inhibición de conductas o la planeación.⁸¹

Los endocannabinoides también participan en la regulación de los ciclos de sueño y vigilia, y actúan como agentes antinociceptivos, pues potencian los mecanismos de analgesia descendente. En la médula espinal, el CB₁R se encuentra presente en las terminales periféricas de las neuronas sensoriales primarias. Aunque su expresión es menor que la encontrada en el sistema nervioso central, esto no significa que los CB₁R periféricos no sean relevantes. Las terminaciones nerviosas en el corazón, pulmones, conductos deferentes, vejiga urinaria e intestino delgado expresan el receptor CB₁R.

En el ser humano, los receptores CB₁R son especialmente numerosos en las cortezas prefrontales, y el sistema endocannabinoide participa en procesos cognitivos como la inhibición de la conducta y la memoria de trabajo.

Los endocannabinoides participan en numerosas funciones del sistema nervioso central: la regulación de los ciclos de sueño y vigilia, el control motor, la formación de memorias, la analgesia central y la capacidad de experimentar placer.

El sistema endocannabinoide durante el neurodesarrollo

Durante el desarrollo, la corteza cerebral experimenta cambios neuroquímicos y estructurales importantes que se presentan a lo largo de diferentes intervalos del ciclo vital conocidos como periodos críticos, entre los cuales se incluye la etapa prenatal y la adolescencia. Estos procesos de remodelación y maduración cerebral dependerán en gran medida de los estímulos del medio, que pueden ser sensoriales, sociales, motores y de otra índole.⁸²

La adolescencia representa un periodo crítico para la remodelación de las regiones de la corteza vinculadas con funciones complejas.⁸³ El desarrollo normal de la corteza prefrontal, área del cerebro que resulta crucial para el desarrollo de funciones como la memoria de trabajo, la toma de decisiones y la inhibición de la conducta, incluye la arborización de las neuronas en esa región.⁸⁴ Alrededor de los 8-15 años hay un pico de arborización de las dendritas, el cual desciende lentamente estabilizándose entre los 30 y 40 años.⁸⁵

El proceso de reorganización de los circuitos cerebrales incluye cambios en la materia gris y blanca.⁸⁶ Durante los primeros nueve años de vida la corteza cerebral aumenta su grosor. Posteriormente, en la infancia tardía y la adolescencia se presenta un adelgazamiento de la corteza cerebral, que sigue un orden postero-anterior, siendo las cortezas frontales las últimas en iniciar este proceso.⁸⁷ El adelgazamiento de la corteza cerebral traduce un proceso de poda neuronal, es decir, la selección de algunas conexiones neuronales y la eliminación de otras.⁸⁸ La poda neuronal lleva a la remodelación de las sinapsis, lo cual es esencial para que exista una regulación fina de los circuitos cerebrales.⁸⁹

La adolescencia es un periodo crítico del neurodesarrollo, durante el cual se da la remodelación de las regiones de la corteza vinculadas con funciones complejas.

Del grado de actividad de una sinapsis dependerá si esa conexión entre dos neuronas se conserva, ya sea de forma transitoria o a largo plazo. A nivel celular este proceso se explica mediante los mecanismos de potenciación a largo plazo (LTP) y de depresión a largo plazo (LTD).⁹⁰ Mientras que el LTP favorece que

conexiones más activas y eficientes se establezcan, el fenómeno de depresión a largo plazo (LTD), que traduce una menor actividad o una disminución en la eficiencia de la sinapsis, lleva eventualmente a la retracción de las espinas dendríticas.⁹¹

Es por esto que el sistema endocannabinoide representa un papel muy importante en los procesos de remodelación de la corteza cerebral, pues la disminución en la entrada de aferencias inhibitorias mediada por los endocannabinoides favorece el proceso de potenciación a largo plazo y la estabilidad de la sinapsis, al mismo tiempo que protege a la célula de los efectos neurotóxicos, producto de una sobreestimulación glutamatérgica.⁹²

El sistema endocannabinoide participa en la selección de algunas conexiones neuronales y en la eliminación de otras, por lo que es importante en el proceso del neurodesarrollo.

En los roedores y en los seres humanos, el receptor CB₁R se expresa desde etapas tempranas del desarrollo fetal, periodo en el cual, además de participar en los procesos de sinaptogénesis, modera la expresión de moléculas de adhesión, los procesos de migración neuronal y la elongación axónica.⁹³

Existen datos que sugieren que el sistema endocannabinoide experimenta cambios a lo largo de la vida. En animales de laboratorio se ha encontrado que la densidad del receptor CB₁ se incrementa en forma gradual hasta alcanzar un valor máximo en el inicio de la pubertad, y que en esta etapa también se incrementan los niveles de anandamida.⁹⁴ Es decir, la actividad del sistema endocannabinoide, incluyendo receptores y ligandos, parece ser mayor en torno a la pubertad.⁹⁵

Lo anterior ha llevado a proponer que la administración de cannabinoides exógenos durante etapas críticas del desarrollo puede traducirse en la formación de conexiones aberrantes y en fallas en el proceso de poda sináptica, debido a una estimulación excesiva e indiscriminada de los receptores CB₁.⁹⁶

La administración de cannabinoides exógenos como el Δ^9 -THC en etapas críticas del neurodesarrollo (como la adolescencia) puede traducirse en la formación de conexiones aberrantes y en fallas en el proceso de remodelación de la corteza cerebral.

Acorde con esta hipótesis, los datos derivados de modelos animales indican que la administración de agonistas del CB₁R (como el Δ^9 -THC) a ratas gestantes puede traducirse en cambios en la conducta de las crías, persistentes a lo largo de la vida.⁹⁷

Otras investigaciones han documentado que también los animales expuestos crónicamente a agonistas del receptor CB₁R durante el periodo correspondiente a la adolescencia cursan con una mayor cantidad de efectos residuales irreversibles con respecto a los que se presentan cuando la exposición ocurre durante la adultez, entre los que se incluyen cambios en el comportamiento social y en el ciclo sueño-vigilia, fallas en la memoria de reconocimiento de objetos, incremento en las conductas de ansiedad y desesperanza, y una sensibilización a distintas drogas, las cuales persisten en etapas posteriores del ciclo vital.⁹⁸

El sistema endocannabinoides en otros órganos y sistemas

Los endocannabinoides y el sistema inmune

En 1993 se describió en los macrófagos del hígado la expresión de un receptor periférico con afinidad a los cannabinoides, el cual difería del receptor encontrado a nivel del sistema nervioso central.⁹⁹ Por tratarse de una segunda variedad de receptor, esta proteína recibió el nombre de CB₂R (receptor de cannabinoides tipo 2).¹⁰⁰ Las células del sistema inmune no sólo cuentan con receptores de cannabinoides, también tienen la capacidad de sintetizar, capturar y degradar a los endocannabinoides.¹⁰¹

El CB₂R es el receptor de cannabinoides predominante en las células y tejidos que forman parte del sistema inmune del humano y de otras especies.¹⁰² Su expresión es mayor en los linfocitos B, seguidos de las células asesinas naturales (células NK), los monocitos, los neutrófilos y los linfocitos t CD8 y T CD4. El CB₂R se expresa además en las células del timo, bazo y otros tejidos linfoides.¹⁰³

Aunque presente en menor cantidad, el CB₁R también media los efectos de los cannabinoides y su expresión se incrementa cuando la célula inmune está en actividad.¹⁰⁴

El CB₂R es el receptor predominante en las células y tejidos del sistema inmune.

Los endocannabinoides tienen propiedades inmunomoduladoras. Su acción es compleja y tienen la propiedad de actuar sobre prácticamente todas las células inmunes.

Como ocurre en otros tejidos y células, en las células del sistema inmune los receptores CB₂R y CB₁R ejercen acciones inhibitorias mediante la disminución del AMPC, lo cual en términos generales se traduce en un estado de supresión de la actividad celular.¹⁰⁵

Cuando los linfocitos y otras células inmunes se activan debido a la presencia de un antígeno, el sistema endocannabinoide entra en acción. El inicio en la respuesta inflamatoria produce un aumento en la expresión de los receptores de cannabinoides, y en los linfocitos se ha detectado disminución en la actividad de la enzima FAAH y un incremento en los niveles de AEA.¹⁰⁶

La AEA y la palmitoiletanolamida inhiben la síntesis y liberación (inducida por la endotoxina LPS, lipopolisacárido) de las citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-6 e IL-8.¹⁰⁷ La AEA también atenúa la capacidad citolítica de los macrófagos y la liberación de NO e IL-6 cuando estas células se encuentran expuestas a LPS. Por otro lado, el 2AG sólo disminuye la producción de IL-6, pero puede incrementar la liberación de NO (efecto mediado por los metabolitos del 2AG).¹⁰⁸

A nivel de sistema nervioso central, el sistema endocannabinoide ejerce importantes acciones inmunorreguladoras. Los agonistas del CB₂R tienen la capacidad de disminuir la adhesión de leucocitos a la barrera hematoencefálica.¹⁰⁹ Además, la AEA y los agonistas CB₁R sintéticos disminuyen la liberación de mediadores proinflamatorios por parte de las células de la glía y favorecen la síntesis de factores antiinflamatorios en los astrocitos.¹¹⁰

La respuesta de las células y tejidos que componen el sistema inmune a la estimulación con cannabinoides es compleja y dependerá de factores como el linaje celular, el tipo y concentración del compuesto y la estimulación concomitante con diversos antígenos.

El efecto que tienen los endocannabinoides sobre la replicación de los linfocitos sigue un patrón bifásico. Si bien tienden a disminuir la proliferación de estas células, también se ha reportado que en concentraciones muy bajas pueden incrementar la replicación de los linfocitos B y T.¹¹¹

Estos derivados lipídicos influyen en la función de los neutrófilos y pueden modificar el equilibrio que se establece entre la respuesta inmune celular (TH₁) y la respuesta inmune humoral (TH₂).¹¹²

La inmunidad celular está mediada por linfocitos TH₁ (T Helper 1) y tiene la finalidad de defender al organismo contra aquellos agentes que proliferan en el interior de las células del huésped, por lo que involucra la activación de las células NK (*natural killer*, o linfocitos citolíticos) y/o los macrófagos.¹¹³ La inmunidad humoral, por otro lado, implica la producción de anticuerpos por los linfocitos b y células plasmáticas, y es una vía que depende de la función de los linfocitos TH₂ (T Helper 2). Los linfocitos TH₁ y TH₂ producen y liberan citocinas que llevan a que la respuesta inmune sea predominantemente celular o humoral, respectivamente. Las interleucinas ligadas a la respuesta TH₁ (IL-2, IL-3 IFN γ y TNF β) inhiben a los linfocitos TH₂ y viceversa; las citocinas que favorecen la

actividad de los TH₂ (IL-4, IL-5) inducen la producción de anticuerpos e inhiben a los linfocitos TH₁.¹¹⁴

Existe evidencia que demuestra que la anandamida y la palmitoil etanolamina pueden disminuir la síntesis de IL-2, inhibiendo de esta forma los procesos de inmunidad celular y también la producción de anticuerpos, sólo cuando es mediada por células presentadoras de antígenos.¹¹⁵

Los endocannabinoides también tienen la propiedad de inhibir la respuesta inmune celular (TH₁).

De forma que, en términos generales, la activación del sistema endocannabinoide tiende a limitar la actividad del sistema inmune, pues disminuye la liberación de citocinas proinflamatorias, la replicación de linfocitos T y B, e inhibe la respuesta inmune celular. Sin embargo, es pertinente tener en cuenta que la respuesta de las células y tejidos que componen el sistema inmune a la estimulación con cannabinoides, ya sean endógenos o exógenos, es compleja y dependerá de numerosos factores, como el linaje celular, el tipo y concentración del compuesto, el tiempo de exposición y la estimulación concomitante con diversos antígenos.¹¹⁶

En términos generales, la activación del sistema endocannabinoide tiende a limitar la actividad del sistema inmune, pues disminuye la liberación de citocinas proinflamatorias, la actividad de los neutrófilos y otras células inmunes, así como la replicación de linfocitos T y B.

El sistema endocannabinoide y su interacción con algunos sistemas hormonales

Eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal

Durante algunos años, el efecto excitatorio del sistema endocannabinoide sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA) se consideró una excepción, pues en general los endocannabinoides inhiben la actividad de distintos sistemas endócrinos.¹¹⁷

Los datos derivados de modelos animales indican que la activación del CB₁R se sigue de un incremento en los niveles circulantes de corticotropina y glucocorticoides, efecto que se piensa depende de la acción de los endocannabinoides a nivel de las células del núcleo paraventricular del hipotálamo.¹¹⁸ Los cannabinoides no logran inducir en forma directa la liberación de corticotropina a nivel hipofisiario, pero pueden potenciar la síntesis de corticotropina mediada por CRH (hormona liberadora de corticotropina).¹¹⁹

Los datos derivados de modelos animales indican que la activación del CB₁R se sigue de un incremento en los niveles circulantes de corticotropina y glucocorticoides.

A partir del estudio más amplio y profundo de la acción de los cannabinoides sobre el eje HHA, se ha llegado a proponer que el sistema endocannabinoide puede ser parte de los sistemas de retroalimentación que modulan este eje. Los agonistas del CB₁R logran inducir un incremento de los niveles de corticoesterona, y la concentración de 2-AG disminuye de forma inmediata tras la exposición a un estresor; sin embargo, si el estímulo adverso se prolonga, la concentración de este endocannabinoide tiende a incrementarse.¹²⁰

El sistema endocannabinoide forma parte de los mecanismos de retroalimentación que modulan el funcionamiento del eje HHA.

Eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo

Los estudios que buscan dilucidar el papel que el sistema endocannabinoide desempeña en la regulación del eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo son escasos.¹²¹

El CB₁R y la enzima FAAH (*fatty acid amide hydrolase*) se han detectado en el tejido tiroideo de la rata, tanto en las células foliculares como parafoliculares. La administración de un agonista sintético del CB₁R ocasiona una disminución de los niveles séricos de las hormonas tiroideas tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃), mientras que no se observaron cambios en la tirotrópina (TSH).¹²²

Recientemente, se ha descrito que los axones que establecen sinapsis con las neuronas secretoras de TRH son ricos en CB₁R, lo cual sugiere que los cannabinoides ejercen algún efecto sobre la síntesis y liberación de esta hormona.¹²³

En la rata, los agonistas del receptor CB₁R ocasionan una disminución de los niveles séricos de las hormonas tiroideas tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃).

Prolactina

La administración de anandamida es capaz de inhibir la liberación de prolactina en ratas macho, efecto mediado por los CB₁R que están localizados en las neuronas dopaminérgicas en la región medial-basal del hipotálamo. Un efecto diferente se observa en las ratas hembra oforectomizadas, bajo tratamiento estrogénico, en las cuales el tratamiento con anandamida incrementa los niveles de prolactina, aparentemente debido a una disminución en la actividad

dopaminérgica.¹²⁴ Estos datos sugieren que el efecto de los endocannabinoides sobre la producción de prolactina podría estar bajo control estrogénico.

Se piensa que los endocannabinoides también afectan la síntesis de prolactina mediante una acción directa sobre la hipófisis.¹²⁵ Es posible que los cannabinoides tengan una acción bifásica sobre la secreción de prolactina, induciendo primero un incremento en la liberación de la hormona, y después ejerciendo un efecto inhibitorio.¹²⁶

Estudios básicos muestran que la anandamida es capaz de inhibir la liberación de prolactina, efecto mediado por los CB₁R.

Acciones del sistema endocannabinoide en el sistema reproductor masculino y femenino

Los receptores de cannabinoides están presentes en prácticamente todos los órganos reproductores de los mamíferos, incluyendo testículos, el epidídimo, próstata, ovarios, útero, y también en el embrión preimplantatorio y en la placenta.

Durante las últimas décadas, los resultados obtenidos en modelos animales y los estudios realizados en humanos demuestran que el sistema endocannabinoide es de importancia fundamental en la fisiología de los sistemas reproductores masculino y femenino, así como en los eventos que permiten la fecundación del óvulo, la implantación del cigoto y la continuidad del embarazo.¹²⁷

Los receptores de cannabinoides están presentes en prácticamente todos los órganos y tejidos de los sistemas reproductivos de los mamíferos, incluyendo los óvulos y los espermatozoides.

Sistema reproductor masculino

Modelos *in vitro*, con neuronas derivadas del hipotálamo de roedores, han mostrado que la AEA tiene la propiedad de reducir la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas, lo cual se traduce en una menor síntesis de LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante), afectando de esta forma la producción de testosterona de las células de Leydig y el proceso de espermatogénesis.¹²⁸

La anandamida ocasiona una disminución en la liberación de la hormona liberadora de corticotropina, que se traduce en menores niveles de LH y FSH, lo cual puede impactar la producción de testosterona y la espermatogénesis.

Las células de Sertoli y de Leydig expresan receptores de cannabinoides, por lo que el efecto de estos mediadores sobre el sistema reproductor masculino también puede explicarse por una acción directa sobre las gónadas.¹²⁹ El sistema endocannabinoide es importante para la supervivencia de las espermatogonias y participa en la respuesta de estas células a distintos estímulos hormonales.¹³⁰

Los espermatozoides cuentan con la maquinaria enzimática involucrada en la síntesis y degradación de los endocannabinoides y presentan en su superficie los receptores CB₁R, CB₂R y vanilloide 1 (TRPV1). Por otra parte, el líquido seminal contiene anandamida (AEA), N-palmitoil etanolamina y 2-diacilglicerol.¹³¹

Estudios *in vitro* muestran que la AEA impide la capacitación de los espermatozoides.¹³² Este endocannabinoide y la N-palmitoil etanolamina logran disminuir la motilidad de los espermatozoides humanos e inhiben la reacción acrosómica, efecto mediado por los CB₁R.¹³³

Estudios *in vitro* muestran que la anandamida y otros endocannabinoides impiden la capacitación de los espermatozoides, disminuyen la motilidad espermática e inhiben la reacción acrosómica.

De hecho, los niveles de anandamida y 2-diacilglicerol tienden a ser menores en los hombres con esterilidad, lo cual se postula podría generar una reacción acrosómica precoz, o bien ser el reflejo de una alteración en el funcionamiento normal del sistema endocannabinoide.¹³⁴

Se considera que los niveles altos de anandamida en el fluido espermático y en el útero inhiben la capacitación prematura de los espermatozoides. A nivel de las trompas, los niveles de anandamida tenderán a disminuir, favoreciendo la motilidad espermática. Una vez iniciado el proceso de fertilización, el oocito libera AEA, inhibiendo de esta forma la motilidad de los demás espermatozoides e induciendo una reacción acrosómica precoz.¹³⁵

Sistema reproductor femenino

En el ser humano, los endocannabinoides AEA y la N-palmitoil etanolamina han podido ser detectados en tejido ovárico, útero, trompas de Falopio y líquido amniótico.¹³⁶

La médula y la corteza de los ovarios expresan CB₁R1 y CB₂R, este último es el más abundante, en especial en las células de la granulosa, los folículos primarios, secundarios y terciarios, y en el cuerpo lúteo. La determinación de los niveles de anandamida en los folículos de las mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica indica que este endocannabinoide es más abundante en los folículos terciarios, y en especial en aquellos que contienen oocitos maduros.¹³⁷

La síntesis de AEA en los ovarios se encuentra bajo control hormonal y es muy posible que este mediador represente un papel importante en la maduración folicular y en la ovulación.¹³⁸

La síntesis de la anandamida en los ovarios se encuentra bajo control hormonal y es muy posible que este mediador represente un papel importante en la maduración folicular y en la ovulación.

Los niveles séricos de aea fluctúan durante el ciclo menstrual. Este endocannabinoide se encuentra en mayor concentración sérica durante la ovulación y posteriormente los niveles disminuyen, alcanzando valores mínimos durante la fase lútea. Existe una correlación entre los niveles de anandamida y la concentración de estradiol y FSH, lo cual podría indicar que este endocannabinoide participa en la compleja comunicación endócrina que tiene lugar durante el ciclo menstrual humano.¹³⁹

A nivel del miometrio, los endocannabinoides tienen un efecto relajante mediado por el CB₁R.¹⁴⁰ La presencia del CB₂R también ha sido confirmada; sin embargo, su función sobre la fisiología de la cavidad uterina no se conoce.¹⁴¹ A diferencia del efecto observado en el miometrio, en el músculo liso de las trompas uterinas, la activación del CB₁R facilita la contracción de las fibras musculares y el transporte del cigoto hacia la cavidad uterina.¹⁴²

Los niveles séricos de AEA fluctúan durante el ciclo menstrual. Este endocannabinoide se encuentra en mayor concentración sérica durante la ovulación y posteriormente los niveles disminuyen.

Los receptores de cannabinoides CB₁R y CB₂R se encuentran presentes en los embriones de distintas especies. En el caso de los roedores, se ha detectado este receptor desde el estadio de mórula de cuatro células.¹⁴³

En el músculo liso de las trompas uterinas, la activación del CB₁R facilita la contracción de las fibras musculares y el transporte del cigoto hacia la cavidad uterina.

La presencia de ambos receptores es esencial para el desarrollo del embrión preimplantatorio. El CB₁R participa en la comunicación que se establece entre el embrión y el endometrio durante el proceso de implantación, y el receptor CB₂R se vincula con el proceso de diferenciación de la masa celular.¹⁴⁴ En modelos animales, la anandamida, mediante su unión a los CB₁R, es capaz de frenar el desarrollo de la masa embrionaria.¹⁴⁵

La implantación del cigoto sólo puede ocurrir en un periodo crítico del ciclo menstrual, durante el cual se establece una comunicación recíproca entre el blastocito y el endometrio. Se ha detectado que la expresión de la enzima FAAH en los linfocitos se incrementa durante los días en los que la implantación es viable, lo cual coincide con la disminución de los niveles séricos de anandamida.¹⁴⁶ A nivel del endometrio uterino, la actividad de esta enzima, encargada de la degradación de la anandamida, es más alta en las áreas cercanas al sitio de implantación y su actividad es favorecida por los niveles elevados de progesterona.¹⁴⁷

Los resultados de algunas investigaciones clínicas dan prueba del papel relevante que tienen los endocannabinoides en el proceso de gestación, pues los niveles bajos de anandamida sérica se correlacionaron significativamente con la viabilidad del embarazo.¹⁴⁸ De hecho, los niveles de anandamida elevados a las ocho semanas de gestación es un buen predictor de aborto durante el primer trimestre.¹⁴⁹

Los macrófagos presentes en el tejido placentario humano expresan el CB₂R, y ya que la gestación es un proceso sujeto a un estricto control inmunológico, se cree que los receptores CB₂ en el tejido placentario intervienen en el proceso de tolerancia inmunológica durante la gestación.¹⁵⁰

La presencia de los receptores CB₁R y CB₂R es esencial para el desarrollo del embrión, y el sistema endocannabinoide tiene un papel importante durante la implantación.

El papel del sistema endocannabinoide en la regulación del balance energético

El efecto orexigénico de la marihuana es bien conocido. La administración de Δ^9 -THC genera un incremento en la ingesta de alimentos, especialmente aquellos con sabor dulce. Esta propiedad del Δ^9 -THC es prueba del importante papel que los cannabinoides desempeñan en el control del apetito y del balance energético.¹⁵¹

El hipotálamo, estructura que es fundamental en la regulación del apetito y la homeostasis energética, contiene una alta concentración de CB₁R.¹⁵² De acuerdo con los resultados de modelos experimentales, la infusión de anandamida en el núcleo ventromedial del hipotálamo o de 2-AG en el cerebro límbico anterior incrementa la ingesta de alimentos. Se ha encontrado que los niveles de estos endocannabinoides tienden a incrementarse durante el ayuno y descienden una vez reiniciada la alimentación.¹⁵³

El hipotálamo, estructura que es fundamental en la regulación del apetito y la homeostasis energética, contiene una alta concentración de CB₁R.

La concentración de anandamida y 2-AG es significativamente mayor en el hipotálamo de ratas modificadas genéticamente para ser obesas, y el tratamiento con leptina (cuyo efecto es anorexigénico) reduce los niveles de anandamida y 2-AG, tanto en las ratas modificadas para ser obesas como en las ratas de control.¹⁵⁴ En concordancia con estos resultados, se ha encontrado que el empleo de agonistas del receptor CB₁R, como el Δ^9 -THC y cannabinoides sintéticos, aumenta el consumo de alimentos, mientras que el antagonista CB₁R rimonabant disminuye la ingesta en ratas que han sido privadas de alimentos.¹⁵⁵

A nivel del circuito de recompensa, los endocannabinoides tienen la propiedad de incrementar la liberación de dopamina y reforzar las conductas hedónicas, incluyendo la alimentación. El incremento de estos mediadores podría contribuir al proceso de motivación e inicio de las conductas necesarias para la obtención de alimentos.¹⁵⁶

La infusión de endocannabinoides en el núcleo ventromedial del hipotálamo o en el cerebro límbico anterior incrementa la ingesta de alimentos.

El efecto de los cannabinoides no sólo es orexigénico, también influye directamente sobre el tipo de alimentos que se consumen, pues la administración de anandamida en el núcleo parabraquial logra que los animales consuman una mayor cantidad de alimentos ricos en azúcar y grasas, y el antagonista de este receptor disminuye la apetencia por este tipo de alimentos.¹⁵⁷

Además de ser parte de los sistemas que regulan las señales de hambre y saciedad, los endocannabinoides guardan relación con el control glucémico y contribuyen directamente en el proceso de lipogénesis. Los ratones con delección del gen que codifica para el CB₁R tienen un menor porcentaje de grasa corporal que aquellos pertenecientes a cepas silvestres. Los agonistas sintéticos de este receptor tienen la propiedad de estimular a la lipoproteína lipasa en los adipositos, efecto que incrementa la lipogénesis.¹⁵⁸

Además de ser parte de los sistemas que regulan las señales de hambre y saciedad, los endocannabinoides contribuyen directamente en el control glucémico y en el proceso de lipogénesis.

Acción de los endocannabinoides

en el sistema cardiovascular

Los endocannabinoides tienen una amplia distribución en el sistema cardiovascular. El CB₁R se expresa en el miocardio, el endotelio coronario y las células de músculo liso de las arterias.¹⁵⁹

Como se mencionó en el apartado previo, el CB₁R se encuentra también presente en las terminales nerviosas del sistema nervioso autónomo.¹⁶⁰ La estimulación del CB₁R se relaciona con un incremento en la frecuencia cardíaca, aparentemente mediado por una inhibición en la actividad de las fibras colinérgicas del sistema parasimpático y un aumento en la liberación de NE por las terminales nerviosas adrenérgicas.¹⁶¹

El CB₁R se expresa en el miocardio, el endotelio coronario y las células de músculo liso de las arterias.

Experimentos realizados en modelos animales muestran que la activación del sistema endocannabinoide ocasiona la relajación del músculo liso vascular. Es posible que la acción vasodilatadora se explique en parte por cambios en la liberación de *no*.¹⁶² Estas acciones del sistema endocannabinoide explican por qué la administración de araquidonoiletanolamida (AEA) es capaz de provocar hipotensión en animales normotensos.¹⁶³

La estimulación del CB₁R provoca un incremento en la frecuencia cardíaca, y la activación del sistema endocannabinoide ocasiona la relajación del músculo liso vascular.

Existe evidencia de que el sistema endocannabinoide participa en el control central de la presión arterial. La inyección de anandamida en el núcleo del tracto solitario de ratas bajo anestesia produce inhibición de la actividad simpática a nivel suprarrenal e incrementa la sensibilidad del reflejo barorreceptor, induciendo de esta forma una disminución en la presión arterial (este reflejo induce vasodilatación de arterias y venas y reduce la frecuencia cardíaca y la contracción del miocardio).¹⁶⁴

Los cambios que la activación del sistema endocannabinoide induce en la circulación cerebral son más complejos y poco conocidos. Bajo condiciones fisiológicas, el incremento de los niveles de endocannabinoides, mediante la administración de un inhibidor de la recaptura de los cannabinoides, no ocasiona cambios en la circulación sanguínea cerebral. Sin embargo, cuando existe hipoxia e hipercapnia, el tratamiento con este fármaco ocasiona un incremento transitorio de la presión sanguínea cerebral, seguido de una hipotensión

sostenida, ambos efectos mediados por el CB₁R.¹⁶⁵

Aunque el sistema endocannabinoide ejerce ciertas acciones sobre el sistema cardiovascular, su papel bajo condiciones fisiológicas es limitado; sin embargo, es posible que participe en la fisiopatología de ciertas enfermedades cardiovasculares como la hipertensión.¹⁶⁶

Funciones del sistema endocannabinoide en el aparato respiratorio

El papel del sistema endocannabinoide en la fisiología respiratoria se ha estudiado mediante el empleo de modelos animales, y a través de estudios clínicos que valoran el efecto de la administración de cannabinoides sobre distintos parámetros ventilatorios.

La anandamida —que también es sensible a los cannabinoides— es sintetizada y liberada en los tejidos bronquiales y pulmonares, mientras que en el endotelio de la vasculatura pulmonar, en las terminales nerviosas que inervan el músculo liso de las vías respiratorias y en las células del epitelio pulmonar, se expresan los receptores CB₁R, el CB₂R, y el TRPV1.¹⁶⁷

Los datos disponibles sugieren que la anandamida es capaz de atenuar el broncoespasmo, el reflejo tusígeno inducido por capsaicina, el edema de las vías respiratorias y la respuesta neurogénica inflamatoria a nivel local, efectos ligados a la estimulación de los CB₁R y CB₂R.¹⁶⁸

Se piensa que, al igual que ocurre en otras áreas del sistema nervioso, la unión de los endocannabinoides al CB₁R en las terminaciones nerviosas del sistema respiratorio es capaz de inhibir la liberación de diversos neurotransmisores y neuropéptidos, incluyendo la acetilcolina, que tiene un efecto constrictor.¹⁶⁹ Además, se ha demostrado que los agonistas sintéticos de los receptores de CB₂R inhiben la despolarización inducida por capsaicina en cortes del nervio vago. También es posible que los endocannabinoides puedan inducir en forma directa relajación del músculo liso bronquial humano.¹⁷⁰

A pesar de que la activación del sistema endocannabinoide a nivel de las vías respiratorias se ha relacionado con un efecto broncodilatador y antitusígeno, en algunas situaciones los cannabinoides pueden inducir una respuesta contraria.¹⁷¹

Es posible que este efecto paradójico se relacione con el estado inflamatorio y con la actividad del músculo bronquial, ya que bajo ciertas condiciones patológicas relacionadas con hipersensibilidad o hiperactivación de los receptores vallinoides, los cannabinoides pueden generar un efecto tusígeno y constrictor del músculo liso en las vías respiratorias.¹⁷²

La anandamida es capaz de atenuar el broncoespasmo, el reflejo tusígeno inducido por capsaicina y el edema de las vías respiratorias, efectos ligados a la estimulación de los CB₁R y CB₂R.

Conclusiones

El sistema endocannabinoide es filogenéticamente antiguo, y se encuentra compuesto por los receptores de cannabinoides CB₁R y CB₂R, los endocannabinoides, las enzimas encargadas de la síntesis y degradación de estos mediadores lipídicos, y los transportadores.

El receptor CB₁R es el receptor metabotrópico más abundante del sistema nervioso central, y los endocannabinoides son reguladores importantes de la liberación de diversos neurotransmisores a través de un proceso conocido como “supresión de la inhibición inducida por la despolarización”.

Este mecanismo facilita también que la neurona responda a las señales excitatorias y favorece el mecanismo de plasticidad neuronal conocido como LTP (potenciación a largo plazo).

La liberación de endocannabinoides es un mecanismo a través del cual las neuronas pueden modular el grado de actividad de una conexión sináptica, y de esta forma contribuyen de manera importante en procesos de neuroplasticidad, por lo que este sistema desempeña un papel crucial durante los periodos críticos de desarrollo de la corteza cerebral, cuando los circuitos cerebrales sufren una reorganización a través de distintos procesos, entre ellos la “poda neuronal”.

Los endocannabinoides también participan en la regulación de otros sistemas biológicos. Son mediadores con una acción inmunomoduladora muy importante, inhiben la secreción de diversas hormonas sexuales, son esenciales durante el proceso de fertilización e implantación del cigoto, y participan en la respuesta al estrés. Estos compuestos median el balance energético del organismo ya que tienen un importante efecto orexigénico. Además, el sistema endocannabinoide es activo en hígado, páncreas y músculo, por lo que también participa en la regulación del metabolismo de la glucosa.

SEGUNDA PARTE

MAGNITUD, TENDENCIAS Y FACTORES ASOCIADOS AL CONSUMO
DE MARIHUANA

El consumo de marihuana a nivel mundial presenta tendencias y patrones que varían de acuerdo con las regiones, los países y las zonas, sin duda influidos por diversos factores geográficos, políticos, económicos, sociales, culturales e incluso biológicos. Este apartado aborda las tendencias y patrones en el uso de marihuana a nivel internacional, en el continente americano de manera particular, y finalmente se centra en las características del fenómeno en México. De esta manera podremos tener una visión panorámica de lo que ocurre con dicho consumo y la directriz que el empleo de marihuana ha seguido en los últimos años.

La perspectiva epidemiológica que predomina en este capítulo tiene como propósito dar cuenta de la magnitud y distribución del consumo de marihuana, con base en algunas características sociodemográficas básicas, así como algunas consideraciones específicas acerca de la importancia que reviste el empleo de marihuana en ciertos grupos de población que se han considerado vulnerables al consumo. Los datos aportados pertenecen a informes internacionales, encuestas nacionales de salud y de adicciones, y a estudios específicos en muestras seleccionadas. Cabe recordar que la validez de dichos documentos se limita con el tiempo debido a los cambios inherentes de los grupos sociales. Por lo tanto, se presentan comparativos entre diversos años para mostrar las tendencias acerca del consumo de marihuana en México.

La Organización Mundial de la Salud define la epidemiología como el estudio de la distribución y de los determinantes de estados y eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud, y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud.

Una de las directrices del capítulo III (“Tipos de usuario y la epidemiología del consumo”) será abordar el problema de la clasificación o categorización de los usuarios de marihuana, ya que consideramos es un proceso epistemológico necesario para poder plantear tanto descripciones del fenómeno, como posteriormente acercamientos terapéuticos.

Finalmente, en el capítulo IV (“Factores de riesgo asociados al uso, abuso y dependencia de marihuana”) se ahondará en los factores de riesgo asociados con la probabilidad de iniciar el consumo de marihuana, convertirse en usuario de la misma o presentar un consumo problemático (ya sea abuso o dependencia), información derivada de una revisión sistemática de la literatura de investigación internacional, principalmente de aquella proveniente de países desarrollados, considerando que en México (y en América Latina) prácticamente no existen estudios al respecto, lo que sin duda da cuenta de la necesidad de realizarlos.

El resto de los capítulos del presente informe complementarán el análisis del usuario de marihuana desde otras vertientes, pero este capítulo pretende dar un encuadre inicial que permita centrar las reflexiones futuras y, sobre todo, delimitar las características del fenómeno.

III. TIPOS DE USUARIO Y LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO

LOS PATRONES DE CONSUMO DE LA MARIHUANA

El significado de la frase *usuario de drogas* es sumamente amplio; por lo general incluye el uso de sustancias que se consideran ilegales (como la cocaína, la heroína y la marihuana), el uso indebido de sustancias legales (como los solventes), y de algunos medicamentos de venta libre o bajo prescripción; pero también, en algunos contextos, se utiliza para hacer referencia al abuso del tabaco y el alcohol, o al consumo de estas sustancias “legales” por parte de los menores de edad. Muy a menudo estas sustancias se utilizan por sus efectos psicoactivos y sin la supervisión de un médico o de otro profesional de la medicina. Los términos *legales/ilegales* para estas sustancias dependen de la legislación y regulación gubernamental.

El colectivo de consumidores analizado en los diversos trabajos que se relatarán a lo largo del presente capítulo y los siguientes, constituye un grupo amplio y diverso que comprende a hombres y mujeres de distintas generaciones (de 12 a 65 años de edad) y de muy diferente origen social, ocupación e ingresos. La heterogeneidad social, económica, de género y generacional es el rasgo más significativo del perfil del consumidor contemporáneo de marihuana.

Los estudios epidemiológicos, estadísticos, y en general cualquier estudio clínico, requieren primero de la definición clara de categorías. Sin embargo, los referentes para la clasificación de los usuarios de marihuana difieren de un estudio a otro, lo cual evidentemente genera dificultades para realizar comparaciones entre los resultados de las distintas investigaciones.

¿Cómo puede ser clasificado el patrón de consumo?

Como se expondrá a continuación no existe un parámetro único para definir el patrón de consumo de los usuarios de marihuana. Las categorías de usuario y no usuario son comúnmente empleadas en la literatura y aunque permiten diferenciar a aquellos que nunca han estado expuestos a la sustancia, esta división no resulta útil para caracterizar el patrón de consumo de los usuarios.

Es común que el grupo de usuarios se divida a su vez en función de la presencia de un trastorno clínico vinculado con el uso de marihuana, como abuso o dependencia, que serán definidos en forma distinta de acuerdo con la clasificación que se utilice como referencia.

Los usuarios de marihuana pueden clasificarse tomando en cuenta la frecuencia e intensidad del consumo, los contextos del empleo y la presencia de dependencia o de abuso de esta sustancia.

De manera que dentro de los consumidores de marihuana puede distinguirse a aquellos con dependencia y/o abuso, y en otro grupo a los sujetos que si bien emplean la sustancia, no cumplen los criterios para ninguno de estos trastornos por uso de sustancias. Para definir la presencia de un trastorno vinculado al consumo de marihuana clínicamente relevante, se utilizan los criterios que se han especificado en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) y en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM)*.

De acuerdo con la cuarta versión revisada del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV-TR)*, el diagnóstico de dependencia a sustancias (incluyendo la marihuana) se establece cuando el sujeto presenta, durante un periodo de 12 meses o más, tres o más de las siguientes características: tolerancia a los efectos de la sustancia; abstinencia al suspender el consumo; consumo de cantidades mayores de la droga durante periodos más largos de los deseados; intentos de reducir o controlar el uso de la droga sin éxito; gastar una gran cantidad de tiempo buscando una droga o recuperándose de sus efectos; reducción o eliminación de las actividades importantes de la vida, así como el uso continuado de la droga, a pesar de problemas psicológicos o fisiológicos persistentes o recurrentes.¹

El *DSM IV-TR* considera que el diagnóstico de “abuso de marihuana” se aplica a las personas que no cumplen con los criterios de dependencia, pero que en el último año presentan un patrón de consumo caracterizado por el uso recurrente en situaciones peligrosas, problemas legales e incumplimiento de obligaciones, así como el uso persistente de la sustancia a pesar de problemas sociales o interpersonales asociados con el consumo.²

El concepto de dependencia del *DSM IV* y de la CIE-10 son en esencia similares; sin embargo, esta última clasificación no hace referencia al término “abuso”, y en su lugar emplea la categoría de “consumo perjudicial”, que indica que el consumo de marihuana ya ha derivado en algún tipo de perjuicio a la salud física o mental.³ Las frases *consumo problemático* y *consumo de riesgo* son también de uso común, aunque no se encuentran dentro de la clasificación CIE-10. Mientras que el consumo problemático de drogas hace referencia a que el empleo de la sustancia ha sido causa de problemas individuales o colectivos, de salud o sociales, el consumo de riesgo se utiliza para especificar modelos de empleo de la droga o sustancia que tienen un impacto sobre la salud pública, aun cuando el individuo todavía no presente un trastorno relacionado.⁴

Cabe mencionar que la última versión del *DSM*, el *DSM V*, no incluye los diagnósticos de tolerancia y abuso, pues engloba éstos en la categoría general de

“Trastornos por uso de cannabis”, que a su vez se subdivide en leve, moderado y severo, de acuerdo con el número de manifestaciones sintomáticas y conductuales que presente el usuario.⁵

Los eventos de consumo y la frecuencia con la que se utiliza una droga durante un periodo también son una referencia común para diferenciar a los usuarios. En la mayoría de los estudios epidemiológicos se agrupa a los consumidores mediante intervalos: exposición en cualquier momento a lo largo de la vida, consumo en el último año o en el último mes. En algunas evaluaciones también se define el número de veces que se ha empleado la sustancia, y si los encuestados informan sobre su uso en los pasados 30 días, se pregunta por el número de días en el último mes, para obtener una estimación del uso diario.⁶ Así, los consumidores de marihuana pueden ser clasificados de forma muy diversa: usuarios alguna vez en la vida, usuarios en el último año, usuarios en el último mes; o bien, fijando un punto de corte de acuerdo con el número de eventos de consumo, por ejemplo, consumidores expuestos menos de cinco veces (para algunos corresponde a un consumo experimental), o sujetos con un consumo en 100 o más ocasiones. También es posible definir grupos de acuerdo con los eventos de consumo en un periodo: usuarios con consumo casi diario en el último mes, usuarios con consumo semanal en el último mes, etc. Como puede notarse, la categorización de los consumidores de acuerdo con la frecuencia y los eventos de consumo da lugar a numerosas posibilidades, y los criterios que se toman como referencia pueden variar sustancialmente de un estudio a otro.

Las investigaciones realizadas en usuarios de marihuana indican que el uso de esta droga puede seguir una amplia gama de patrones, por lo que el uso, el abuso y la dependencia de esta sustancia, así como las medidas de frecuencia con la que se utiliza, no pueden considerarse los únicos puntos de corte dentro de un continuo de conductas relacionadas con el consumo de marihuana.⁷

Los estudios sobre consumidores coinciden en que el uso de marihuana incluye una amplia gama de patrones, por lo que el uso, el abuso y la dependencia, así como las medidas de frecuencia, no pueden considerarse los únicos puntos de corte.

Mientras que algunas personas nunca rebasan la experimentación, otras fuman esporádicamente durante años, y otras incrementan la frecuencia con que fuman, las dosis y las circunstancias en que lo hacen, así como el número de otras drogas que utilizan.⁸ Entonces, con base en la frecuencia, la cantidad de marihuana consumida y el contexto en el que se utiliza, se ha considerado que existen usuarios con “consumo ligero”, “consumo regular” y “consumo intensivo o pesado” (*heavy users*). A pesar de que no existe un consenso acerca de estas

definiciones, y que cada grupo de investigación considera distintos puntos de corte, se señalarán ciertas características de estos grupos.

En el caso de los “consumidores ligeros” el empleo de marihuana es intermitente, espaciado por días, semanas e incluso meses; las cantidades ingeridas suelen ser pequeñas y a menudo los porros son compartidos; está muy relacionado con el consumo de alcohol y tabaco y es rara su combinación con otras drogas ilegales. Este tipo de consumo depende mucho del contexto social inmediato, de los propósitos sociales y festivos. No es frecuente la pérdida de control por parte de los consumidores, puesto que se encuentra regulado de manera espontánea e informal, apoyándose en patrones de control social.

En el “consumo regular”, la frecuencia de uso se incrementa, repitiéndose cada pocos días. El consumo de marihuana se convierte en una práctica regular asociada a determinadas actividades y contextos, normalmente de tipo recreativo y colectivo. Se incrementa también la independencia de los consumidores de su contexto social, al desarrollar sus propias habilidades y contactos para adquirir y fumar por cuenta propia, con lo que aumentan los usos solitarios y privados. También se asocia el consumo a la realización de alguna tarea específica, como relajarse o evadirse, pero dotando a la droga de un carácter útil o necesario.

Finalmente, en el “consumo pesado o intensivo”, el empleo suele ser diario o casi diario, y se amplían los contextos donde se consume y los motivos para hacerlo. Fumar marihuana se convierte en una práctica cotidiana, una parte más de la rutina del día. Se hace más común el consumo solitario y las circunstancias donde se emplea adquieren a menudo carácter recurrente y hasta ritualizado. El consumo diario se ve pautado por normas y controles del sujeto o su entorno. En este tipo de usos aumenta la probabilidad de sufrir problemas derivados del consumo de marihuana.

Con base en la frecuencia, la cantidad de marihuana consumida y el contexto en el que se utiliza, se ha propuesto que existen usuarios de consumo ligero, consumo regular y consumo intensivo o “pesado”.

Otro punto relevante para diferenciar a los usuarios de marihuana —y que es frecuentemente referido en la literatura— es la edad de inicio del consumo (inicio temprano o durante la adolescencia *versus* inicio tardío), ya que el inicio temprano en el empleo de marihuana es un factor que incrementa la probabilidad de complicaciones vinculadas con el consumo de marihuana, como la dependencia a esta sustancia y el desarrollo de otros trastornos psiquiátricos (véase el capítulo v, “Efectos del consumo de marihuana sobre el sistema nervioso central”).

Debe tomarse en cuenta que estas clasificaciones pueden considerarse válidas sólo si los usuarios dan información verídica, y debido a que el consumo de la marihuana es sancionado social y legalmente, la intensidad y frecuencia con la

que se emplea esta droga puede minimizarse. Esto ha llevado a proponer el uso de marcadores biológicos, como los niveles de THC y sus metabolitos, para definir confiablemente si un sujeto es usuario de marihuana, lo cual, en todo caso, sólo resultaría práctico en algunas poblaciones especiales, como en los sujetos detenidos y en las mujeres embarazadas.⁹

Los párrafos anteriores sirven para dar al lector una visión general de los diversos patrones de consumo, así como de lo complejo que puede resultar el proceso de definir y clasificar a los consumidores de marihuana, ya que existen diversas variables que involucran, cuando menos tangencialmente, a algunos de ellos.

Derivado de las revisiones que el grupo “Marihuana y Salud” realizó para la elaboración del presente texto, hemos adoptado una clasificación de los usuarios de marihuana tomando como punto de partida las consecuencias que se derivan del empleo de esta sustancia, pues consideramos que este enfoque resulta más útil desde el punto de vista clínico. Consideramos la existencia de dos principales tipos de usuario de marihuana: los problemáticos y los no problemáticos.

Consideramos que los consumidores de marihuana pueden agruparse en dos categorías:

- **Usuarios no problemáticos.**
- **Usuarios problemáticos.**

Dentro de los usuarios problemáticos, como se observa en la figura III.1, existe una subdivisión que incluye a los dependientes (es decir, aquellos que cumplen los criterios establecidos por el *DSM* y el CIE-10 para diagnosticar dependencia a la marihuana) y a los no dependientes que, no obstante, presentan un patrón de consumo congruente con abuso o consumo perjudicial, pues el uso de marihuana ha derivado en consecuencias nocivas en alguna de las esferas de funcionamiento del individuo. En este grupo también puede incluirse a los individuos que consumen la sustancia durante periodos críticos, como la adolescencia o el embarazo, pues independientemente de la frecuencia del empleo, de si el individuo ya presenta problemáticas derivadas del uso o de si cursa con dependencia a la droga, la exposición a marihuana resulta en un alto riesgo de complicaciones a futuro.



FIGURA III.1. Consumidores de marihuana.

Queda claro que aunque esta categorización no está relacionada ni con la edad de inicio, ni con la cantidad de marihuana utilizada, quienes inician el consumo en periodos más tempranos del ciclo vital, y quienes la emplean de manera más intensa y regular tienen una mayor probabilidad de presentar un uso problemático, recordando por supuesto que existen individuos vulnerables y contextos de riesgo, por lo que aun el empleo de cantidades moderadas puede derivar en complicaciones. Asimismo, dentro de los usuarios no problemáticos será más probable ubicar a aquellos con un consumo más tardío, o quienes emplean una menor cantidad de marihuana o lo hacen de manera irregular, sin olvidar que también existirán usuarios que a pesar del inicio temprano o de la intensidad del consumo no manifiesten repercusiones en ninguna de las esferas biológica, psicológica o sociocultural.

Esta categorización implicará consideraciones específicas para el tratamiento de los usuarios, ya que algunos de ellos deberán ser tratados principalmente por el médico especialista en psiquiatría o en adicciones, y por equipos multidisciplinarios capacitados para el tratamiento de dependencias específicas a la marihuana. Los usuarios que solamente cumplan el criterio de ser “problemáticos sin dependencia” requerirán asesoría psicológica, legal, jurídica, terapia familiar o de pareja, orientación, asesoría de promoción de la salud mental, asistencia por parte de trabajadores sociales e incluso soporte social específico.

Mientras que los usuarios no problemáticos *no* requieren de tratamiento, los usuarios problemáticos pueden beneficiarse de una intervención especializada.

Quizá la parte más interesante sea la necesidad de aceptar que habrá un grupo de usuarios de marihuana que no podrán ser considerados como problemáticos; aquellos mayores de edad en los que ni la cantidad utilizada de marihuana, el contexto en el que se emplea, como tampoco la regularidad de su uso ni, por supuesto, la sumatoria de los factores de riesgo como la edad en la que empezó a utilizar la sustancia y las vulnerabilidades individuales, han sido causa de repercusiones en las distintas esferas de funcionamiento del individuo, ni han puesto en un riesgo significativo al sujeto o a terceros. Y este grupo de usuarios no requeriría dispositivos específicos de tratamiento, sino simplemente una asesoría preventiva, una observación respetuosa y la facilitación de los procesos pertinentes para ejercer autónomamente su voluntad.

LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO

La marihuana en el mundo

El *Informe mundial sobre las drogas 2012* de la Organización de las Naciones Unidas reconoce que la marihuana es la sustancia ilícita más consumida en el mundo, y que aunque las estadísticas varían, en el mundo hay entre 119 y 224 millones de individuos que consumen marihuana. El consumo varía de acuerdo con las regiones del mundo; si bien en varios países desarrollados la utilización de la marihuana se ha estabilizado o incluso está en descenso, en muchas naciones en desarrollo continúa aumentando.¹⁰ Por ejemplo, a partir del año 2002 la prevalencia de consumo en el último año en adultos jóvenes ha disminuido en Reino Unido y en Francia (20 a 12% y 20 a 17%, respectivamente), mientras que en otros países europeos como Estonia y Polonia, así como en el continente americano, el porcentaje de consumidores sigue una tendencia a la alza.¹¹

Tanto a nivel mundial como en América y el Caribe, la marihuana es la sustancia ilícita que se consume con mayor frecuencia.

La prevalencia de consumo de marihuana en el último año a nivel mundial va de 2.8 a 4.5%. En el extremo superior de Oceanía (esencialmente Australia y Nueva Zelanda) se encuentran los porcentajes más altos de consumidores (9.1 a 14%), mientras que Asia registra las prevalencias más bajas (1.0 a 3.4%, quizá por

la cantidad de población y las normas sociales que imperan en los países de esa región).¹² La intensidad del consumo también es variable; por ejemplo, se estima que en Europa 1% de la población consume marihuana todos los días,¹³ a diferencia de otras regiones donde predomina el consumo ocasional.

Mientras que en el Cercano Oriente, el Oriente Medio y Asia sudoccidental la resina de la *Cannabis sativa*, “hachís”, es el derivado que se emplea en forma preferente, en el resto del mundo, incluyendo los Estados Unidos y África (a pesar de la pobreza de datos existentes), predomina la marihuana.¹⁴

El mercado de la marihuana y los sitios de producción y procesamiento de la hierba y resina a lo largo del mundo se consideran en transición y en constante movimiento, incrementándose o disminuyendo en algunos países, o bien manteniéndose estables en otros. Son tendencias dinámicas que año con año se modifican. En Europa, la producción en países como Albania, los Países Bajos y Reino Unido ha disminuido, en comparación con Bulgaria, Turquía, Europa central, la península ibérica y partes de Escandinavia, donde se ha incrementado.¹⁵

No hay claridad acerca del porqué de dichos cambios (cambios en la cantidad consumida o sustitución de la marihuana importada por la local). Se ha considerado que podrían influir distintos factores, como la disminución en el consumo de tabaco entre los jóvenes, la moda o sustitución por otras drogas, y la evolución en los estilos de vida.¹⁶

Hablando de América y el Caribe, la marihuana es la droga más empleada, representando cerca de 80% del consumo de drogas ilegales en esta región. El 6.6% de la población entre 15 y 64 años ha consumido marihuana en los últimos 12 meses, porcentaje muy similar al reportado en el continente europeo y superior al promedio mundial.¹⁷

El 24% del total de consumidores del mundo se encuentra en la región de las Américas, mientras que Europa representa sólo 13% de la población total de sujetos que emplean esta sustancia. Del total de usuarios del hemisferio, 81% reside en Norteamérica,¹⁸ a pesar de que en los países de esta subregión habita sólo 50% de la población de América y el Caribe. La prevalencia del consumo de marihuana varía en forma importante entre los distintos países, desde 0.35% a cerca de 14 por ciento.¹⁹

De acuerdo con el reporte de la Organización de los Estados Americanos, aproximadamente 3.8% de la población de Norteamérica ha consumido marihuana en el último año, con diferencias muy marcadas entre los Estados Unidos y Canadá: en ambos países la cifra se acerca a 14% respecto de México (1.2%). En Centroamérica y Sudamérica esta prevalencia es de alrededor de 1 a 2.4 por ciento.²⁰

Del total de consumidores del mundo, 24% se encuentra en el continente

americano, de los cuales 80% reside en Norteamérica.

De acuerdo con el *Informe de uso de drogas en las Américas*, la prevalencia de consumo a lo largo de la vida en estudiantes de 17 años o más supera 20% en 11 de 23 países evaluados. La cifra de usuarios en edad escolar en la gran mayoría de los países muestra una tendencia a la alza, excepto en el caso de Canadá. Mientras que entre los estudiantes de secundaria de Norteamérica y Sudamérica es más frecuente el consumo de tabaco que el de marihuana, tanto en el último año como en el último mes, en el Caribe este patrón se invierte.²¹ En los Estados Unidos de América han aumentado las admisiones a tratamiento por el empleo de marihuana.²² Otros países de la región informan que entre 3 y 23% de quienes solicitan acceso a tratamiento lo hacen por problemas con la marihuana, siendo ésta la sustancia primaria de abuso.²³

La marihuana en México

En el contexto internacional, México es uno de los países con un bajo nivel de consumo de drogas, pero a la vez presenta un incremento, si se consideran las tendencias epidemiológicas más recientes. La marihuana es actualmente la sustancia ilícita de mayor consumo en el país (80% del total de consumo de drogas ilícitas, proporción similar a la que existe en la mayor parte del mundo), y también la droga cuyo uso presenta el más alto índice de crecimiento.

En el contexto internacional, México es uno de los países con un bajo nivel de consumo de marihuana. Sin embargo, el empleo de esta sustancia se ha incrementado en los últimos años.

Existen diferentes fuentes que se pueden utilizar para dar un panorama de la situación existente en torno al consumo de marihuana en México, entre las cuales se encuentran las Encuestas Nacionales de Adicciones (ENAS), que son realizadas en forma periódica e incluyen una muestra representativa de hombres y mujeres entre 12 y 65 años, lo cual permite conocer la situación actual y las tendencias en el consumo de drogas legales a ilegales.

En este apartado se hará referencia a seis encuestas nacionales de adicciones: 1988: SS; 1993: SS;²⁴ 1998: SS, IMP CONADIC;²⁵ 2002: SS, CONADIC, INPRFM, INEGI;²⁶ 2008: SS, CONADIC, INPRFM, INSP,²⁷ y 2011: INPRFM, INSP, SS.²⁸ Otras fuentes de información de utilidad que serán citadas son las Encuestas de Estudiantes, las mediciones del Sistema de Vigilancia Epidemiológica en Adicciones (Sisvea) y otras encuestas realizadas en poblaciones especiales (como los usuarios de drogas ilegales).

En México, la marihuana es la sustancia ilícita de mayor consumo: representa 80% del total de consumo de drogas ilícitas, proporción similar a la que existe en la mayor parte del mundo.

Tendencias en el consumo de marihuana: resultados de la Encuesta nacional de adicciones

La *Encuesta nacional de adicciones* de 2011 informa que el consumo de cualquier droga (legal o ilegal) alguna vez en la vida se incrementó de manera estadísticamente significativa entre 2002 y 2011. En 2002, 5.0% de la población había consumido alguna droga, y en 2011 el porcentaje aumentó a 7.8%. Mientras que en 2002 se encontró una prevalencia de consumo de drogas ilegales a lo largo de la vida de 4.1%, en 2011 este indicador alcanzó 7.2%. Cabe mencionar que 80% de los individuos que reportan consumo de drogas ilegales a lo largo de la vida son usuarios experimentales, y sólo una quinta parte ha empleado la sustancia en más de cinco ocasiones.

Los hombres son proporcionalmente mayores consumidores de drogas que las mujeres. La edad promedio de inicio de consumo de drogas ha disminuido entre 2002 y 2011, de 20.6 a 18.8 años en los hombres, y en las mujeres de 23.6 a 20.6 años.

Entre 2002 y 2011, el consumo de marihuana en al menos una ocasión pasó de 0.6 a 1.2% entre la población general.

Es importante comentar que en todas las encuestas realizadas, la marihuana resultó ser la droga (ilegal o de uso controlado) con mayor prevalencia de consumo en los últimos meses y a lo largo de la vida, tanto en la población general como en la urbana, en hombres y mujeres, y en los distintos grupos etarios. El mayor porcentaje de consumidores son hombres (de siete a tres hombres por cada mujer, dependiendo de la población y grupo de edad).

La prevalencia de consumo de marihuana es mayor entre los hombres que entre las mujeres: de siete a tres hombres por cada mujer, dependiendo de la población y grupo etario.

Según la *ENA*, entre 2002 y 2008 la prevalencia de consumo de marihuana en el último año se incrementó. En la población general de 12 a 65 años el cambio fue de 0.6 a 1.0% (hombres: 1.2 a 1.7%; mujeres: 0.1 a 0.4%), y en la población urbana de 0.6 a 1.2% (hombres: 1.3 a 2.0%; mujeres: 0.1 a 0.5%). En la población adolescente (entre 12 y 17 años), la prevalencia casi se duplicó en los

varones, pasando de 0.9 a 1.7%, mientras que en las mujeres de esta edad de población urbana la prevalencia se incrementó ocho veces (de 0.1 a 0.8 por ciento).

La edad de inicio de esta sustancia es de 18.5 años en los hombres, y de 20.1 años en las mujeres.

Entre 2008 y 2011 se encontró también una tendencia a la alza en el empleo de marihuana, de 1.0 a 1.2% en la población general, y de 1.2 a 1.4% en la población urbana. En ese lapso de tres años, la prevalencia en los hombres de 18 y 34 años pasó de 2.4 a 3.4% y de 2.7 a 3.8% en la población general y urbana, respectivamente, lo cual corresponde a un aumento de 40 y 41%, de manera que para 2011 el mayor porcentaje de consumidores se encontró en los hombres de población urbana entre 18 y 34 años (3.8 por ciento).

Para 2011, la mayor prevalencia en el consumo de marihuana en al menos una ocasión se encontró en los hombres de 18 a 34 años de población urbana (3.8 por ciento).

Por otra parte, el incremento en el consumo de marihuana entre los adolescentes no presentó cambios entre 2008 y 2011. Tampoco se observan variaciones significativas en la edad de inicio de esta sustancia, que se mantiene alrededor de los 18.8 años en promedio, con una edad menor en los hombres (18.5 años) que en las mujeres (20.1 años). La prevalencia de consumo de marihuana entre las mujeres permaneció estable o bien disminuyó en algunos grupos etarios. Entre las mujeres, las adolescentes (12 a 17 años) de población urbana fueron las que presentaron un mayor porcentaje de consumo (0.7%) en comparación con las adultas jóvenes (0.5%), no presentándose consumo en las adultas (de 35 a 65 años).

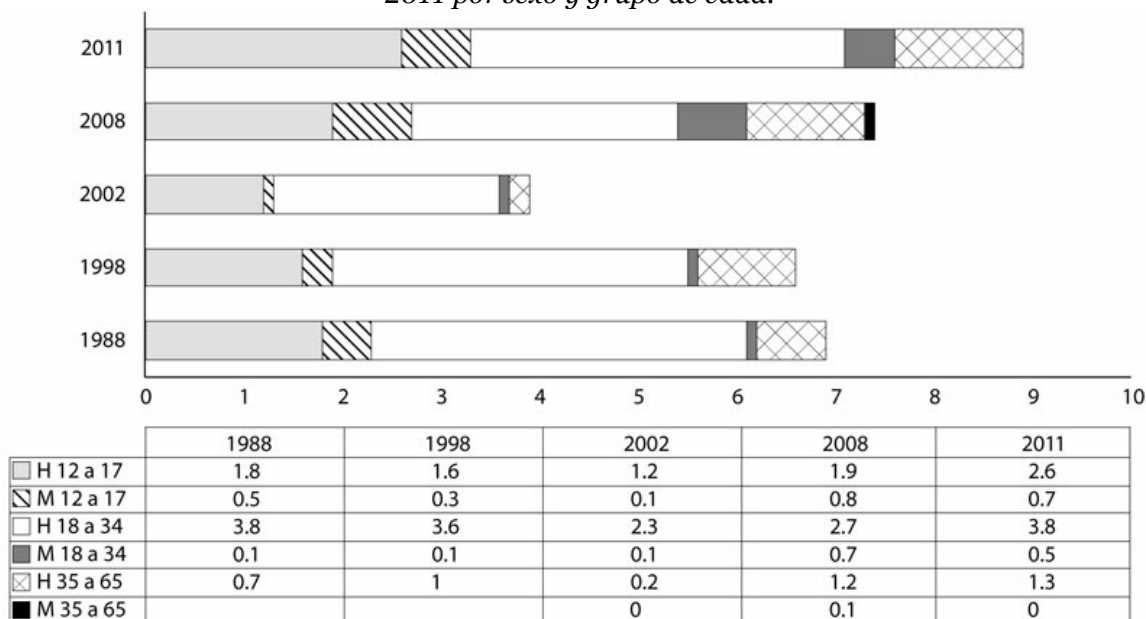
Entre 2002 y 2008, el empleo de marihuana en los adolescentes de la población general pasó de 0.5 a 1.2%, mientras que de 2008 a 2011 el consumo en este grupo no aumentó en forma significativa.

En la gráfica III.1 se observa claramente la distribución por sexo y edad en población urbana (que es la que más consume marihuana), destacando que la prevalencia de consumo disminuyó de 1988 a 2002, pero a partir de 2008 el aumento es claro en los hombres de todos los grupos de edad, particularmente en los jóvenes, mientras que en las mujeres la tendencia no es definida.

De acuerdo con las regiones del país,²⁹ el porcentaje de la población que

consumió marihuana en los 12 meses previos, durante el periodo de 2008 a 2011, se incrementó de manera significativa en la región Occidental (de 0.7 a 1.3%), mientras que en la región Norcentral esta prevalencia disminuyó (de 1.7 a 1.0%). En los hombres, tanto a nivel nacional como en la región Occidental, se presenta un aumento en el consumo (1.7 a 2.2% y 1.2 a 2.5%, respectivamente) y una disminución en la región Norcentral (2.8 a 1.7%). En el caso de las mujeres, durante este periodo no se observan cambios significativos (véase gráfica III.2).

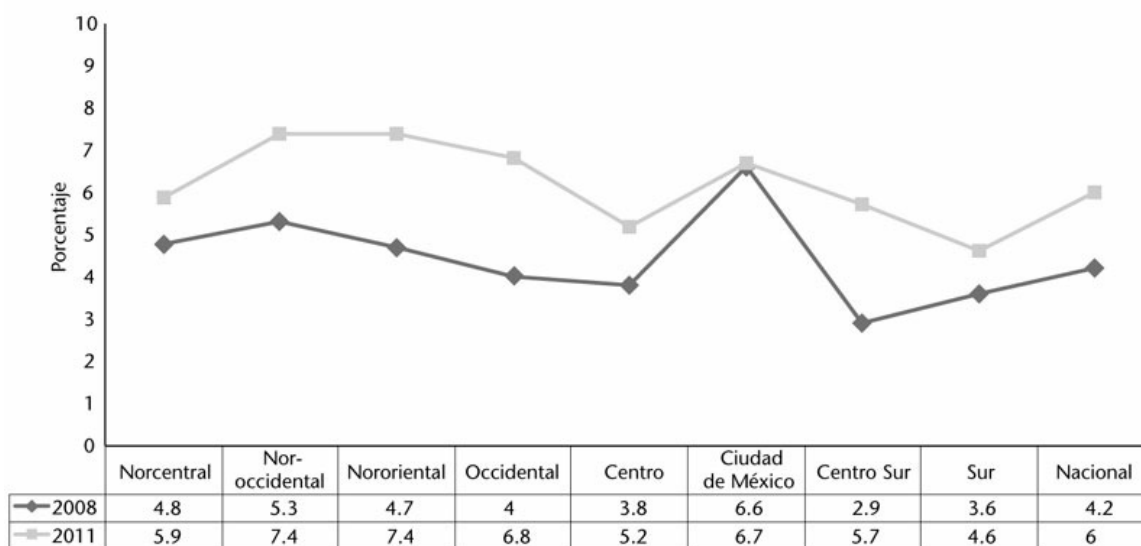
GRÁFICA III.1. *Prevalencia de consumo de marihuana en el último año en población urbana de 1998 a 2011 por sexo y grupo de edad.*



H = Hombres; M = Mujeres

FUENTE: Elaboración propia con base en datos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones 2011. Drogas ilícitas. México, 2012.

GRÁFICA III.2. *Prevalencia de consumo de marihuana en al menos una ocasión entre la población de 12 a 65 años, en las distintas regiones del país.*



FUENTE: Elaboración propia con base en los datos del ENA 2011 presentados en Villatoro *et al.*, 2012.

Consumo de marihuana en poblaciones especiales

Poblaciones de estudiantes

La información referente al consumo de marihuana entre la población estudiantil en México proviene de las encuestas aplicadas a estudiantes de secundaria y bachillerato en Nuevo León (2006), Jalisco (2009, 2012), el Estado de México (2009) y la Ciudad de México (2006, 2009, 2012).

En los resultados de la última encuesta de Consumo de Drogas en Estudiantes de la Ciudad de México 2012,³⁰ también se incluyen algunos mapas de comparación que muestran la prevalencia del uso de sustancias psicoactivas en estudiantes de otras entidades y ciudades del país en el periodo comprendido entre 2003 y 2012 (secundaria: Baja California, Sonora, Zacatecas, Tlaxcala, Campeche, Yucatán, Querétaro, San Luis Potosí, Colima y Aguascalientes; bachillerato: Tlaxcala, Campeche, Querétaro, San Luis Potosí, Colima y Aguascalientes). Es importante mencionar que estas encuestas fueron realizadas en distintos periodos, por lo que los resultados no son directamente comparables entre sí y en algunos casos no se dispone de información actualizada. Sin embargo, las cifras con las que contamos permiten tener un panorama general sobre el consumo de drogas, y en particular de marihuana, entre los estudiantes de México en la última década.

Considerando la información disponible arrojada por los resultados de la Encuesta de Consumo de Drogas en Estudiantes de la Ciudad de México 2012 (datos correspondientes al periodo entre 2003 y 2012),³¹ y la información proveniente de las encuestas del Estado de México,³² Jalisco³³ y Nuevo León,³⁴

para el año 2012 la mayor prevalencia de consumo de drogas (ilegales y de uso médico) se registró en la Ciudad de México (21.6 y 7.2%, respectivamente) tanto en sujetos del sexo masculino (23.6 y 6.4%), como femenino (19.6 y 8%), seguido del Estado de México (2009) (18.7 y 6.9% en hombres; 13.9 y 8.6% en mujeres). A nivel secundaria las prevalencias de consumo de drogas ilegales van de 14.8 y 14.3% (14.5% total) en los hombres y mujeres del Distrito Federal, a 4.1% en los estudiantes de sexo masculino del estado de Colima, y a 1.8% en las estudiantes de Sonora (periodo 2003 a 2012).

Entre los estudiantes de educación media y media superior, la marihuana es la primera droga ilegal de elección en todas las entidades, con excepción del Estado de México, donde es más frecuente el empleo de inhalables.

Hablando específicamente de la marihuana, la mayor prevalencia de consumo alguna vez en la vida entre estudiantes de educación media y media superior se registra en la Ciudad de México (15.9%), seguido del Estado de México (8.5%), casi a la par de Jalisco (8.4%). Considerando al total de los estudiantes (ambos sexos, nivel medio y medio superior), la marihuana es la primera droga de elección para probar, y esto sucede en todas las entidades, con excepción del Estado de México, donde es más frecuente el empleo de inhalables (10.3%; 11.2% hombres, 9.5% mujeres), cuya prevalencia de uso es mayor respecto del consumo de marihuana (10.9% hombres, 6.4% mujeres). Mientras que este mismo patrón se observa en los estudiantes del sexo masculino (véase gráfica III.3), en el caso de las mujeres la principal droga de elección son los inhalables (en el Distrito Federal y el Estado de México) y los tranquilizantes (en Nuevo León y Jalisco) (véase gráfica III.4).

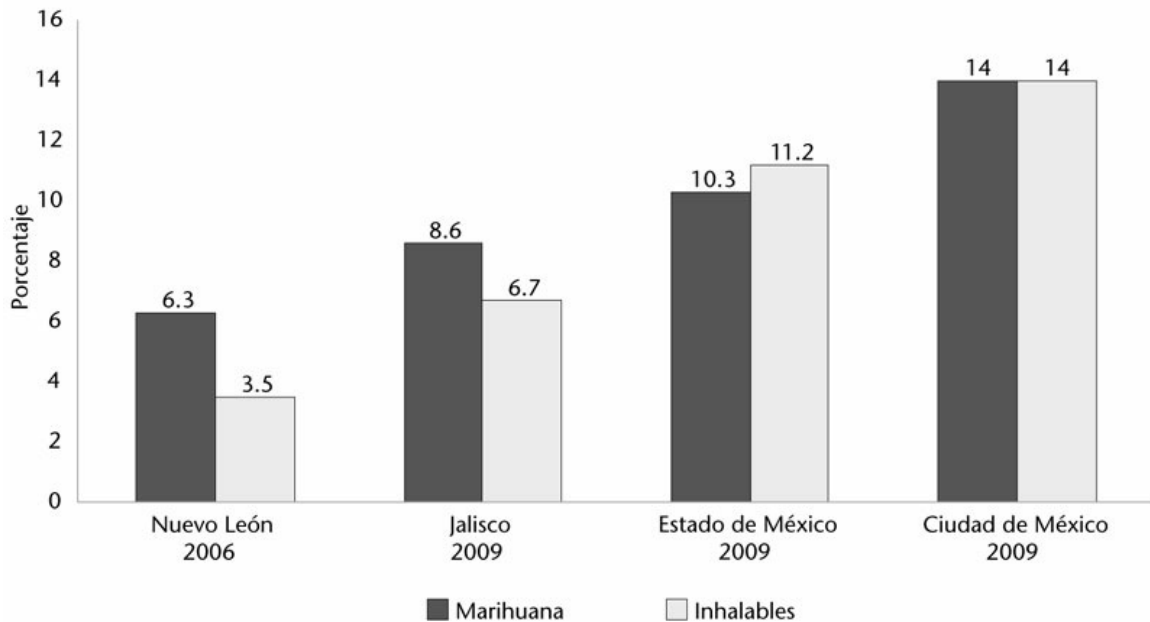
En los estudiantes de 14 años o menos, los inhalables son la sustancia ilegal que se emplea con mayor frecuencia, y a partir de los 15 años el consumo de marihuana aumenta en forma importante.

La prevalencia de consumo a lo largo de la vida en estudiantes de secundaria del sexo masculino va de 2.4 % en Colima a 9.4% en el Distrito Federal. En este grupo, la marihuana es la droga ilegal de elección, con excepción del Estado de México y Querétaro, entidades en las cuales 9.8 y 3.3%, respectivamente, han empleado inhalables, porcentajes que superan los reportados para el consumo de marihuana (6.1 y 3.1 por ciento).

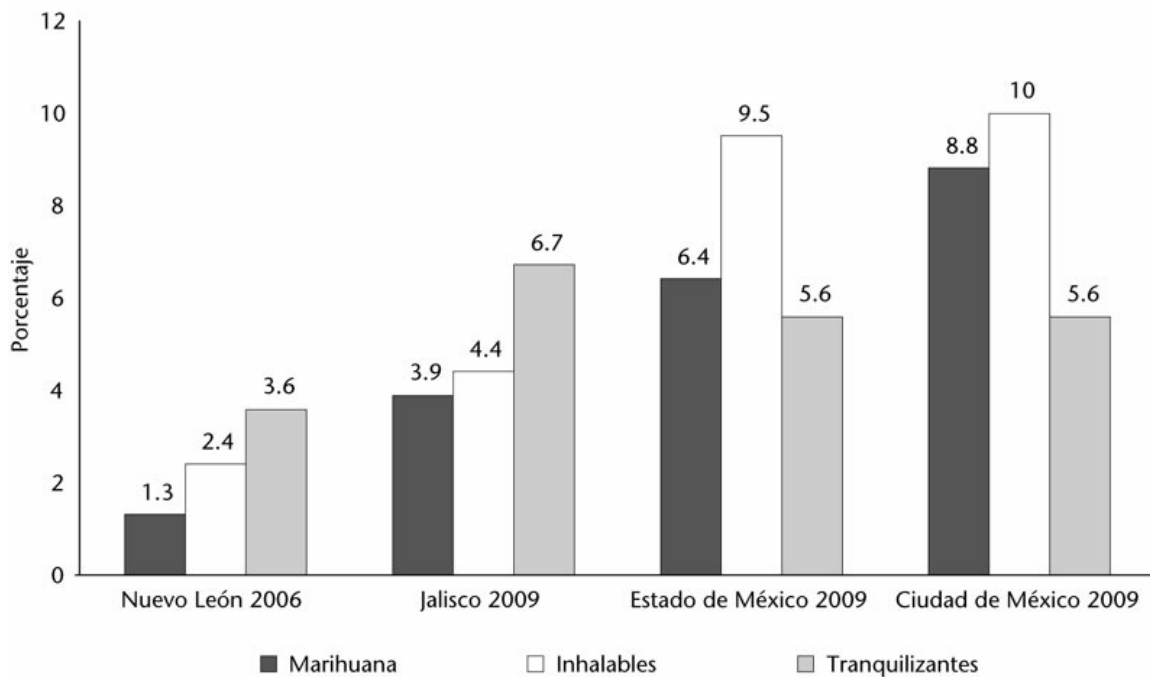
Entre las mujeres de secundaria, los inhalables y los tranquilizantes son las drogas con mayores prevalencias de consumo en las distintas entidades. La única excepción la constituye Baja California, estado en el cual la marihuana es la droga de elección (3.2%). El Distrito Federal y Jalisco son los estados con un

mayor porcentaje de mujeres estudiantes de secundaria que han consumido marihuana en algún momento de la vida (6.7 y 4.6%), mientras que Monterrey tiene la menor prevalencia de consumidoras (0.5 por ciento).

GRÁFICA III.3. *Droga de preferencia en estudiantes del sexo masculino en cuatro estados de la República Mexicana.*



GRÁFICA III.4. *Droga de preferencia en estudiantes del sexo femenino en cuatro estados de la República Mexicana.*



En términos generales, el porcentaje de estudiantes de educación media superior que han empleado drogas ilegales es mayor respecto del porcentaje

encontrado en estudiantes de secundaria. Tanto en Nuevo León como en el Estado de México, Jalisco y en la Ciudad de México se observa que en los estudiantes de 14 años o menos los inhalables son la sustancia ilegal de elección, y que a partir de los 15 años se incrementa el porcentaje de usuarios de marihuana, de forma que entre los estudiantes de nivel bachillerato la marihuana es la droga que se consume con mayor frecuencia en todas las entidades, y las mayores prevalencias corresponden a la Ciudad de México (25.9%), el Estado de México (14.7%) y Jalisco (14.6 por ciento).

Las encuestas de estudiantes en Jalisco y la Ciudad de México muestran que en el curso de los últimos años el empleo de marihuana se ha incrementado. Entre 2009 y 2012 el consumo alguna vez en la vida de esta sustancia se incrementó en el estado de Jalisco de manera significativa de 6.2 a 8.4%; mientras que en la Ciudad de México, de 2006 a 2012 el porcentaje de estudiantes expuesto a marihuana pasó de 8.8 a 15.9 por ciento.

Las encuestas realizadas en la Ciudad de México y en Jalisco indican que el empleo de marihuana en la población estudiantil se ha incrementado en los últimos años.

*Población que acude a centros de tratamiento y rehabilitación: el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (Sisvea)*³⁵

En 1990 se inició en México el desarrollo del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (Sisvea). Este sistema de vigilancia recaba datos de las 32 entidades federativas del país, con la finalidad de identificar las características sociodemográficas y patrones de consumo de sustancias psicoactivas legales e ilegales. Existen cuatro fuentes de información primaria: centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales, consejos tutelares para menores, servicios de urgencias hospitalarias y servicios médicos forenses. El Sisvea da cuenta de 616 366 registros (de 1994 a 2011), de los cuales 90.2% corresponde a hombres y 9.8% a mujeres. La media de edad es de 30.6 (de 11.9).

A continuación se ofrece la información presentada por los centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales. Para 2011 se cuentan 58 812 registros válidos, provenientes de las 32 entidades federativas y de 6 965 centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales.

Entre los consumidores de sustancias que acuden a los centros de tratamiento no gubernamentales, el alcohol es la principal droga de inicio y la sustancia de mayor impacto.

Como se observa en la gráfica III.5, entre 1994 y 2011 la droga de inicio en la mayor parte de los casos es el alcohol. Casi cuatro de cada 10 usuarios que

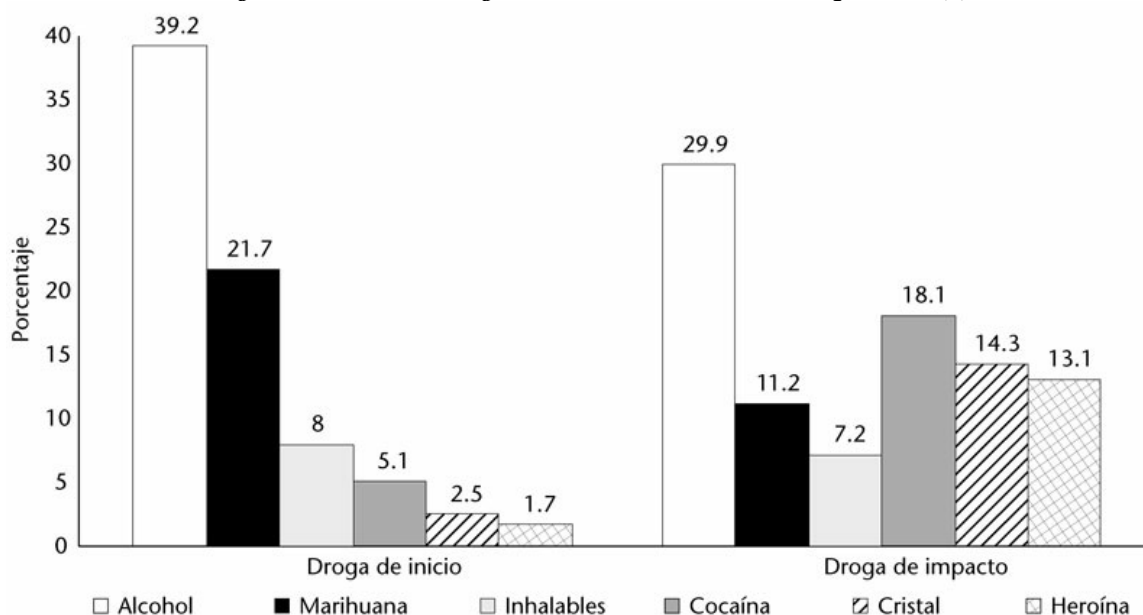
llegaron a estos centros debutaron en el consumo de drogas con esta sustancia. La marihuana ocupa el segundo lugar: poco más de uno de cada cinco usuarios refiere que ésta fue la primera sustancia que empleó. En cuanto a la droga de impacto, es decir, la sustancia que les produce más efectos negativos y la que se presenta como principal motivo de la demanda, el alcohol ocupa el primer lugar. La marihuana es desplazada al quinto sitio, por debajo de la cocaína, el cristal y la heroína (véase gráfica III.5).

En el periodo comprendido entre 1994 y 2011, la marihuana ocupó el quinto lugar como droga de impacto, pero los últimos registros muestran que esta sustancia, junto con el tabaco, ahora ocupa el segundo sitio.

Para 2011 la edad promedio en la que los sujetos comenzaron a emplear por primera vez una droga fue 14.8 años. El 86.4% de los usuarios refirió continuar con el consumo de la droga de inicio. El alcohol y el tabaco fueron las principales drogas de inicio, seguidas de la marihuana en 14.6% de los casos. El alcohol es la droga de mayor impacto, pero ahora la marihuana, junto con el tabaco, avanza a un segundo lugar con 16.2%, seguida por el cristal, la cocaína, los inhalables y finalmente el tabaco (véase gráfica III.6).

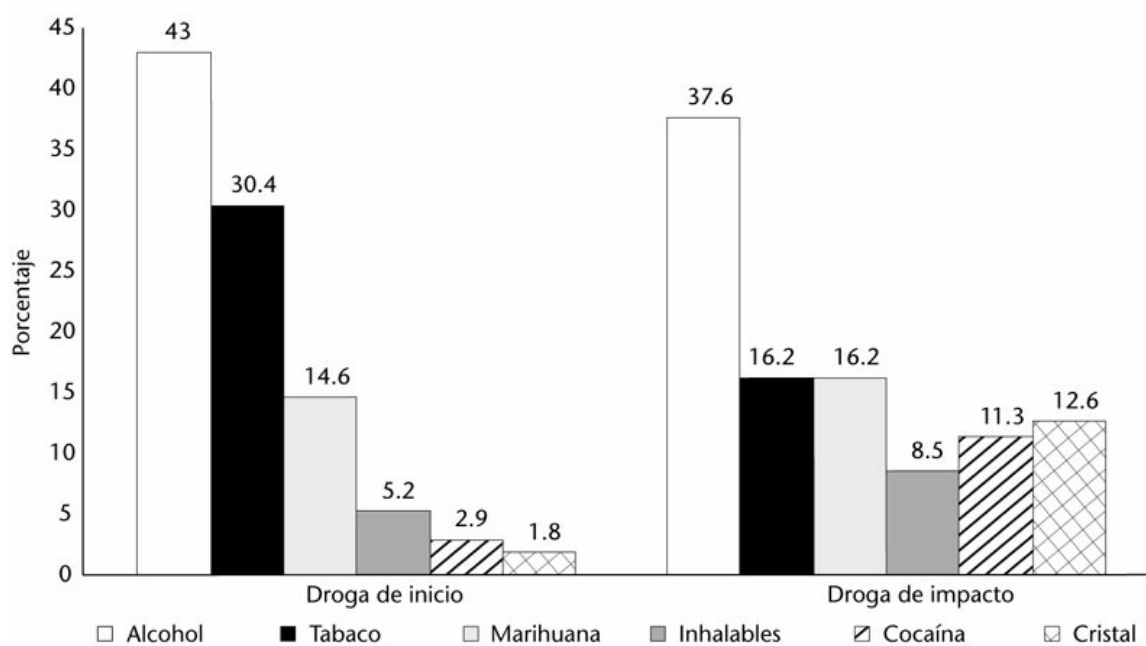
El informe divide al país en tres regiones: norte, centro y sur.³⁶ Los patrones en estas tres zonas siguen la distribución a nivel nacional, es decir, la droga de inicio y de impacto más frecuente es el alcohol, mientras que como droga de inicio la marihuana ocupa un tercer lugar (por debajo del tabaco), alcanzando 20.5% en la zona norte, porcentaje que es casi el doble del registrado en el centro y en el sur.

GRÁFICA III.5. Distribución de la población por principal droga de inicio y de impacto en centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales en todo el país de 1994 a 2011.



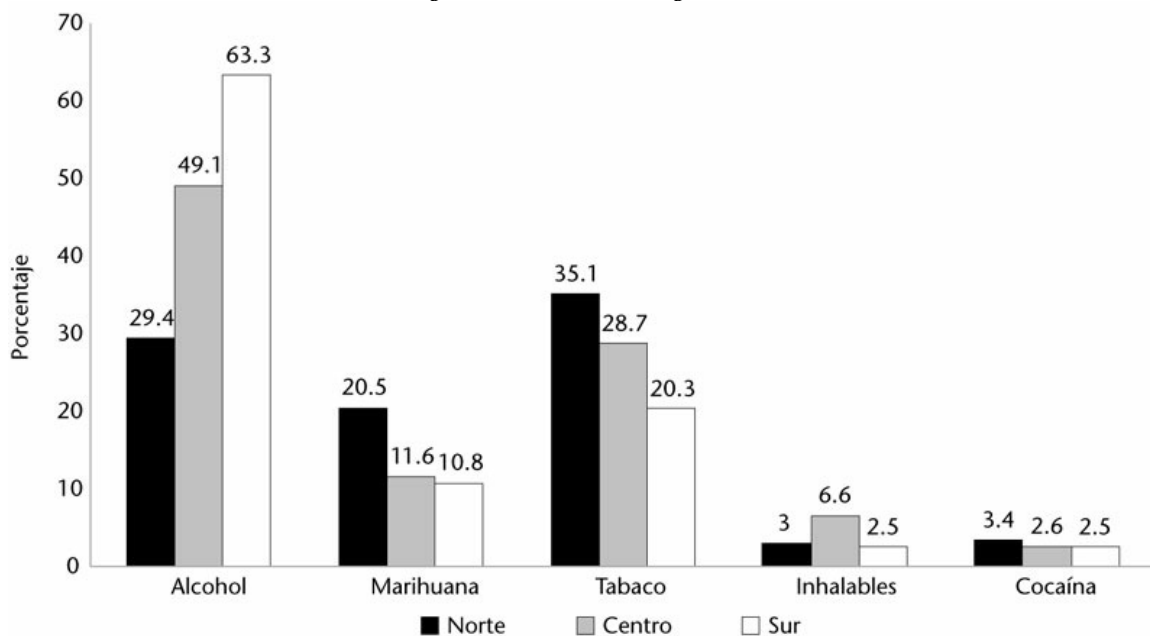
FUENTE: Elaboración propia con base en Sisvea, *Informe 2011*, op. cit.

GRÁFICA III.6. Distribución de la población por droga de inicio y de impacto en centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales en todo el país en 2011.



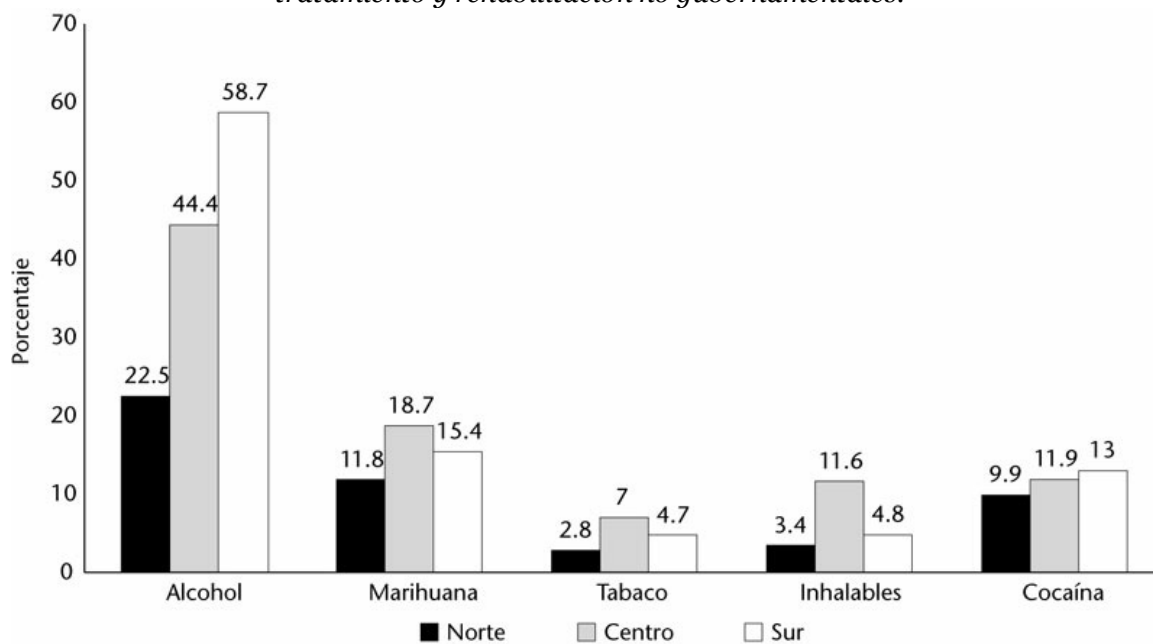
FUENTE: Elaboración propia con base en Sisvea, *Informe 2011*, op. cit.

GRÁFICA III.7. Principales drogas de inicio en tres zonas de México en 2011, según centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales.



FUENTE: Elaboración propia con base en Sisvea, *Informe 2011, op. cit.*

GRÁFICA III.8. Principales drogas de impacto en tres zonas de México en 2011, según centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales.



FUENTE: Elaboración propia con base en Sisvea, *Informe 2011, op. cit.*

La marihuana es la segunda droga de impacto en las regiones centro y sur, y en la región zona norte ocupa un tercer lugar, ya que un alto porcentaje de usuarios solicitan atención debido al consumo de cristal.

Si se analiza la información considerando el sexo del usuario, la marihuana

aparece en tercer lugar como droga de inicio en ambos sexos; en los hombres mantiene el segundo lugar como droga de impacto, mientras que en las mujeres pasa al cuarto sitio, por debajo del tabaco y de los inhalables.

Dentro de los sujetos que iniciaron el consumo de drogas con marihuana, 15.3% continuó siendo monousuario, 84.7% consumió una segunda droga y 74.1% una tercera sustancia, siendo el alcohol y la cocaína las drogas que obtuvieron mayor porcentaje como segunda y tercera droga, respectivamente.

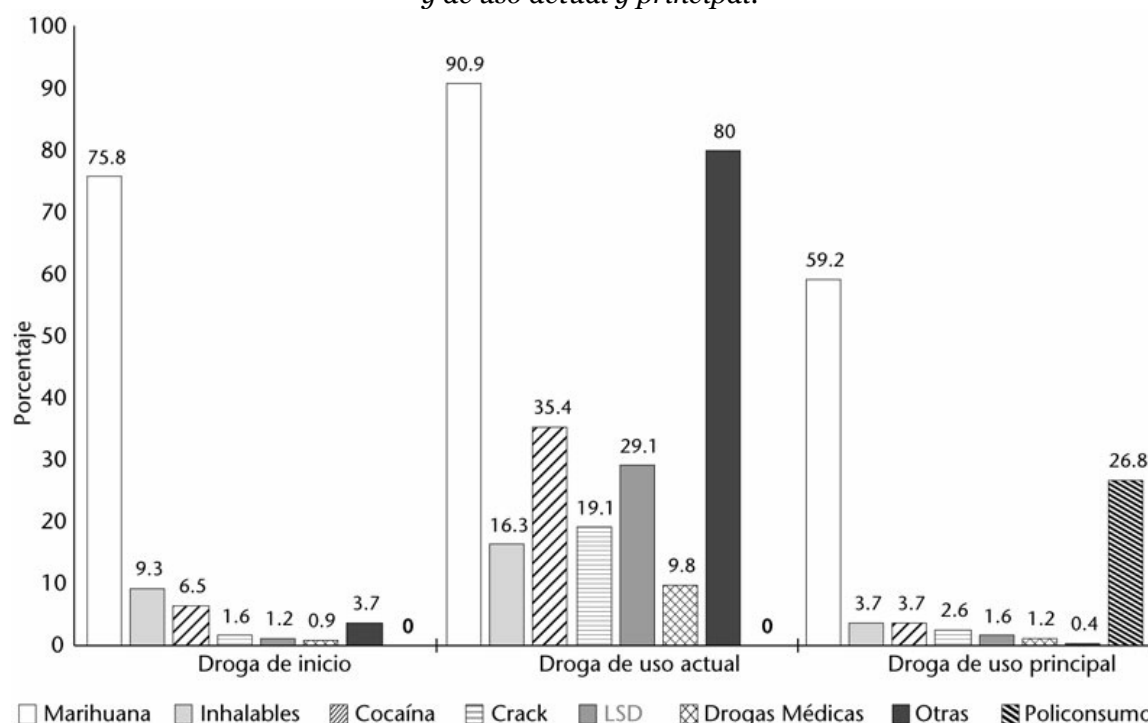
Usuarios de drogas ilegales

La Encuesta de Usuarios de Drogas Ilegales en la Ciudad de México (EUDI)³⁷ se llevó a cabo en población adulta consumidora de drogas ilegales. Ya que los participantes fueron contactados en espacios públicos y por medio de otros usuarios, es importante considerar que el estudio no incluye una muestra representativa; sin embargo, se trata de la primera encuesta realizada exclusivamente en usuarios de drogas ilegales. El cuestionario se aplicó a un total de 429 personas (72.3% hombres y 27.7% mujeres), con una edad promedio de 28.7 años y una media de años de educación superior al promedio nacional.

El 75.2 y 85.5% de los usuarios de drogas ilegales ya habían consumido alcohol y tabaco, respectivamente, antes de consumir otras sustancias.

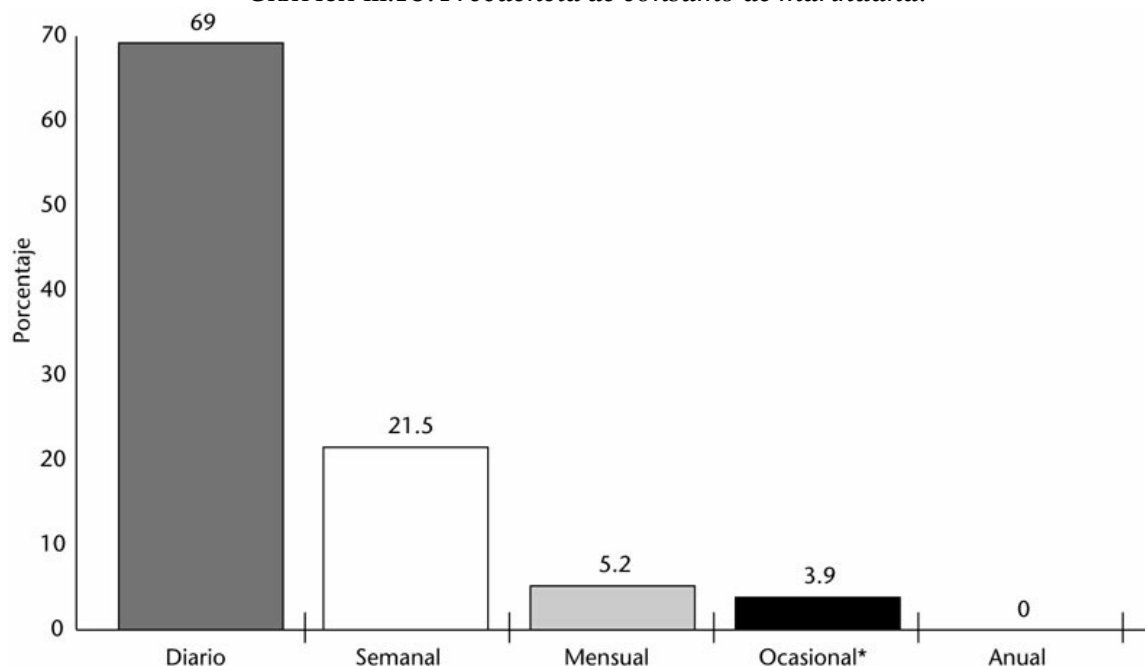
Antes de iniciar el empleo de drogas ilegales, 75.2 y 85.5% de los sujetos ya habían consumido alcohol y tabaco, respectivamente. El primer contacto con drogas ilegales se acompañó de la ingesta de alcohol en 43.7% de los casos. El 90.1% de los sujetos refirió que actualmente emplea marihuana. En 75.8% de los consumidores ésta fue la droga ilegal de inicio, y en 59.1% es la sustancia que se consume en forma principal (véase gráfica III.9).

GRÁFICA III.9. *Distribución de los usuarios por droga de inicio y de uso actual y principal.*



FUENTE: Elaboración propia con base en datos de la Encuesta de Usuarios de Drogas Ilegales en la Ciudad de México (EUDI), 2012.

GRÁFICA III.10. *Frecuencia de consumo de marihuana.*



FUENTE: Elaboración propia con base en datos de la Encuesta de Usuarios de Drogas Ilegales en la Ciudad de México (EUDI), 2012.

Los inhalables y las drogas médicas son las sustancias cuyo empleo inicia a

una menor edad (14.7 y 15.5 años, respectivamente). La edad promedio en la que comienza el consumo de marihuana es 16.1 años.

Más de dos terceras partes de los sujetos que usan marihuana consumen esta droga diariamente, y 21.5% en forma semanal (véase la gráfica III.10).

En la encuesta también se preguntó sobre la abstención y periodos de abandono del uso de las drogas.³⁸ Llama la atención que una proporción importante de los usuarios de marihuana ha tenido periodos de abstinencia de un año o más, y que los periodos de abstinencia prolongada también son frecuentes.

Entre los usuarios de la Encuesta de Usuarios de Drogas Ilegales de la Ciudad de México, dos terceras partes de los consumidores de marihuana emplean esta sustancia diariamente y 21.5% en forma semanal.

CONCLUSIONES

Existen distintos patrones de consumo de marihuana, que pueden ser descritos en términos de la frecuencia del empleo, o bien en función de si el sujeto cumple o no los criterios para ser diagnosticado con algún trastorno por uso de marihuana. En este capítulo se han propuesto dos categorías que engloban a los consumidores de marihuana: el usuario no problemático de marihuana y el usuario problemático (con o sin dependencia). Esta clasificación puede ser práctica desde el punto de vista clínico y preventivo, pues del grupo al que pertenezca el sujeto dependerá de que requiera una intervención y, siendo el caso, elegir el enfoque que resultaría de mayor utilidad.

A nivel mundial, la marihuana es la sustancia ilegal con una mayor prevalencia de consumo: se estima que representa 80% del consumo de drogas ilícitas. El empleo de marihuana en los 12 meses previos va de 2.8 a 4.5%, y cerca de 24% de los individuos que utilizan esta sustancia reside en la región de América y el Caribe. Aunque su empleo ha tendido a estabilizarse o incluso a descender en algunos países, en los últimos años existe en las naciones en vías de desarrollo un incremento en el número de consumidores.

México es uno de los países con una prevalencia baja de consumo de marihuana (1.2%), pero a su vez presenta una tendencia a la alza en el empleo de la sustancia. En nuestro país, la mayor parte de los consumidores son hombres (siete hombres por cada mujer en la población general).

Entre 2008 y 2011, el consumo en los 12 meses previos tanto en población general como en población urbana pasó de 1.0 a 1.2%, y de 1.2 a 1.4%, respectivamente. El incremento en la prevalencia es significativo entre los individuos del sexo masculino (1.7 a 2.2%), entre los cuales el grupo de adultos jóvenes de población urbana tiene el mayor porcentaje de consumidores (3.8%).

Al comparar las distintas regiones del país, resalta que el consumo de marihuana es más frecuente en el norte.

La marihuana es la droga de elección entre los estudiantes que cursan educación media y media superior en todos los estados de la República, con excepción del Estado de México, entidad en la cual es más frecuente el uso de inhalables. En términos generales, los estudios realizados revelan que antes de los 14 años la droga de preferencia son los inhalables, y que es a partir de los 15 años cuando el empleo de marihuana se incrementa en forma significativa. La mayor prevalencia de consumo entre los estudiantes se encuentra en la Ciudad de México, seguido del Estado de México. Si se analizan los datos de las últimas encuestas, es evidente que en los últimos años ha existido un incremento importante en el empleo de marihuana entre los estudiantes de secundaria y bachillerato.

La información derivada de los centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales indica que el alcohol es la principal droga de inicio e impacto, tanto en hombres como en mujeres, en todas las regiones del país. Cabe notar que de acuerdo con el registro histórico que comprende datos de 1994 a 2011, la marihuana ha pasado de un cuarto a un segundo lugar como droga de impacto; es decir, la demanda de atención por problemas asociados al empleo de esta sustancia se ha incrementado.

Si bien el empleo de marihuana en nuestro país ha aumentado en los últimos años, la prevalencia continúa siendo baja, sobre todo en comparación con la de otros países. Los datos derivados de los estudios epidemiológicos permiten identificar que el grupo poblacional que consume esta sustancia con mayor frecuencia es el de los hombres jóvenes de población urbana (18 a 32 años), y que el empleo de marihuana entre los estudiantes de bachillerato y secundaria ha mostrado una tendencia a la alta. Como se expondrá más adelante, las consecuencias del consumo repetido de marihuana son más evidentes cuando el empleo de la sustancia inicia antes de los 18 años, por lo que vale la pena plantearse la importancia de dirigir las estrategias preventivas hacia los menores de edad, que sin duda representan el grupo más vulnerable.

IV. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL USO, ABUSO Y DEPENDENCIA DE MARIHUANA

Las investigaciones realizadas durante las últimas dos décadas han tratado de determinar cómo comienza y cómo progresa el abuso de las drogas. Hay muchos factores que pueden aumentar el riesgo de una persona en relación con el abuso de drogas. Los “factores de riesgo” pueden aumentar las posibilidades de que una persona abuse de las drogas, mientras que los “factores de protección” pueden disminuir dicho riesgo. Es importante notar, sin embargo, que la mayoría de las personas que tiene un riesgo en relación con el abuso de las drogas no comienza a usarlas y se hace adicta de inmediato. Además, lo que constituye un factor de riesgo para una persona, puede no serlo para otra.¹

EN ESTE capítulo se abordan los factores de riesgo y los factores protectores² que han sido asociados con los diferentes patrones de consumo de marihuana. Con esta finalidad, se llevó a cabo una revisión que incluyó los estudios longitudinales o de cohorte publicados entre 2007 y el primer semestre de 2013, cuya variable dependiente es el consumo de marihuana, ya sea el inicio de éste, el uso, el consumo problemático, el abuso o la dependencia. Asimismo, se incorporan algunas revisiones sistemáticas sobre este tipo de estudios. La decisión de incluir solamente estudios longitudinales deriva del hecho de que son este tipo de investigaciones las que permiten hacer inferencias causales. Dado que este tipo de investigaciones son muy costosas y toman mucho tiempo, no es de extrañar que prácticamente todos los estudios incluidos se hayan realizado en los Estados Unidos de América o en Europa, lo que puede, sin duda, conllevar sesgos culturales.

INICIO DEL CONSUMO Y USO DE MARIHUANA

En cuanto a qué factores se asocian con el inicio del consumo de marihuana, es decir, con el probarla independientemente de si se sigue usando o no, en la revisión sistemática de M. Guxens *et al.* (que incluye artículos publicados entre enero de 1980 y mayo de 2004) se informa que el ser hombre, consumir tabaco y alcohol, tener una relación problemática con los padres y contar con amigos que consuman marihuana son factores que conllevan más riesgo de probarla.³

En este mismo sentido, los estudios de M. Guxens *et al.* y C. L. Storr *et al.* muestran que el consumo de tabaco resulta el factor predictor más consistente de inicio en el empleo de marihuana, tanto para hombres como para mujeres.⁴

Otros factores asociados, pero en menor medida, son el comportamiento antisocial o agresivo, la intención de consumir marihuana, el uso riesgoso de alcohol y la presencia de un trastorno por déficit de atención de predominio inatento. En el estudio de C. L. Storr *et al.*, los autores resaltan que la preparación académica se asocia con una mayor oportunidad de probar la marihuana, lo cual parece operar como un riesgo ambiental, ya que los jóvenes inteligentes tienen más probabilidades de ser aceptados por compañeros de mayor edad, y por lo tanto pueden tener la oportunidad de emplear marihuana por primera vez a una edad más temprana, lo cual no necesariamente implica que inicien su consumo.⁵

El consumo de tabaco es el factor que se asocia de manera más consistente con el inicio del empleo de marihuana.

En el caso del uso, se revisaron tres estudios de alta calidad: el de L. Bowes *et al.*, publicado en 2012; el de R. C. Schlauch *et al.* y el de J. Heron *et al.*, ambos de 2013. Los factores individuales reportados en estos estudios son principalmente los problemas externalizados (comportamiento agresivo, antisocial), el inicio temprano del consumo de marihuana, el inicio temprano de consumo de tabaco y problemas del comportamiento de inicio en la adolescencia, o bien, que iniciaron en la infancia y que persisten hasta la adolescencia. También se reportan factores familiares que incluyen problemas de diverso tipo, como la depresión en la madre o en la familia y el divorcio,⁶ siendo la convivencia y la cercanía de la familia con el usuario la única variable que se encontró operando como un factor de protección.⁷

La convivencia y cercanía de la familia con el usuario disminuye el riesgo de que un sujeto emplee marihuana.

CONSUMO PROBLEMÁTICO Y DEPENDENCIA

J. Heron *et al.* señalan que los adolescentes con consumo problemático de marihuana difieren de aquellos que emplean la sustancia pero que no presentan un consumo problemático por algunos factores de riesgo de inicio temprano como mayor desventaja social (reflejada en residir en una vivienda subsidiada por el gobierno), consumo de sustancias por parte de la madre (marihuana y 20 o más cigarrillos por día), depresión de la madre e inicio temprano de problemas de conducta persistentes hasta la adolescencia.⁸

Los trastornos psiquiátricos “externalizados” y el empleo de marihuana a edades tempranas se asocian con el uso persistente de la sustancia y con el desarrollo de un consumo problemático.

Por su parte, en el estudio conducido por L. Bowes *et al.* se encontró que aquellos sujetos que experimentaron un declive en su posición socioeconómica fueron marcadamente más propensos a consumir y/o a tener un consumo problemático de marihuana. La asociación entre el declive de la trayectoria socioeconómica y el uso y uso problemático de marihuana en la edad adulta se explica en parte por problemas juveniles externalizados, el uso temprano de tabaco (antes de los 13 años) y el uso temprano de marihuana (antes de los 17 años).⁹

La desventaja socioeconómica, el abandono emocional a edades tempranas, el maltrato durante la infancia, los trastornos psiquiátricos y el uso de marihuana en los pares y en los padres son factores que incrementan el riesgo de que un sujeto presente dependencia.

En cuanto a la dependencia o trastorno por uso de marihuana, se hace referencia a seis estudios rigurosos que analizan esta variable, los de J. S. Brook *et al.*,¹⁰ A. Oshri *et al.*,¹¹ J. R. Cornelius *et al.*,¹² F. A. Rogoscha *et al.*,¹³ M. J. Pletcher *et al.*¹⁴ y R. E. Tarter *et al.*¹⁵ En estas investigaciones destaca que el ser hombre es el principal factor de riesgo para el inicio, uso, uso problemático o desarrollo de trastornos por uso de marihuana, por lo que es fundamental no solamente pensar en aspectos biológicos, sino en cuestiones de identidad y roles de género, es decir, que tienen que ver con las construcciones socioculturales predominantes sobre la masculinidad que los ponen en riesgo (como no demostrar miedo a nada y tomar conductas de riesgo).

CUADRO IV.1. *Factores asociados al inicio en el consumo, uso, consumo problemático y trastornos por consumo de marihuana*

	Factores de riesgo	Inicio	Consumo	Consumo problemático	Trastornos
<i>Individuales</i>	Consumo de tabaco	x	x	x	x
	Comportamiento antisocial o de conducta o problemas externalizados	x	x	x	x
	Inicio temprano de consumo de marihuana		x	x	x
	Intención de consumir marihuana	x			
	Consumo de alcohol	x			
	Consumo riesgoso de alcohol	x			
	Problemas de concentración (consumo si hay oportunidad)	x			
	Timidez (en los hombres, más uso si hay oportunidad)	x			
	Habilidad en tareas de matemáticas (más oportunidad, pero no necesariamente más consumo)	x			
	Mejores calificaciones en tareas de lectura (en mujeres, más oportunidad, menos uso)	x			
	Dependencia al alcohol	x			x
	Menos habilidades cognitivas no verbales en la infancia				x
	Trastornos de la personalidad				x
	Problemas por uso de marihuana a edad temprana				x
	Ausentismo trabajo				x
	Síntomas de depresión y ansiedad				x
	Trastorno por estrés postraumático				x
	Baja resiliencia y control yoicos				x
	Índice de Responsabilidad Transmisible o TLT por sus siglas en inglés ^a				x
	Competencia social disminuida en la niñez tardía				x
<i>Familiares</i>	Niveles más bajos de coeficiente intelectual no verbal				x
	Jefatura femenina	x			x
	Uso posnatal de marihuana por la madre		x	x	
	Participación familiar (factor protector)		x	x	
	Depresión en la madre o en la familia		x	x	
	Abandono emocional materno temprano			x	x
	Maltrato infantil				x
	Socialización no normativa				x
	Relación problemática con los padres	x			
	Divorcio de los padres		x		
	Exposición a diversos problemas familiares (el consumo de tabaco, el uso excesivo de alcohol, la mala salud), de los padres (desempleo)		x		
	Padres con trastorno por uso de sustancias				x
<i>Pares</i>	Consumo de marihuana por parte de los pares	x			
	Asociación con pares con conductas fuera de las normas sociales				x
<i>Vecindario</i>	Vivir en zona urbana				x
	Haber padecido violencia en el vecindario				x
<i>Condiciones socioeconómicas</i>	Nivel socioeconómico en declive		x	x	x
	Acudir a una escuela pública	x			
	Vivienda subsidiada por el gobierno			x	
	Posición socioeconómica en la adultez		x		

Aquellos sujetos que sufren un declive en su posición socioeconómica son más propensos a consumir y a experimentar un consumo problemático de marihuana.

Los factores que destacaron a nivel individual fueron el abandono emocional materno a edades tempranas, el antecedente de maltrato infantil, una disminución en las habilidades cognitivas no verbales durante la infancia, problemas por uso de marihuana a edad temprana, uso de tabaco a una edad

temprana, ausentismo laboral, la edad (adolescencia, juventud), la presencia de síntomas de depresión y ansiedad, trastornos psiquiátricos, como el trastorno por estrés postraumático, trastornos de la personalidad y trastornos del afecto, baja resiliencia y control yoicos y problemas externalizados— tales como un bajo control conductual—, discusiones con la pareja y el antecedente de conductas violentas hacia terceros.

La dependencia a la marihuana se asoció significativamente con mantener relación con pares consumidores, la jefatura familiar única y el tener padres con una historia de trastornos por uso de sustancias. Dentro de las variables comunitarias y socioeconómicas, se identificó que el haber padecido violencia en el vecindario, vivir en una zona urbana y un nivel socioeconómico en declive constituyen factores de riesgo.

Por lo anterior, pareciera que la transición del uso problemático o abusivo a la dependencia está muy influida por problemas en la infancia, los cuales a su vez se vinculan con otros que se desarrollan durante la adolescencia, principalmente los problemas externalizados. También son determinantes el tener vínculos con pares que consumen o llevan a cabo comportamientos “fuera de las normas sociales”, así como algunas condiciones desventajosas del contexto socioeconómico en el que se desenvuelve el sujeto; al término de este capítulo se anexa un cuadro que los enlista, con el propósito de dar una perspectiva general de estos factores de riesgo.

El ser hombre es el principal factor de riesgo para el inicio en el consumo, el uso persistente, el abuso y la dependencia a la marihuana.

RESULTADOS EN MÉXICO

M. E. Medina-Mora *et al.*¹⁶ realizaron un análisis de los datos derivados de la Encuesta Nacional de Adicciones 1998, que arroja algunos factores de riesgo asociados con diferentes tipos de consumo; sin embargo, en el estudio no se separa por drogas específicas. El uso de drogas por parte de un familiar así como la facilidad de conseguirlas se relacionaron con el uso experimental y continuado frente al no uso. Los problemas emocionales, no estudiar, el uso de drogas por parte de los pares y la tolerancia por parte del mejor amigo incrementaron el riesgo del uso experimental respecto al no uso de drogas. Por otro lado, la percepción de tolerancia por parte de los padres y la percepción de “no peligrosidad” fueron factores que diferenciaron el uso continuado del experimental. Este último factor, la percepción de la “no peligrosidad”, incrementó el riesgo de un consumo problemático con respecto al consumo no problemático.

Los individuos que consideran que el consumo de marihuana no conlleva riesgos son más propensos a desarrollar un patrón de consumo problemático.

CONCLUSIONES

Esta revisión ha permitido identificar distintos factores: por un lado hay algunos que impactan en forma diferencial en el consumo de marihuana, dependiendo de la etapa de la vida y de los diferentes estadios, incluyendo la transición de uno a otro; por otro, están los que influyen sobre todos los patrones de consumo de esta sustancia. Estas variables se ubican en diversas esferas: socioeconómicas, comunitarias, familiares, con los pares y a nivel individual. Es notorio que se ha investigado más acerca de los factores de riesgo que de los factores de protección. Los estudios se centran principalmente en los factores individuales, de pares y familiares, y las variables comunitarias y sociales se consideran con menor frecuencia quizás porque también su medición puede ser más compleja.

El ser hombre, el empleo de tabaco y los problemas externalizados son factores que conllevan un mayor riesgo de iniciar el consumo de marihuana, usarla, usarla de manera problemática y desarrollar dependencia. La intención de emplear marihuana, el consumo de alcohol y el consumo riesgoso de alcohol, junto con algunos problemas de aprovechamiento académico, también se asocian con iniciar el consumo de esta sustancia.

Entre los factores de riesgo individuales que contribuyen al desarrollo de un trastorno por uso de marihuana se encuentran los problemas de personalidad, problemas de aprendizaje durante la infancia, así como trastornos psiquiátricos (entre los que se pueden contar la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno por estrés postraumático y los trastornos en el control de impulsos).

A nivel familiar, la jefatura femenina se asocia con un riesgo mayor de iniciar el consumo de marihuana y de presentar dependencia. Problemas en la familia o de tipo emocional, particularmente en la madre, se relacionan con el uso y el uso problemático, mientras que el abandono emocional temprano, el maltrato infantil, una socialización “desviada” o el que los padres tengan algún trastorno por uso de sustancias son factores de riesgo para la dependencia.

El consumo de marihuana en los pares incrementa el riesgo de iniciar el consumo de marihuana, mientras que la relación con pares que emplean otras drogas o que violan las normas sociales confiere un riesgo mayor de desarrollar dependencia a la marihuana.

El vecindario (particularmente vivir en una zona urbana y ser víctima de violencia en el vecindario), así como un nivel socioeconómico en declive durante la juventud, constituyen variables ambientales asociadas con el riesgo de desarrollar dependencia. Este último factor, el descenso en el nivel socioeconómico, también se vinculó con el uso y el consumo problemático.

Estos factores pueden ser útiles tanto para desarrollar investigación en nuestro país como para desarrollar estrategias preventivas primarias, secundarias y terciarias.

TERCERA PARTE

EL IMPACTO BIOLÓGICO, PSICOLÓGICO Y SOCIAL DEL CONSUMO DE MARIHUANA

¿Qué nos dice la evidencia?
Limitaciones en la interpretación de los resultados
de modelos animales, estudios clínicos y epidemiológicos

En este apartado se buscará dar un breve panorama acerca del impacto que tiene el consumo de marihuana, tanto a nivel individual como a nivel social. Para la redacción de este documento se han elegido las fuentes de información de mayor relevancia y confiabilidad, sin embargo, como se hará evidente, en muchos casos la información disponible es limitada y, debido a la naturaleza del tema que trataremos, existen algunas consideraciones que es pertinente tener en mente al momento de evaluar la relación causal entre el consumo de marihuana y los desenlaces que presentaremos.

Debido a que en la mayor parte de las regiones del mundo el consumo de marihuana es ilegal, y considerando que, al menos en el ámbito de la salud mental, existen ciertos efectos deletéreos en algunos de los individuos que consumen marihuana, los ensayos clínicos controlados, que permitirían conocer a mayor profundidad los efectos fisiológicos de la exposición a Δ^9 -THC, son relativamente escasos y muchos de ellos fueron realizados hace varias décadas. Por lo tanto, gran parte de la información acerca del impacto que tiene el consumo de marihuana deriva de estudios epidemiológicos, de casos y controles, y de la extrapolación de hallazgos de los experimentos realizados en animales.

El primer punto que debe tenerse en cuenta es que no existe un parámetro estandarizado para cuantificar el consumo de marihuana, a diferencia de lo que ocurre con otras sustancias como el alcohol o el tabaco. Algunos estudios emplean categorías claramente definidas (por ejemplo, la de alguna vez en la vida), lo cual, si bien puede llevar a identificar ciertos desenlaces asociados al empleo de marihuana, no permite detectar patologías vinculadas sólo con un consumo muy intenso ni establecer una relación dosis-efecto. La variable más objetiva podría ser aquella que hace referencia al consumo de cigarros de marihuana por año (equivalente a 365 cigarros o pipas), asumiendo que la forma de autoadministración más frecuente es la inhalación. Sin embargo, aun esta aproximación es limitada por distintos motivos. En primera instancia, dada la ilegalidad del consumo de marihuana y el estigma que existe en torno al mismo, siempre hay la posibilidad de que los sujetos nieguen el empleo de esta droga o minimicen la frecuencia y cantidad.

A diferencia de los que ocurre con otras sustancias, como el tabaco y el alcohol, no existe un parámetro estandarizado que permita cuantificar el consumo de marihuana.

Más importante aún, la medida de “cigarros de marihuana” no nos dice nada acerca de la dosis de Δ^9 -THC y de otros cannabinoides a los que se expone el individuo, pues existe una alta variabilidad en la concentración de este compuesto, la cual además ha cambiado en forma importante a lo largo del tiempo.

De acuerdo con el Programa de Monitoreo de la Potencia de las Preparaciones de *Cannabis sativa* Confiscada, coordinado por el Instituto Nacional del Abuso de Drogas de EUA, en la década de los años ochenta el porcentaje promedio de Δ^9 -THC en un cigarro de marihuana era de 1.5%. De 1980 a 1993 el porcentaje se incrementó a 3.4%, y posteriormente a 8.8% en 2008. Una tendencia similar se observa en el caso de las preparaciones de hachís (de 2.5 a 9.2% entre 1980 y 1993 a 12.0 y 29.3% en el periodo

2004-2008).¹ Este aumento progresivo en las concentraciones de Δ^9 -THC hace difícil la interpretación de los estudios longitudinales y la comparación de investigaciones transversales cuando éstas han sido realizadas en periodos distantes. Esto es únicamente en lo tocante al Δ^9 -THC; en cuanto a las concentraciones de otros cannabinoides, que se sabe también ejercen una acción, a veces contrarias entre sí, este dato aún no se conoce.

La concentración de Δ^9 -THC que contiene la marihuana es muy variable y se ha incrementado a lo largo del tiempo, lo cual hace difícil interpretar y contrastar los resultados de algunos estudios.

Como se especificará en los capítulos siguientes, una proporción significativa de la evidencia que sugiere que el consumo de marihuana puede tener consecuencias sobre el funcionamiento de distintos aparatos y sistemas proviene, en realidad, de los modelos animales. Los experimentos en otras especies, como roedores y primates, pueden resultar útiles para la comprensión del funcionamiento del sistema endocannabinoide y de los efectos que ejerce el Δ^9 -THC. Sin embargo, no puede asumirse que los resultados observados en estos estudios son completamente extrapolables al ser humano. Ciertamente, compartimos con otros seres vivos características y funciones del sistema endocannabinoide, pero existen variaciones entre especies; por ejemplo, la distribución de los receptores de cannabinoides en el sistema nervioso central del ser humano es única.

Otro elemento que debe tenerse en mente al momento de analizar los datos derivados de modelos animales es la dosis usada en estos experimentos.

Como ya se comentó, es prácticamente imposible determinar la cantidad de Δ^9 -THC a la que ha estado expuesto un consumidor de marihuana a lo largo de la vida; sin embargo, sí se ha podido definir la cantidad de Δ^9 -THC que los usuarios ocasionales y regulares requieren para llegar a la intoxicación. Por ejemplo, en usuarios ocasionales la inhalación de un cigarro de 1.5 gramos de marihuana sativa con una concentración de Δ^9 -THC de 2.75% (equivalente a una dosis de 0.05 mg/kg) se traduce en un nivel plasmático de 50 a 100 ng/ml, con el cual cerca de 100% de los sujetos experimentan la sensación subjetiva de encontrarse intoxicados.² En el caso de los usuarios con un consumo intenso, se ha reportado que con la inhalación de un cigarro de marihuana con una concentración de Δ^9 -THC de 23% (0.50 mg/kg en un adulto de 75 kg), 80% de los individuos presentan una sensación de intoxicación intensa.³

Es decir, la mayor parte de los usuarios, ya sean ocasionales o regulares, alcanza el estado de intoxicación con dosis de Δ^9 -THC de 0.50 mg/kg, la cual es significativamente menor a los 5 a 40 mg/kg de Δ^9 -THC empleados en la mayor parte de los modelos animales que logran inducir, por ejemplo, efectos sobre el sistema inmune y reproductor.

En el caso de los roedores, el metabolismo de los cannabinoides es muchos más veloz, de forma que las dosis empleadas en estos animales son aproximadamente del doble al triple de las requeridas para el humano. Aún así, la cantidad de Δ^9 -THC administrada es muchas veces superior a la que emplea la mayor parte de los consumidores de marihuana. Sólo usuarios intensos, que inhalen de manera regular y frecuente marihuana con una concentración muy elevada de Δ^9 -THC (23% o más), estarían expuestos a una dosis cercana a 5 a 10 mg/kg de peso.

Tomando en cuenta estos datos, es razonable pensar que, si bien algunas de las consecuencias descritas a nivel experimental existen, éstas se presentan con dosis mayores a las que se han expuesto una importante proporción de los usuarios crónicos de marihuana. Esto tampoco implica que el consumo crónico de cantidades de Δ^9 -THC menores a las empleadas en los modelos animales sea inocua, simplemente los hallazgos de estos estudios tienen limitaciones importantes que deben tenerse en mente.

Los experimentos en otras especies resultan útiles para comprender los efectos del consumo de marihuana; sin embargo, no puede asumirse que los resultados

obtenidos sean del todo extrapolables al ser humano.

También existe la probabilidad de que algunas preparaciones de marihuana contengan adulterantes. La información sobre el impacto que tienen los adulterantes sobre la salud, y más allá, la frecuencia con la que están presentes en las preparaciones de marihuana es muy escasa.

Finalmente, no debe perderse de vista que el consumo de marihuana se acompaña muy frecuentemente del empleo de alcohol y tabaco. Si bien algunas de las investigaciones toman en consideración el consumo de otras sustancias en el diseño y análisis, existe también un número importante de estudios que no controlan en forma adecuada estas variables confusoras.

A pesar de estas limitaciones, en el caso de algunas condiciones de salud la información disponible permite aproximarse a una conclusión, pero muchas de las interrogantes acerca del efecto que el empleo de marihuana tiene sobre la salud aún no pueden ser contestadas en forma confiable.

Ya que los efectos de la intoxicación con marihuana fueron descritos en el capítulo II, “El sistema endocannabinoide y su farmacología”, los capítulos en este apartado se abocarán principalmente a las consecuencias del consumo regular y a ciertos desenlaces que pueden derivar de la intoxicación aguda con marihuana (por ejemplo, accidentes viales).

V. EFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

COMO ya se expuso en el capítulo II, “El sistema endocannabinoide y su farmacología”, los endocannabinoides modulan la liberación de diversos neurotransmisores y permiten a la neurona regular la entrada de señales excitatorias e inhibitorias, participando en fenómenos neurofisiológicos como la LTP (*long term potentiation*, o “potenciación a largo plazo”) y otros más que determinan la estabilidad sináptica.

A nivel clínico, el consumo crónico y sostenido de marihuana se ha relacionado con ciertos trastornos psiquiátricos, asociación que puede entenderse si se considera que el sistema endocannabinoide desempeña un papel relevante durante el neurodesarrollo. Sin embargo, esta relación es compleja y el riesgo resulta de la interacción entre la exposición a marihuana y otras variables, como la edad en la que se inició el consumo y la coexistencia de factores genéticos de riesgo.

LA MARIHUANA COMO UNA DROGA DE ABUSO Y TRASTORNOS DEBIDOS A SU USO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), droga es “toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones”.¹ En 1982, la OMS intentó delimitar cuáles eran las sustancias que producían dependencia y declaró como droga “aquella con efectos psicoactivos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia, y el comportamiento) susceptible de ser autoadministrada”.² Coloquialmente el término *droga* suele utilizarse para referirse a las sustancias con efectos psicoactivos y, de forma más concreta, a las drogas ilegales.

Existen diversas definiciones que se utilizan para categorizar a los sujetos que consumen marihuana y otras drogas. En este apartado haremos referencia al trastorno por uso de marihuana, de acuerdo con *DSM V* (antes nombrados “abuso” y “dependencia”), partiendo del principio de que algunos de los sujetos que consumen esta sustancia serán usuarios problemáticos de marihuana, ya sea porque durante la intoxicación con esta sustancia incurran en conductas que comprometan la seguridad y el funcionamiento del usuario o de terceros, o bien porque el empleo regular de marihuana derive en cambios adaptivos a nivel del sistema nervioso central y, en consecuencia, en una dependencia o “adicción” a esta sustancia (véase el capítulo III, “Tipos de usuario y la epidemiología del

consumo”, donde se describen los criterios que definen el diagnóstico de dependencia y abuso de marihuana).

Coloquialmente el término *droga* suele utilizarse para referirse a las sustancias con efectos psicoactivos y, de forma más concreta, a las drogas ilegales.

El término adicción hace referencia a la dependencia fisiológica y/o psicológica a alguna sustancia psicoactiva legal o ilegal, provocada por el abuso en el consumo, que causa una búsqueda ansiosa y desesperada de la misma. También es conocida como *drogodependencia*, definida por primera vez por la OMS en 1964 como un estado de intoxicación periódica o crónica producida por el consumo repetido de una droga natural o sintética, presentando el deseo dominante de continuar tomando la droga y obtenerla por cualquier medio, con la tendencia a incrementar la dosis, generándose dependencia física y psicológica (generalmente) y un síndrome de abstinencia si se retira la droga.³

El desarrollo de dependencia a una droga de abuso se acompaña de cambios a nivel de funcionamiento de algunos circuitos cerebrales. En los párrafos siguientes se expondrán las bases biológicas que explican el proceso de adicción a las drogas de abuso, en particular a la marihuana, así como las características clínicas de la dependencia a esta sustancia.

Bases neurobiológicas de la adicción a la marihuana y otras drogas de abuso

El sistema cerebral que llamamos “el sistema o circuito de la motivación y la recompensa o del hedonismo, del placer o del reforzamiento” es responsable de la sensación subjetiva de placer y bienestar ante diversos estímulos, como la ingesta de alimentos, la actividad sexual y el consumo de drogas de abuso, legales o ilegales. Este circuito está conformado por las neuronas de una región cerebral llamada área ventral tegmental (AVT) ubicada en el mesencéfalo, las cuales se comunican con las neuronas del núcleo Accumbens (NAC) en el cerebro basal anterior. Las neuronas del AVT sintetizan y liberan dopamina, neurotransmisor que es esencial en el funcionamiento del sistema de la recompensa. La dopamina liberada por las proyecciones de las neuronas del AVT activa al NAC, lo cual ocasiona que se sinteticen endocannabinoides y opioides, moléculas que contribuyen a generar la sensación de placer.

Además de las aferencias del AVT, el NAC también recibe información de otras regiones del cerebro, vinculadas con funciones como la regulación de la ingesta de alimentos (hipotálamo lateral), la planeación de conductas con base en la predicción de las consecuencias derivadas de las mismas (la corteza prefrontal), el alertamiento (el tálamo dorsomedial) y la activación del circuito del miedo y

otros sistemas de defensa (la ínsula y la amígdala).

La función del sistema de recompensa es modulada por otro sistema, también de gran importancia para la supervivencia, el “circuito del miedo” o el sistema de defensa, que está integrado por un número importante de regiones cerebrales, dentro de las cuales se distinguen la ínsula, la amígdala y el hipotálamo. Si el complejo ínsula-amígdala (que forma parte del circuito del miedo) señala que un estímulo es dañino para el organismo, entonces se favorecerán conductas que permitirán evitar la condición aversiva.

De esta forma el sistema de la recompensa mantiene una estrecha relación con otras partes del cerebro que son cruciales para la toma de decisiones, la planeación de una estrategia orientada a un objetivo y la evitación de estímulos o condiciones adversas.

El sistema de la recompensa y la conducta adictiva

El concepto de motivación se refiere a la cantidad de trabajo que un sujeto realiza para obtener un reforzador. La recompensa es la sensación gratificante que se presenta una vez alcanzada la meta establecida (reforzador). Por lo mismo, el nivel de motivación que un sujeto exhibe es proporcional a la potencial recompensa que el individuo predice que obtendrá.

La selección de una conducta para obtener un reforzador que restituya la homeostasis del organismo está matizada por el valor que tiene el reforzador (sistema de la recompensa) y la aversión y ansiedad que produce el no obtener el reforzador (sistema de defensa).

El valor reforzante del estímulo dependerá de las necesidades internas del organismo; por ejemplo, el hambre aumenta el valor reforzante de los alimentos. Así, el reforzador que aumenta la probabilidad de que el sujeto exhiba la conducta que le permitirá obtener dicho reforzador es un reforzador positivo, mientras que el que aumenta la ocurrencia de una conducta que lo aleja del reforzador es un reforzador negativo. La llamada “ley del efecto” indica que la probabilidad de que una conducta ocurra depende de sus consecuencias.

Las drogas de abuso ejercen sus efectos reforzantes debido a que estimulan el sistema de recompensa. En animales de experimentación se ha observado que la administración de diversas drogas aumenta los niveles de dopamina en el NAC. Este efecto reforzador o placentero deriva en que el sujeto perpetúe aquellas conductas dirigidas a continuar con la administración de la sustancia. La anticipación de la recompensa asociada a la droga conduce a un estado de “apetencia” o “síndrome de carencia”, consistente en un deseo intenso por emplear la sustancia en cuestión. Eventualmente la exposición repetida conduce a cambios en el funcionamiento del sistema nervioso central.

Las drogas de abuso actúan sobre el “sistema de recompensa” e inducen la liberación de dopamina, mecanismo que contribuye a la sensación de placer que se presenta después de su consumo.

El fenómeno de tolerancia es una adaptación que presenta el cerebro ante la presencia repetida de una droga. Se asocia con la reducción de receptores en algunas áreas y cambios fisiológicos en los circuitos cerebrales, de forma que el cerebro ya no responde a la administración de una sustancia como lo hizo la primera vez. Cuando se desarrolla tolerancia, el sujeto incrementa la administración de la sustancia, de forma que hay un escalamiento en la dosis requerida para provocar el efecto deseado.

Eventualmente el cerebro se adapta a funcionar en presencia de la droga, y la ausencia de la misma conduce a un estado de abstinencia que se caracteriza por la presencia de ansiedad y diversos síntomas físicos, por lo que el sujeto experimenta un estado adverso que lo lleva a consumir nuevamente la sustancia.

La administración repetida de una droga ocasiona cambios en algunas regiones y circuitos cerebrales, y eventualmente el cerebro se adapta para funcionar en presencia de la sustancia.

La interacción de la marihuana con el sistema de la recompensa

El receptor CB₁R ha sido localizado en las neuronas que expresan receptores para dopamina y en las neuronas dopaminérgicas del AVT y del hipotálamo, y en estas neuronas el sistema endocannabinoide contribuye a modular la liberación de dopamina.⁴

Hace aproximadamente treinta años, Pradham *et al.* informaron que en ratas la marihuana facilita la autoestimulación intracraneana, prueba conductual que sugiere que esta droga ejerce un efecto hedónico. Más adelante, Gardner *et al.* encontraron que el THC aumenta la liberación de da en el NAC.⁵

Prospéro *et al.* han demostrado que la administración de endocannabinoides como la anandamida y la oleamida en el NAC facilitan la ingestión de alimento, lo cual muestra que estos cannabinoides ejercen un efecto reforzante.⁶ Por otra parte, el rimonabant (un antagonista CB₁R) es capaz de inducir síntomas de abstinencia en animales tratados con THC.⁷ La abstinencia de cannabinoides se acompaña de una disminución en el disparo de las neuronas dopaminérgicas del AVT.⁸ A nivel clínico esta disminución en la actividad eléctrica podría explicar el afecto negativo, disforia y síntomas distímicos crónicos que se presentan durante la abstinencia a la droga y que contribuyen a las recaídas.⁹

Los hallazgos de estos estudios en modelos animales indican que la administración de cannabinoides incrementa la liberación de dopamina, ejerciendo un efecto reforzante, y con la exposición repetida se producen cambios adaptativos en el sistema nervioso central, mecanismos similares a los descritos en el caso de otras drogas de abuso.

Los modelos en animales han demostrado que el Δ^9 -THC ocasiona un incremento en la liberación de dopamina en estructuras del “sistema de la recompensa”, acción similar a la que ejercen otras drogas de abuso.

En los seres humanos, los estudios de imagen realizados tras la administración de THC no han logrado probar de forma consistente que la intoxicación con este cannabinoide ocasione un incremento en la liberación de dopamina.¹⁰ Tampoco se ha demostrado de manera certera que el consumo crónico de marihuana se asocie con un cambio significativo en la disponibilidad de receptores de dopamina, pero en los sujetos que emplean marihuana de forma regular sí se ha documentado una disminución en el metabolismo de la glucosa en algunas regiones cerebrales (corteza orbitofrontal derecha, putamen y precúneo), así como una correlación negativa entre la frecuencia del consumo de marihuana y la disponibilidad del receptor D2 a nivel del estriado.¹¹

Lo que sí ha sido demostrado es que los consumidores crónicos de marihuana presentan una disminución en la densidad del receptor CB₁R en la corteza anterior del cíngulo y otras regiones cerebrales, la cual se correlaciona con la duración de la exposición y parece ser reversible tras un mes de abstinencia.¹²

El diagnóstico de los “trastornos por uso de cannabis”

En términos generales, la dependencia a sustancias psicoactivas conlleva un patrón desadaptativo de consumo que se manifiesta en un deterioro o malestar clínicamente significativos. Característicamente se presentan los fenómenos de tolerancia y abstinencia. La tolerancia implica que tras el consumo repetido de una droga, la intensidad de los efectos psicotrópicos asociados a la misma disminuye, de forma que el usuario tiene necesidad de aumentar la dosis de la sustancia para conseguir el efecto deseado. El síndrome de abstinencia se refiere a que tras el cese del consumo se presenta una serie de signos y síntomas característicamente desagradables. Con la finalidad de evitar o disminuir estos síntomas, el usuario consume la sustancia (o una parecida).¹³

En el capítulo III se especifican brevemente los criterios que *El manual*

diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, 4ª ed., o DSM IV-TR) establece para que un sujeto reciba el diagnóstico de dependencia o de abuso de marihuana.¹⁴ Cabe mencionar que en la quinta versión del DMS no se hace referencia a los términos *dependencia o abuso de la marihuana*, sino a una categoría llamada *trastornos por uso de marihuana*, que puede ser leve, moderada y grave, de acuerdo con el número de criterios que presenta un individuo.¹⁵

De acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), para dar el diagnóstico de dependencia a alguna sustancia deben estar presentes, en los 12 meses previos, tres o más de los siguientes síntomas: 1) deseo intenso o compulsivo de consumir la sustancia; 2) dificultades para controlar el consumo de la sustancia, sea con respecto a su inicio, a su finalización o a su magnitud; 3) estado fisiológico de abstinencia al detener o reducir el consumo de la sustancia, o el consumo de la misma sustancia (u otra muy parecida), con la intención de evitar o aliviar los síntomas de abstinencia; 4) presencia de tolerancia; 5) abandono progresivo de otras fuentes de placer y de diversión a causa del consumo de la sustancia psicoactiva y aumento del tiempo necesario para obtener o tomar la sustancia, o para recuperarse de sus efectos; 6) persistencia en el consumo de la sustancia pese a la existencia de pruebas evidentes de sus consecuencias manifiestamente perjudiciales.

Un sujeto con dependencia presenta un patrón de consumo caracterizado por un deseo intenso de emplear la sustancia e incapacidad de suspender o moderar su uso, tolerancia, abstinencia, abandono de otras fuentes de placer, incremento en el tiempo dedicado al consumo de la droga, o a recuperarse de sus efectos, así como el empleo persistente de la sustancia a pesar de las consecuencias que tiene sobre su salud y al deterioro en su funcionamiento.

En el CIE-10 también se incluye una entidad conocida como *consumo perjudicial*, la cual indica que el consumo de una droga, en este caso marihuana, ya se ha traducido en algún tipo de perjuicio a la salud física o mental.¹⁶

La dependencia a la marihuana fue durante un tiempo objeto de discusión, en gran parte debido a que a diferencia de otras drogas, el síndrome de abstinencia al THC no se manifiesta de manera tan florida. Actualmente se reconoce que es correcto hablar de dependencia a la marihuana, pues los consumidores presentan tolerancia y otros síntomas asociados a los trastornos por uso de sustancias.¹⁷

No todos los usuarios de marihuana desarrollarán dependencia a esta sustancia. De acuerdo con la Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental de los EUA, y con los datos derivados de diversas publicaciones, cerca de 9 a 10% de los sujetos que consumen marihuana cursará con

dependencia a esta sustancia y en 50% de los casos la dependencia se desarrolla de dos a cinco años después de iniciado el consumo de marihuana.¹⁸

Los diagnósticos de *abuso o dependencia a la marihuana*, y de otras entidades clínicas, como el consumo perjudicial, se establecen a través de los criterios definidos en el *DSM-IV* o en la *CIE-10*. La quinta y última versión del *DSM* elimina los diagnósticos de dependencia y abuso e incluye estos fenómenos dentro de los “trastornos por uso de cannabis”.

Aproximadamente de 9 a 10% de los sujetos que consumen marihuana desarrollará dependencia.

Se han identificado algunas variables clínicas y sociodemográficas que se asocian con el desarrollo de trastornos por uso de marihuana. Los sujetos que inician el consumo de marihuana antes de los 17 años, los que emplean la sustancia una o más veces por semana, que presentan trastornos externalizados, adversidades económicas, consumo de otras drogas ilegales y los que viven solos tienen un riesgo mayor de desarrollar dependencia.¹⁹ La descripción de una mayor cantidad de reacciones placenteras o favorables en los consumidores tempranos también aumenta la probabilidad de que el individuo eventualmente presente dependencia a la marihuana.²⁰

Además existen datos provenientes de estudios de gemelos que apoyan que la transición entre el inicio del consumo y el abuso depende principalmente de variables ambientales, como la exposición a oportunidades de consumo, mientras que en la dependencia a la marihuana los factores genéticos representan un papel muy importante.²¹

Algunos factores, como la edad de inicio del consumo, variables ambientales y genéticas, incrementan el riesgo de que un consumidor desarrolle dependencia a la marihuana.

En el capítulo IV se revisan los factores de riesgo asociados con el inicio en el empleo de marihuana y con el consumo, consumo problemático o peligroso, y dependencia a esta sustancia.

Síndrome de abstinencia a la marihuana

Las primeras referencias a este síndrome parten de la descripción de casos clínicos de sujetos con consumo intenso de marihuana, en los cuales el cese en el empleo de la droga fue seguido de síntomas como irritabilidad, inquietud,

ansiedad, temblor, náuseas, dolor abdominal, sudoración, anorexia e insomnio. También se ha observado que este síndrome se precipita al administrar antagonistas cannabinoides como el SR-141716 (rimonabat). La sintomatología aparece de uno a tres días, alcanzando su máxima intensidad entre el día dos y el sexto, y desaparece entre el cuarto y el décimo cuarto.²²

Kouri y H. G. Pope Jr. dieron seguimiento a 30 consumidores intensos de marihuana durante cuatro semanas de abstinencia en un medio controlado. Los autores describen que el síndrome de abstinencia tiene un promedio de 10 días de duración y los síntomas más frecuentes son irritabilidad, ansiedad, ánimo bajo, hiporexia y tensión muscular. Ya que el THC es muy lipofílico, éste se acumula fácilmente en el organismo. La vida media en las grasas es de ocho días y esta vida media larga hace que el síndrome sea, normalmente, de escasa intensidad, por lo que generalmente no suele precisar tratamiento.²³

La Clasificación Internacional de las Enfermedades, en la quinta parte, incluye el diagnóstico de trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de cannabinoides, dentro de los cuales se encuentra el síndrome de abstinencia. Los criterios estipulados para esta entidad son generales para los distintos psicoactivos, es decir, no se enumeran los síntomas particulares de la abstinencia de cannabinoides.²⁴

Si un sujeto con empleo intenso y regular de marihuana suspende el consumo, puede presentar un síndrome de abstinencia, caracterizado por irritabilidad, ánimo bajo, hiporexia y síntomas físicos como temblor, diaforesis, cefalea y dolor abdominal.

Si bien en el *DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)* no se incluye el diagnóstico de “Abstinencia de marihuana”, la quinta versión del *DSM (DSM V)* establece una lista de criterios para el diagnóstico de “Abstinencia de marihuana”.

En él se especifica que el cuadro clínico de abstinencia se vuelve notorio una semana después de que un usuario intenso de marihuana suspende el consumo, y que es necesario que se presenten tres o más de los siguientes síntomas: 1) irritabilidad, enojo o agresión; 2) ansiedad o nerviosismo; 3) alteraciones en el sueño; 4) disminución en el apetito o pérdida de peso; 5) inquietud; 6) ánimo bajo; 7) al menos uno de los siguientes síntomas físicos, en la intensidad suficiente como para causar malestar: dolor abdominal, temblor, sudor, fiebre, escalofríos o cefalea.²⁵

Delirium por intoxicación

Se ha descrito un cuadro de delirium por marihuana, el cual es muy poco

frecuente. Se produce tras el consumo de grandes cantidades, la combinación con otras sustancias, y principalmente en consumidores con escasa experiencia. Se caracteriza por un cuadro confusional, con desorientación, despersonalización, alteraciones mnésicas importantes y síntomas de ansiedad.²⁶

Conclusiones

Las drogas psicoactivas con potencial adictivo actúan sobre el sistema de recompensa, compuesto por áreas cerebrales relacionadas con la motivación y el placer derivado de reforzadores naturales, como la comida o el sexo. Tras la exposición continua a una droga, el sistema nervioso sufre cambios adaptativos, que a nivel conductual se manifiestan por tolerancia y abstinencia, y otros síntomas como consumo por periodos y en cantidades mayores a las deseadas, esfuerzos infructuosos por cesar o moderar el consumo, y el abandono de otras actividades y fuentes de placer.

Los estudios en modelos animales han mostrado que el THC también interactúa con el sistema de recompensa, lo cual constituye la base para el desarrollo de dependencia a la marihuana. No todos los usuarios de marihuana desarrollarán dependencia; se estima que este diagnóstico está presente en 9 a 10% de los consumidores, y que deben también tomarse en cuenta los factores que predisponen a un individuo para que genere dependencia, entre ellos el inicio temprano en el consumo, la frecuencia del mismo, la comorbilidad con algunos trastornos psiquiátricos y la predisposición genética.

MARIHUANA Y COGNICIÓN

La evidencia proveniente de estudios preclínicos no deja duda sobre el papel fundamental que desempeña el sistema endocannabinoide en los procesos atencionales, la memoria, el control inhibitorio y otras funciones mentales. El estudio de las alteraciones cognitivas vinculadas al empleo regular de marihuana es un tema que ha recibido atención especial en los últimos años con la publicación de nuevos resultados que apuntan, en algunos casos, hacia desenlaces opuestos, por lo que éste es un campo de conocimiento en continua evolución. A continuación se abordará el impacto del consumo regular sobre distintos dominios cognitivos (para información acerca de los efectos de la intoxicación, véase el capítulo II).

Efectos del consumo crónico

Estudios realizados en consumidores crónicos sugieren que el consumo intenso y a largo plazo de marihuana puede causar deterioro en algunas áreas cognitivas, el cual persiste más allá de la intoxicación aguda.²⁷ Ya que el tiempo de abstinencia tras el último consumo de marihuana y la realización de las pruebas cognitivas es muy variable (de 12 horas hasta varios meses), resulta complicado comparar los hallazgos.

Con excepción de algunas investigaciones longitudinales, la evaluación del desempeño cognitivo en los usuarios crónicos de marihuana ha sido criticado por su metodología, pues por lo general no se considera el funcionamiento neuropsicológico del individuo previo al consumo de la sustancia.

El consumo regular de marihuana se ha relacionado con fallas en distintos dominios cognitivos; sin embargo, los resultados de las investigaciones no han dado resultados consistentes.

Estudios realizados en adultos

Atención

N. Solowij *et al.* compararon las funciones atencionales de sujetos no consumidores de marihuana con sujetos con uso diario por un periodo muy prolongado (23 años) o prolongado (10 años). Después de 17 horas de abstinencia, el grupo con consumo muy prolongado (23 años) tuvo un desempeño más bajo en las pruebas de atención sostenida, mientras que el desempeño atencional de los usuarios diarios por un periodo prolongado (10 años) no difirió significativamente del registrado en el grupo de control.²⁸ Este mismo grupo refiere que en los usuarios crónicos de marihuana es posible detectar déficits atencionales aún dos años después de suspendido el consumo, y que la persistencia en las alteraciones guarda relación con la frecuencia y la duración del consumo de marihuana.²⁹

Aunque son bastantes las investigaciones que indican déficits en la atención sostenida en los usuarios habituales de marihuana, este resultado no ha sido replicado en forma consistente y tampoco se ha especificado claramente cuánto tiempo tienden a permanecer estas alteraciones.³⁰

Ocurre, por ejemplo, al comparar un grupo de usuarios con consumo intenso de marihuana, un grupo de consumidores con antecedente de consumo intenso y un grupo de control. H. G. Pope Jr. *et al.* no detectaron diferencias significativas en el desarrollo de la tarea CPT (*continuous performance test*) entre los grupos.³¹ Este grupo de investigadores también contrastó el desempeño en diversas tareas cognitivas de usuarios intensos y usuarios ocasionales. Los autores concluyen que las capacidades atencionales no se modifican en forma

significativa de acuerdo con la intensidad del consumo de marihuana.³²

En la investigación de L. Chang *et al.*, los adultos consumidores de marihuana no presentaron déficits atencionales después de dos semanas de abstinencia. Si bien el desempeño en las pruebas neuropsicológicas no difirió respecto del grupo de control, en los usuarios se detectó un incremento en el nivel de actividad de una variedad de estructuras cerebrales, lo cual se correlacionó con la edad de inicio en el empleo de marihuana y la intensidad de consumo a lo largo de la vida.³³

Memoria y aprendizaje verbal

Un número importante de estudios refiere que durante la abstinencia temprana los consumidores regulares de marihuana presentan fallas en la memoria y el aprendizaje verbal.³⁴ N. Solowij *et al.* identificaron alteraciones en el aprendizaje verbal, la retención y evocación en los usuarios de marihuana por periodos muy prolongados (promedio de 23 años), aun después de 17 horas de abstinencia.³⁵ Las alteraciones en tareas de aprendizaje verbal, retención y evocación durante la abstinencia temprana guardan relación con la frecuencia e intensidad del consumo de marihuana y se correlacionan con la edad de inicio.³⁶

La mayoría de los estudios coincide en que durante los primeros días de suspendido el consumo de marihuana, los usuarios regulares manifiestan fallas en la memoria, en el aprendizaje y en la fluencia verbal.

En la mayoría de las investigaciones que exploran el vínculo entre el empleo crónico de marihuana y las fallas mnésicas y en el aprendizaje se ha valorado a los usuarios dentro de los primeros días de abstinencia. Los estudios con un seguimiento más prolongado sugieren que los déficits descritos podrían ser reversibles.³⁷

H. G. Pope Jr. *et al.* elaboraron un estudio que incluyó consumidores intensos de marihuana (5 000 o más veces en la vida, todos los días el último mes), sujetos con antecedente de consumo intenso (más de 5 000 veces, menos de 12 veces en los últimos tres meses), y un grupo de control (exposición a marihuana en 50 ocasiones o menos). Considerando el coeficiente intelectual verbal, los consumidores intensos actuales tuvieron un menor desempeño que los controles en la evocación de una lista de palabras en la evaluación basal y después de una semana de abstinencia, pero para el día 28 esta diferencia dejó de ser significativa. Los déficits en la memoria durante la evaluación basal se correlacionaron con marcadores séricos de consumo reciente de THC, pero no se encontró una asociación entre la intensidad de exposición a lo largo de la vida y las fallas mnésicas.³⁸

Posteriormente, el análisis de este estudio longitudinal se planteó

considerando la edad de inicio del consumo (antes o después de los 17 años). Es interesante que los consumidores de inicio temprano difirieran significativamente de los controles en el componente verbal del coeficiente intelectual. Los usuarios con inicio temprano también tuvieron un desempeño más pobre en las pruebas de memoria (evocación) y en la formación de categorías semánticas, diferencias que perdieron significancia al controlar el ci verbal. En aquellos individuos con inicio temprano en el consumo, la probabilidad de una recuperación completa de las habilidades fue menor. Ya que no se conoce el coeficiente previo antes de iniciarse el empleo de marihuana, esta investigación no permite diferenciar si el bajo coeficiente representa un papel predisponente para el inicio en el consumo, o bien si el consumo temprano de marihuana ocasionó una limitación en el aprendizaje verbal, hipótesis que parece más probable de acuerdo con los resultados de investigaciones más recientes.³⁹

Algunos estudios que evalúan a los consumidores regulares sugieren que después de cuatro o más semanas de abstinencia los déficits en la memoria podrían ser reversibles.

A diferencia de los hallazgos reportados por H. G. Pope Jr. *et al.*, otro grupo de investigadores informa que tras un periodo de cuatro semanas de abstinencia aún es posible identificar déficits en la memoria verbal y visual asociados al consumo intenso de marihuana, que se incrementan conforme aumenta el promedio de cigarros fumados en la semana.⁴⁰

Fluencia verbal

La fluencia verbal puede verse afectada por el consumo crónico de marihuana, al menos en el periodo de abstinencia temprana.⁴¹

En el estudio de L. Chang *et al.* no fue posible comprobar una menor fluencia verbal en usuarios crónicos tras dos semanas de abstinencia.⁴² Al igual que con otras funciones cognitivas, la edad de inicio es uno de los factores determinantes para que el consumo crónico de marihuana se refleje en una menor fluencia verbal. En una investigación conducida por S. A. Gruber *et al.* se compararon sujetos de control y sujetos en abstinencia con el diagnóstico de dependencia a la marihuana, con inicio del consumo antes y después de los 16 años, encontrando una afección en la fluencia verbal únicamente en el grupo con inicio temprano del consumo.⁴³ H. G. Pope Jr. *et al.* también encontraron una afección más evidente en esta función cognitiva entre aquellos usuarios que empezaron a consumir marihuana durante la adolescencia.⁴⁴

Los consumidores regulares que iniciaron el empleo de marihuana durante la

adolescencia tienen mayor probabilidad de presentar deterioro en la memoria y en la fluencia verbal.

Memoria de trabajo, inhibición de la conducta, toma de decisiones y otras funciones ejecutivas

Al comparar la memoria de trabajo de usuarios regulares de marihuana por un periodo muy prolongado (23 años), prolongado (10 años) y controles, N. Solowij *et al.* no detectaron diferencias entre los grupos en las tareas de memoria de trabajo.⁴⁵ La ausencia de fallas significativas en este tipo de tareas durante el periodo de abstinencia temprana coincide con los hallazgos señalados por otros investigadores, aunque sí se ha descrito que es posible encontrar una correlación negativa entre la frecuencia del consumo de marihuana y el desempeño en las tareas de memoria de trabajo.⁴⁶

Con respecto a un grupo de control, los consumidores con dependencia a la marihuana de inicio temprano en el consumo (antes de los 16 años) cometen un número mayor de intrusiones en una prueba de inhibición y muestran deficiencias en el wcst.⁴⁷

No se ha podido definir si las alteraciones en el wcst y en la prueba Stroop remiten después de un mes de la última exposición a la marihuana.⁴⁸

Otras funciones ejecutivas que se han encontrado afectadas en los sujetos con empleo crónico e intenso de marihuana durante el periodo de abstinencia temprana son la flexibilidad cognitiva, la planeación y el razonamiento.⁴⁹

M. A. Fontes *et al.* sugieren que en adultos con dependencia a la marihuana, la edad de inicio determina las fallas en la flexibilidad cognitiva, y en algunas funciones ejecutivas después de tres a cinco días de abstinencia. Los individuos que se expusieron a la marihuana antes de los 15 años obtuvieron un puntaje inferior en la batería FAB (*frontal assessment battery*), así como un desempeño más pobre en la prueba de Stroop y en el wcst.⁵⁰

La afección de funciones cognitivas como la inhibición, la toma de decisiones y la flexibilidad cognitiva, es más evidente si el empleo de marihuana inició durante la adolescencia.

Coeficiente intelectual

Recientemente el estudio prospectivo de Dunedin, Nueva Zelanda, que incluye una cohorte de 1 037 sujetos, ha arrojado información valiosa acerca del vínculo entre el uso regular de marihuana y las alteraciones cognitivas. En esta investigación se evaluaron diversas funciones neuropsicológicas y el coeficiente intelectual (CI) de los integrantes de la cohorte a los 13 años, antes de iniciar el empleo de marihuana; posteriormente, a la edad de 18, 21, 26, 32 y 38 años, se repitieron las evaluaciones y se documentó el patrón de consumo de marihuana.

Los resultados indican un patrón de “deterioro persistente” en los usuarios intensos. Los sujetos que cumplieron criterios de dependencia a la marihuana o que mantienen un consumo promedio de cuatro o más veces a la semana, presentaron un decremento en el coeficiente intelectual entre una evaluación y la siguiente, diferencia que persistió aún después del control de múltiples variables confusoras. Este decremento fue más evidente conforme se extendió el patrón de consumo intenso (con un promedio de seis puntos menos en los sujetos que calificaron con dependencia/consumo regular en tres evaluaciones). Es decir, conforme el empleo regular de marihuana se extendió a lo largo del tiempo, se registró una disminución progresiva en el coeficiente intelectual.

Los hallazgos más recientes sugieren que la dependencia a la marihuana, o el empleo cuatro o más veces a la semana durante intervalos de tres o más años, podría ocasionar un deterioro en el coeficiente intelectual, que es más evidente si la dependencia inició antes de los 18 años.

Los sujetos que usaron marihuana pero con una frecuencia de consumo menor a la establecida no difirieron de los no usuarios.

El deterioro neuropsicológico global se correlacionó con la frecuencia y cantidad de consumo. El mayor deterioro se ubicó en las funciones ejecutivas y en la velocidad del procesamiento. El estudio diferenció a los consumidores persistentes de marihuana que comenzaron en la adolescencia, de aquellos que comenzaron en la edad adulta, observando una caída más evidente en el ci entre aquellos que comenzaron de manera más temprana.

Finalmente, se analizó si el cese en el consumo era seguido de un cambio en el patrón de deterioro persistente. Mientras que en los consumidores de inicio después de los 18 años la disminución en el coeficiente intelectual entre una valoración y la siguiente dependió de la frecuencia de consumo en el año previo (empleo regular *vs.* empleo ocasional), en los usuarios que empezaron a consumir marihuana antes de los 18 años y que persistieron con el empleo de marihuana en el periodo entre dos evaluaciones fue posible identificar una disminución en el coeficiente intelectual, independientemente de que el consumo fuese regular u ocasional.⁵¹

Estudios realizados en adolescentes

Atención

L. K. Jacobsen *et al.* evaluaron a un grupo de siete adolescentes entre 16 y 17 años, usuarios regulares de marihuana, y los compararon con un grupo de controles y otro de fumadores de tabaco. Después de un mes de abstinencia, el desempeño en pruebas de atención sostenida fue menor en los adolescentes

expuestos a la marihuana.⁵²

Dos investigaciones longitudinales, en las cuales se incluyeron adolescentes en abstinencia durante un periodo de tres semanas, indican que los déficits atencionales en adolescentes expuestos de forma regular a la marihuana persisten al menos 21 días y son más evidentes en aquellos adolescentes con más episodios de consumo.⁵³

La información disponible sugiere que, una vez suspendido el empleo de marihuana, los déficits cognitivos persisten durante un mayor tiempo en los usuarios adolescentes que en los consumidores adultos.

Memoria y aprendizaje verbal

La memoria episódica y el aprendizaje verbal son funciones cognitivas que se ven afectadas en los adolescentes usuarios regulares de marihuana. Dos estudios muestran que después de un periodo de 12 horas a 21 días de abstinencia aún son detectables fallas en la memoria inmediata, la evocación y el reconocimiento de palabras.⁵⁴ Los estudios longitudinales con un seguimiento más prolongado muestran que los cambios en la memoria podrían remitir. Por ejemplo, la investigación elaborada por K. L. Hanson *et al.* en adolescentes entre 15 y 19 años señala que pasadas tres semanas del último consumo, las alteraciones en el aprendizaje verbal dejan de ser significativas.⁵⁵

Otras formas de aprendizaje y memoria, como el aprendizaje asociativo y la memoria visual, parecen ser normales después tres semanas de abstinencia.⁵⁶

Los adolescentes expuestos de forma regular a la marihuana cursan con déficits en la atención y en la memoria aún después de tres semanas del último consumo.

Memoria de trabajo

En un estudio que evaluó el desempeño en tareas de memoria de trabajo de baja dificultad, se encontró una ejecución normal en adolescentes entre 13 y 19 años con uso regular de marihuana después de 24 horas del último consumo. La resonancia magnética funcional mostró la activación de un mayor número de áreas cerebrales, dato sugestivo de que los adolescentes consumidores de marihuana reclutan más áreas cerebrales para realizar las tareas.⁵⁷

M. A. Harvey *et al.* mostraron que la frecuencia en el uso de marihuana es un factor predictor del desempeño en tareas de memoria de trabajo durante la abstinencia temprana (12 horas). Los adolescentes usuarios de marihuana con un consumo promedio de más de un cigarro a la semana mostraron un desempeño más deficiente en tareas de memoria de trabajo con respecto a adolescentes con una menor frecuencia de uso de marihuana.⁵⁸

La investigación longitudinal elaborada por K. L. Hanson *et al.* en adolescentes entre 15 y 19 años indica que después de dos semanas del último consumo de marihuana aún son detectables alteraciones significativas en la memoria de trabajo, fallas que parecen remitirse después de los 21 días de abstinencia.⁵⁹ Existen dos investigaciones que muestran que tras 28 días de abstinencia controlada, el desempeño de adolescentes usuarios regulares en tareas de memoria de trabajo visual es equivalente al observado en un grupo de control, pero los adolescentes consumidores presentan cambios de actividad de las cortezas prefrontales y en las regiones cerebrales reclutadas.⁶⁰

Fluencia verbal

La información referente a esta función cognitiva es muy escasa. En el único estudio longitudinal publicado se encontró un déficit en la fluencia verbal de un grupo de sujetos entre 16 y 18 años, con un promedio de 500 episodios de consumo después de un mes de abstinencia.⁶¹

Inhibición de la conducta, flexibilidad cognitiva, razonamiento y planeación

Pasado un mes de abstinencia, la inhibición de la conducta en los adolescentes con empleo intenso de marihuana parece encontrarse en parámetros normales.⁶² Las pruebas realizadas ocho horas después del último consumo de marihuana muestran que adolescentes entre 14 y 15 años tienen una menor flexibilidad cognitiva. K. L. Medina *et al.* determinaron que después de 28 días de abstinencia, las capacidades de razonamiento de los adolescentes con consumo intenso se encuentran intactas, pero el desempeño en otros dominios, como la secuenciación, planeación y velocidad psicomotriz, continúa siendo menor con respecto a los puntajes obtenidos en un grupo de control. Además, se encontró una correlación negativa entre el desempeño en estas pruebas y la intensidad de consumo a lo largo de la vida.⁶³

Tanto en los adultos como en los adolescentes, la intensidad y duración de algunos déficits cognitivos guarda relación con la intensidad del consumo.

¿Son reversibles los déficits asociados al consumo crónico de marihuana?

La reversibilidad de los déficits cognitivos en los usuarios crónicos de marihuana es motivo de debate, pues la información es contradictoria. El tipo de paradigmas empleados y el tiempo de abstinencia desde el último consumo contribuyen a la variabilidad de los resultados. Además, debe tomarse en cuenta que la concentración de THC de la marihuana que han consumido los sujetos incluidos

en las investigaciones es variable.

La intensidad del consumo y especialmente el inicio temprano en el uso de marihuana parecen ser factores que moderan la reversibilidad de las alteraciones cognitivas. En términos generales, los adultos que iniciaron el consumo en la adolescencia presentan más fallas cognitivas y éstas parecen persistir un mayor tiempo. En el caso de los adolescentes, una mayor intensidad del consumo se relaciona con una ejecución más deficiente, y los resultados de las investigaciones indican que las alteraciones en ciertas funciones cognitivas, como la atención y la memoria de trabajo, persisten un tiempo mayor que en los adultos consumidores. Ya que el seguimiento en la mayoría de los estudios no pasa de las cuatro semanas, desconocemos cómo evolucionan los déficits que siguen siendo detectables pasado el mes de abstinencia.

La reversibilidad de los déficits cognitivos en los usuarios crónicos de marihuana es motivo de debate, pues la información derivada de los distintos estudios es contradictoria.

Cabe mencionar que A. M. Schreiner y M. E. Dunn realizaron en fechas recientes un metaanálisis en el que sólo se incluyeron investigaciones en las que el tiempo mínimo de abstinencia fuese de 25 días. Los autores únicamente lograron identificar 13 estudios con un rigor metodológico e información detallada sobre variables confusoras relevantes. El resultado de este análisis indica que no hay evidencia que pruebe que las alteraciones en el desempeño cognitivo de los usuarios regulares de marihuana sean significativas después de 25 días de abstinencia.⁶⁴

Conclusiones

Dentro de las funciones cognitivas que se muestran afectadas en los usuarios intensos de marihuana, fuera del periodo de intoxicación, se encuentran las capacidades atencionales, la memoria y el aprendizaje verbal, la fluencia verbal, el tiempo de respuesta, diversas funciones ejecutivas, la flexibilidad y el razonamiento, entre otras. Al igual que ocurre con la evaluación de las funciones cognitivas vinculadas con la intoxicación aguda, las conclusiones de las distintas investigaciones difieren.

Se ha documentado que, cuando adultos consumidores se hallan en abstinencia temprana, hay fallas en la inhibición, en el aprendizaje verbal, la memoria, la flexibilidad cognitiva, la toma de decisiones y la planeación, las cuales guardan relación con la edad de inicio y la intensidad del consumo. Sin embargo, estos hallazgos pueden ser confusos, pues aun pasados varios días desde el último empleo de marihuana, los niveles de THC continúan siendo

significativos, por lo que estos déficits podrían ser más bien producto de una intoxicación subaguda. Además, se considera que en el caso de los usuarios regulares los síntomas de abstinencia al THC afectan el desempeño de las pruebas.

Aparentemente las alteraciones atencionales tienden a normalizarse después de dos a cuatro semanas de abstinencia. En el caso de los déficits en el aprendizaje verbal, la memoria y la fluencia verbal, hay datos que indican que en los adultos estas funciones se recuperan tras un mes de cesar el uso de marihuana. Por otro lado, los estudios que evalúan la toma de decisiones y las funciones de inhibición a través de las pruebas WCT y Stroop, pasado un mes de suspendido el consumo, arrojan resultados contradictorios.

A diferencia de los hallazgos en otras funciones mentales, no hay evidencia de que la memoria de trabajo en adultos consumidores se encuentre significativamente alterada a partir de las 24 horas de abstinencia.

El seguimiento por un periodo de 25 años de la cohorte de Dunedin muestra que el consumo regular y prolongado de marihuana conduce a un patrón de “deterioro persistente”, en el que se observa una disminución en el coeficiente intelectual y en las funciones ejecutivas. El deterioro resulta más evidente en aquellos sujetos que empezaron a consumir marihuana antes de los 18 años. El CI y desempeño cognitivo de los consumidores de marihuana, con una frecuencia menor a cuatro cigarros por semana, no difiere del encontrado en los no usuarios.

Los déficits cognitivos en los adolescentes usuarios intensos de marihuana son similares a los encontrados en los adultos, aunque en el caso de los menores la evidencia sugiere que las deficiencias de las funciones ejecutivas (memoria de trabajo, fluencia verbal, planeación y secuenciación) persisten un tiempo mayor. Estos hallazgos van acorde con la teoría de que los endocannabinoides participan en los procesos de neurodesarrollo y que la exposición a cannabinoides exógenos durante la adolescencia puede repercutir en la maduración de áreas como la corteza prefrontal, requerida para las tareas que evalúan las funciones ejecutivas (véase “El sistema endocannabinoide” en el capítulo II).

No se cuenta con investigaciones que permitan conocer la evolución de las alteraciones cognitivas en los usuarios crónicos de marihuana tras un periodo de abstinencia sostenida (de 12 meses o más).

MARIHUANA Y TRASTORNOS PSICÓTICOS

Si bien no existe duda de que la intoxicación aguda con marihuana puede derivar en distorsiones cognitivas, sensoriales y perceptuales que califican como síntomas psicóticos, la preocupación en torno a la posible asociación entre el empleo crónico de marihuana y el desarrollo de trastornos psicóticos fuera del

periodo inmediato al consumo cobró relevancia en las últimas décadas.

A la publicación del clásico artículo de S. Andréasson *et al.* en 1987, en el que se documentó un incremento en el riesgo de esquizofrenia en los reclutas suecos con antecedente de consumo de marihuana, siguieron numerosas investigaciones que buscaron replicar el hallazgo. Como se describirá a continuación, existe evidencia epidemiológica de que el empleo crónico de marihuana se asocia con un incremento discreto en el riesgo de desarrollar esquizofrenia u otras psicosis crónicas no afectivas. Sin embargo, también ha quedado claro que este riesgo no es uniforme. Investigaciones recientes, que incluyen otras variables, indican que la asociación entre el consumo crónico de marihuana y los trastornos psicóticos es compleja, y que el incremento en el riesgo dependerá de la combinación de distintos factores.

Síntomas psicóticos durante la intoxicación aguda con marihuana y la “psicosis cannábica”

Hasta 15% de los usuarios de marihuana refiere que en algún momento durante la intoxicación ha presentado experiencias perceptuales o distorsiones cognitivas que pueden clasificarse como síntomas psicóticos, casi siempre de intensidad leve.⁶⁵ El mecanismo preciso a través del cual el THC ocasiona estos síntomas no se conoce.

Después de consumir marihuana, algunos sujetos presentan síntomas psicóticos de baja intensidad, los cuales son transitorios.

La teoría dopaminérgica de la esquizofrenia es una de las más estudiadas, y acorde con esta teoría, M. G. Bossong *et al.* demostraron que la inhalación de THC ocasiona una liberación de dopamina en algunas regiones del cerebro (específicamente en el putamen y en el estriado ventral).⁶⁶ Pero este incremento en la liberación de dopamina no fue confirmado en otro estudio, además de que el tratamiento con haloperidol (un antipsicótico que actúa bloqueando los receptores de dopamina D2), después de la administración de THC, no logra revertir los efectos psicomiméticos de esta droga.⁶⁷

En conjunto, estos datos sugieren que el incremento en la liberación de dopamina a nivel del estriado, secundario al consumo de THC, en caso de presentarse, no puede explicar por sí solo la presencia de síntomas psicóticos durante la intoxicación aguda.

Independientemente de cuál sea el origen de los síntomas psicóticos secundarios a la intoxicación con marihuana, se sabe que este cuadro es transitorio. La *psicosis cannábica* es un término que algunos han utilizado para

referirse a cuadros psicóticos que inician tras consumir el consumo de marihuana y que persisten aún pasada la intoxicación aguda. Se han descrito casos en los que es posible detectar síntomas psicóticos hasta seis semanas después del consumo de la sustancia. Además de la naturaleza transitoria del cuadro, en los sujetos con episodios psicóticos de inicio durante la intoxicación, se han descrito otros síntomas frecuentes, como euforia, desrealización, despersonalización y alucinaciones visuales.⁶⁸

Marihuana y trastornos psicóticos persistentes

Como ocurre en la mayoría de las enfermedades complejas, los factores de riesgo son raramente necesarios o suficientes para causar la patología. Aun suponiendo que el uso de marihuana desempeñará un papel causal en algunos casos de esquizofrenia, es claro que esta enfermedad puede presentarse sin que exista el antecedente de consumo de marihuana, y que la inmensa mayoría de los consumidores de marihuana no desarrollará esquizofrenia. Resulta imposible afirmar en un caso particular si el uso de marihuana fue determinante para el desarrollo de esquizofrenia, ya que no podemos excluir el hecho de que la enfermedad se hubiese presentado de cualquier manera. Lo que sí resulta posible es establecer si el riesgo de desarrollar esquizofrenia u otros trastornos psicóticos entre los sujetos que consumen marihuana es mayor con respecto a los no consumidores.

Una de las aproximaciones que se han utilizado para entender la naturaleza de la relación entre el consumo de marihuana y el desarrollo de esquizofrenia es determinar qué porcentaje de los sujetos con este diagnóstico son usuarios de marihuana. Esta proporción es muy variable, dependiendo del país y del origen de la muestra estudiada, pero en términos generales, tanto las investigaciones clínicas como los estudios poblacionales coinciden en que el uso de marihuana entre los sujetos con esquizofrenia es significativamente más frecuente respecto del uso señalado por la población general, e incluso mayor que la encontrada en sujetos con otros trastornos psiquiátricos.⁶⁹

La relación contraria también es cierta, es decir, de acuerdo con los datos derivados de grandes estudios epidemiológicos, la presencia de trastornos psicóticos (incluyendo el diagnóstico de esquizofrenia) es más frecuente entre aquellos individuos que informan consumir marihuana.⁷⁰

También existe evidencia de que la prevalencia de síntomas psicóticos (más que trastornos propiamente dichos) es mayor entre aquellos individuos que refieren que han consumido marihuana, aunque resulta difícil determinar si estos síntomas se presentan asociados a la intoxicación aguda.⁷¹

Estudios de cohorte

El primer estudio prospectivo que analizó la relación entre el consumo de marihuana y el desarrollo de esquizofrenia proviene del seguimiento de una cohorte de 50 087 reclutas del ejército sueco. A la edad de entrada al servicio militar (18 años) se documentó el antecedente de empleo de marihuana en 50 o más ocasiones, y a 15 años de la primera valoración se obtuvo información acerca de los ingresos a hospitales psiquiátricos debido al diagnóstico de esquizofrenia. El primer análisis de esta cohorte realizado arrojó un incremento de seis veces en el riesgo de ser diagnosticado con esquizofrenia (OR 6.0 IC 95% 4.0 a 8.9) entre los sujetos que refirieron consumo de marihuana.⁷²

En forma posterior, pasados 27 años del ingreso de los sujetos al servicio militar, los datos fueron reanalizados, tomándose además en consideración el control de diversas variables confusoras no incluidas en forma previa. S. Zammit *et al.* estimaron que el antecedente de consumo de marihuana antes de los 18 años se asoció con una probabilidad 3.1 veces mayor de ser diagnosticado con esquizofrenia (IC 95% 1.7–5.5).⁷³

En el estudio de la cohorte de Dunedin, compuesta por 1 037 sujetos, se documentó que una vez incluido en el análisis la presencia de síntomas psicóticos para los 11 años de edad, el consumo de marihuana durante la adolescencia no se relaciona con el diagnóstico de trastorno esquizofreniforme a los 26 años, pero sí incrementa el riesgo de síntomas psicóticos aislados.⁷⁴

En el estudio prospectivo Nemesis (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study) también se controló la presencia de síntomas psicóticos y síntomas psicóticos atenuados previos al consumo de marihuana, a pesar de lo cual se estimó que el empleo de esta sustancia a lo largo de la adultez incrementa cuatro veces la probabilidad de que un individuo solicite atención clínica debido a un trastorno psicótico (OR 4.0 IC 95% 1.6 a 7.4). La asociación fue mucho más evidente en aquellos individuos que refirieron sintomatología basal y que consumieron marihuana a lo largo del seguimiento.⁷⁵

Otras investigaciones que han tomado como resultado de interés la presencia de síntomas psicóticos, independientemente de la necesidad de atención clínica o de la integración de un diagnóstico, indican que existe una relación dosis-dependiente entre el consumo de marihuana y la presencia de experiencias psicóticas.⁷⁶

T. H. Moore *et al.* realizaron un metaanálisis en el que incluyeron los datos derivados de estas investigaciones y otros dos estudios. Los autores concluyen que el consumo intenso de marihuana incrementa en 2.1 veces el riesgo de presentar síntomas psicóticos (OR 2.1, IC 95% 1.5 a 2.8) y 2.6 la probabilidad de cursar con un trastorno psicótico (OR 2.6, IC 95% 1.1 a 6.1) (IC 95% 20% a 65 por ciento).⁷⁷

Los estudios longitudinales indican que el consumo intenso de marihuana incrementa 2.6 veces el riesgo de presentar un trastorno psicótico.

Teoría de la automedicación o causalidad reversa

Se ha propuesto que una proporción importante de individuos puede presentar expresiones subclínicas de fenómenos psicóticos, las cuales son transitorias y no progresan a sintomatología psicótica franca.⁷⁸ Esas experiencias psicóticas subumbrales podrían volverse anormalmente persistentes, dependiendo del grado de exposición adicional a factores de riesgo ambientales.⁷⁹

Una de las posibilidades que se han planteado es que los sujetos que cursan con experiencias psicóticas o pródromos de un trastorno psicótico tiendan a consumir marihuana con mayor frecuencia debido a una mayor vulnerabilidad al uso de sustancias, o bien a que emplean esta sustancia buscando disminuir la ansiedad derivada de los síntomas psicóticos y de la pérdida de la funcionalidad.

En los estudios longitudinales conducidos por C. Henquet *et al.* y D. M. Fergusson *et al.* no se demostró que los síntomas psicóticos precedieran al inicio del consumo de marihuana. A. Caspi *et al.* también analizaron este punto, y el empleo de marihuana no fue más frecuente entre los individuos con síntomas psicóticos a los 11 años de edad.⁸⁰

Por su parte, R. F. Ferdinand *et al.*, en una investigación prospectiva a 14 años de una muestra que se realizara a menores de entre cuatro y 16 años, sí encontraron que la presencia de síntomas psicóticos es un predictor del inicio del consumo de marihuana.⁸¹

En una investigación, que incluyó a 232 pacientes con un primer episodio psicótico debido a esquizofrenia, se buscó documentar de manera retrospectiva la edad de inicio en el consumo de marihuana, así como la edad en la que debutaron con la sintomatología. Aunque en la mayor parte de los casos los pacientes refirieron que comenzaron a utilizar marihuana antes de que se presentasen los síntomas psicóticos positivos, la relación temporal entre el empleo de marihuana y la emergencia de los síntomas prodrómicos fue mucho menos clara, pues un porcentaje similar reportó consumir por primera vez antes, durante o después del inicio del pródromo.⁸²

Parece ser que si bien la relación entre consumo de marihuana y trastornos psicóticos no se explica por la teoría de la automedicación, los sujetos con síntomas psicóticos incipientes o prodrómicos sí podrían tener un mayor riesgo de consumir marihuana, factor que afectaría negativamente la trayectoria de la enfermedad.⁸³

Los sujetos con síntomas psicóticos incipientes podrían tener una mayor

probabilidad de emplear marihuana; sin embargo, la teoría de la “automedicación” no explica la relación entre el consumo de marihuana y trastornos psicóticos.

Consumo de marihuana durante la adolescencia y su relación con los trastornos psicóticos

Las consecuencias derivadas del consumo de marihuana durante la adolescencia son de especial interés, pues esta etapa de vida representa un periodo crítico para la remodelación de circuitos cerebrales que, se cree, pueden estar implicados en la génesis de la esquizofrenia.

Y en efecto, varias investigaciones indican que el empleo de marihuana antes de los 18 años, y especialmente en los sujetos menores de 15 años, incrementa el riesgo de cursar con síntomas psicóticos o con trastorno esquizofreniforme.⁸⁴

La asociación entre el empleo regular de marihuana y el desarrollo de un trastorno psicótico es mayor cuando el consumo se inicia durante la adolescencia.

Uso de marihuana y edad del primer episodio psicótico

Otro enfoque en el estudio de la relación entre marihuana y psicosis ha sido determinar si esta sustancia modifica la edad en la cual un sujeto debuta con la sintomatología, elemento de relevancia clínica pues se sabe que los pacientes esquizofrénicos que presentan un primer episodio psicótico a una edad más temprana tienen un peor pronóstico.⁸⁵

Aparentemente, los sujetos con trastornos psicóticos, consumidores de marihuana, debutan con los síntomas prodrómicos y del cuadro psicótico a una menor edad.⁸⁶ En otros estudios se ha encontrado una correlación entre la edad de inicio del consumo de marihuana y la edad en la que se establece el diagnóstico de un trastorno psicótico, eventos separados en promedio entre seis a ocho años.⁸⁷

¿Qué factores hacen que un sujeto pueda ser vulnerable a desarrollar trastornos psicóticos asociados al consumo de marihuana?

A nivel poblacional se ha probado que en los sujetos con antecedente de consumo intenso de marihuana existe, con respecto a los no usuarios, un

incremento moderado en el riesgo de ser diagnosticados con esquizofrenia o trastornos del espectro.

Esta asociación puede considerarse sólida, pues ha sido replicada en varios estudios longitudinales. Como ya se mencionó previamente, la hipótesis de la automedicación no se puede descartar en su totalidad; sin embargo, la mayor parte de investigaciones prospectivas y de mayor solidez metodológica sitúan el consumo de marihuana antes del inicio de los síntomas. Si partimos del supuesto de que el empleo de marihuana es un factor que efectivamente incrementa la probabilidad de que un individuo desarrolle un trastorno psicótico, cabe preguntarse por qué no afecta de la misma forma a todos los sujetos.

A. Caspi *et al.* fueron los primeros en demostrar que el riesgo de que un sujeto con antecedente de consumo de marihuana desarrolle durante la adolescencia un trastorno del espectro de la esquizofrenia está moderado por la carga genética del individuo.

Los investigadores analizaron los datos provenientes del estudio de cohorte de Dunedin, clasificando a los sujetos de acuerdo con el genotipo conferido por el alelo Val158Met del gen de la catecol-O-metil-transferasa.⁸⁸ Se encontró que independientemente del antecedente de síntomas psicóticos durante la infancia, los individuos genotipo Val/Val (es decir, homocigotos para el alelo Val) que refirieron consumo de marihuana a los 15 años, o bien, consumo casi todos los días en la valoración realizada a los 18 años, tuvieron un riesgo 10.1 veces mayor de ser diagnosticados con trastorno esquizofreniforme a los 26 años de edad. El riesgo estimado para los individuos con genotipo Met/Met fue de 1.1, y para los heterocigotos (Val/Met) 2.5, aunque en este último grupo la asociación no alcanzó a ser significativa. Por otra parte, el consumo de marihuana a los 21 años no se relacionó con una mayor probabilidad de presentar un trastorno esquizofreniforme, independientemente del genotipo del individuo.⁸⁹

El riesgo de que un sujeto con antecedente de consumo de marihuana desarrolle un trastorno del espectro de la esquizofrenia puede estar moderado por la carga genética del individuo.

Genotipos de riesgo

Otros estudios han buscado replicar los resultados reportados por A. Caspi *et al.*, lo cual a la fecha no se ha logrado, pues los datos derivan de la cohorte de Dunedin, y los estudios longitudinales de esa naturaleza son muy escasos.

S. Zammit *et al.* realizaron una investigación de casos y controles, en el que la interacción entre el gen de la comt (catecol-O-metil-transferasa) y el consumo de marihuana no resultó significativa, pero a nivel experimental sí se ha probado que los portadores del genotipo Val de la enzima COMT son más sensibles a los

efectos psicomiméticos del THC.⁹⁰

Un estudio publicado en 2011 indica que otros genes distintos a la comt pueden asociarse con vulnerabilidad a desarrollar psicosis tras el consumo de marihuana. La interacción entre las variantes del gen AKT1 (que comparte algunas vías intracelulares con el receptor de dopamina D2) y el consumo de marihuana puede traducirse en un incremento en la probabilidad de desarrollar un trastorno psicótico.⁹¹

Población con vulnerabilidad a la psicosis y antecedentes familiares de trastornos psicóticos

Los sujetos considerados como “vulnerables de presentar psicosis” debido a factores como el antecedente familiar de trastornos psicóticos o síntomas prodrómicos tienen más probabilidad de experimentar síntomas psicóticos asociados al consumo de marihuana.⁹²

La posibilidad de que algunos factores genéticos condicionen al sujeto haciéndolo vulnerable al desarrollo de síntomas psicóticos asociados con el consumo de marihuana y la agregación familiar de los trastornos psicóticos ha llevado al desarrollo de investigaciones basadas en pares de gemelos y en familias, aproximaciones útiles para determinar qué papel desempeñan los componentes genéticos y los factores ambientales.

Empleando este tipo de metodología se ha llegado a distintas conclusiones. Aparentemente, los hermanos de pacientes con trastornos psicóticos son más vulnerables a experimentar síntomas esquizotípicos asociados al consumo de marihuana, lo cual indica que podría existir algún factor genético de riesgo para desarrollar psicosis, presente tanto en los pacientes como en sus hermanos.⁹³ Otra investigación realizada a 228 pares de hermanos concluye que, independientemente de la carga familiar, el consumo de marihuana durante la adolescencia incrementa el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico no afectivo (2.1 IC 95% 2.1 a 4.5).⁹⁴

Recientemente fue publicado un estudio que apoya la teoría de que el consumo de marihuana durante la adolescencia no es un factor susceptible de condicionar el desarrollo de síntomas psicóticos por sí mismo, y que es la vulnerabilidad del individuo la que media la asociación observada entre marihuana y trastornos psicóticos.

Mediante la comparación de los antecedentes heredofamiliares de cuatro grupos de sujetos (controles, sin antecedentes de síntomas psicóticos ni consumo de sustancias; controles, sin antecedentes de síntomas psicóticos, usuarios intensos de marihuana durante la adolescencia; pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastornos del espectro; no usuarios de marihuana, y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastornos del

espectro y consumo intenso de marihuana durante la adolescencia, previo al inicio del cuadro psicótico), los autores encontraron que el riesgo de esquizofrenia en los familiares de los pacientes con esquizofrenia y antecedente de consumo intenso de marihuana fue significativamente mayor que el riesgo estimado para los familiares de los controles que consumieron marihuana durante la adolescencia, pero que no desarrollaron un trastorno psicótico, lo cual sugiere que el riesgo genético de esquizofrenia es el factor de relevancia y que, en todo caso, el empleo de marihuana puede ser una variable que modifique la edad de inicio y la severidad del cuadro.⁹⁵

Algunos estudios indican que el riesgo genético de esquizofrenia es el factor que determina el desarrollo de psicosis en los usuarios de marihuana y que, en todo caso, el empleo de esta droga podría modificar la edad de inicio y la severidad del cuadro.

Otros factores que pueden determinar el desarrollo de síntomas psicóticos en los consumidores de marihuana

Existen datos que señalan que el antecedente de adversidades en la infancia y el consumo de marihuana ejercen un efecto sinérgico para el desarrollo de trastornos psicóticos.⁹⁶

Como es de esperarse, la probabilidad de que se presente un desenlace asociado a la exposición a marihuana puede modificarse en función de la concentración de THC. M. Di Forti *et al.* analizaron los patrones de uso de marihuana, incluyendo la edad de inicio, la duración, la frecuencia, además de la potencia de la marihuana utilizada, en una muestra de sujetos con un primer episodio psicótico. Después del control de diversas variables, estos autores encontraron en los pacientes ingresados que por un primer episodio psicótico había siete veces más probabilidades de consumir marihuana de “alta potencia” (OR 6.8 IC 95% 2.6-25.4).⁹⁷

Conclusiones

A nivel epidemiológico existen datos que indican que el consumo regular de marihuana incrementa cerca del doble la probabilidad de que un sujeto curse con un trastorno psicótico. Aunque hay datos que señalan que los sujetos con experiencias psicóticas consumen marihuana con mayor frecuencia, los resultados de la mayoría de las investigaciones longitudinales sugieren que la hipótesis de la automedicación no explica la relación encontrada entre el empleo de marihuana y psicosis.

La inmensa mayoría de los sujetos que consumen marihuana no desarrollarán un trastorno psicótico, lo cual ha llevado a la búsqueda de los factores que median la asociación encontrada en los estudios epidemiológicos. El riesgo es mayor cuando la exposición se da durante la adolescencia, y la información disponible señala que los individuos que desarrollan un cuadro psicótico tienen con mayor frecuencia antecedentes familiares de psicosis y son portadores de factores de riesgo, genéticos o del desarrollo, que los hace vulnerables.

En un futuro, el diseño de estudios longitudinales en los que se dé seguimiento específicamente a individuos con riesgo de desarrollar esquizofrenia y otros trastornos psicóticos con y sin consumo de marihuana permitirá conocer si el empleo de esta sustancia interactúa con los antecedentes genéticos y otros factores de riesgo, incrementando la probabilidad de que un sujeto sea diagnosticado con esquizofrenia o bien pueda precipitar el que la enfermedad inicie a una edad más temprana y presente un cuadro de mayor gravedad.

MARIHUANA Y OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Depresión y suicidio

A diferencia del interés que ha despertado el posible vínculo entre el uso de marihuana y el desarrollo de síntomas psicóticos, la relación entre los trastornos afectivos y el consumo de marihuana ha recibido menos atención.⁹⁸

Distintos estudios clínicos reportan que el trastorno depresivo mayor es frecuente entre los sujetos con trastornos por uso de marihuana. De 24 a 50% de los adolescentes con abuso o dependencia a la marihuana en tratamiento externo cursa con un episodio depresivo al momento de recibir la atención.⁹⁹

En el aspecto poblacional también se ha encontrado una frecuencia más alta de trastorno depresivo mayor en los usuarios de marihuana. C. Y. Chen *et al.* estiman que los usuarios de marihuana tienen un aumento discreto en la probabilidad de ser diagnosticados con depresión (OR 1.6 IC 95% 1.1-2.2), mientras que en aquellos con dependencia a la marihuana en algún momento de la vida el riesgo de presentar un episodio depresivo es 3.4 veces mayor. Por otro lado, existe una mayor prevalencia de dependencia a la marihuana entre los sujetos que han cursado con una depresión (9.5%), respecto de los individuos que no cumplen criterios para este diagnóstico (cuatro por ciento).¹⁰⁰

Otras investigaciones poblacionales confirman que el consumo intenso de marihuana en el año previo aumenta la probabilidad de cursar con un trastorno ansioso o afectivo, y la comorbilidad entre un trastorno por consumo de marihuana y el trastorno depresivo mayor parece ser más evidente en las

mujeres.¹⁰¹

En el aspecto poblacional se ha encontrado una frecuencia más alta de trastorno depresivo mayor entre los usuarios de marihuana, que aumenta conforme lo hace la intensidad del consumo.

En los adolescentes también se observa este vínculo, de forma que en los menores de edad entre 13 y 17 años, el empleo de marihuana en algún momento de la vida aumenta el riesgo de cursar con síntomas depresivos (OR 1.89 IC 95% 1.07 a 3.34), así como la probabilidad de cursar con un trastorno del afecto, el cual se incrementa conforme aumenta la intensidad del consumo.¹⁰²

El estudio prospectivo de Dunedin muestra que la coexistencia entre el consumo de marihuana en algún momento de la vida y síntomas depresivos y ansiosos varía a lo largo de la vida. Mientras que a los 15 años se encontró una asociación significativa entre el uso de marihuana y la presencia de trastornos afectivos y ansiosos, dicha relación perdió significancia en las evaluaciones realizadas a los 18 y 21 años.¹⁰³ Puede suponerse que el vínculo entre marihuana y depresión es más marcado durante la adolescencia.¹⁰⁴

La edad de inicio en el empleo de marihuana es un factor que puede determinar la relación entre esta sustancia y el diagnóstico de depresión. En un estudio publicado en 2010, basado en la muestra de 85 088 sujetos provenientes de 17 países, se comparó la frecuencia de síntomas depresivos entre individuos con y sin inicio temprano en el consumo de marihuana (definido como el empleo por primera vez antes de los 17 años). Tras la exclusión de los sujetos que refirieron el antecedente de síntomas afectivos antes de los 17 años, se encontró una asociación discreta entre el uso temprano de marihuana y el desarrollo subsecuente de síntomas depresivos para el total de la muestra (OR 1.5 IC 95% 1.4 a 1.7).¹⁰⁵

Un punto por resaltar es que, en más de un estudio, la relación entre el consumo de marihuana y la sintomatología depresiva deja de ser significativa en el momento en que se controlan variables clínicas, como el consumo de otras sustancias y el diagnóstico de un trastorno de la conducta.¹⁰⁶

En más de un estudio la relación entre el consumo de marihuana y la sintomatología depresiva deja de ser significativa en el momento que se controlan variables como el consumo de otras sustancias y el diagnóstico de un trastorno de la conducta.

¿El consumo de marihuana es un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas depresivos?

En efecto, los resultados de un número importante de los estudios sugieren que los usuarios de marihuana pueden tener un incremento discreto en la probabilidad de cursar con síntomas depresivos; sin embargo, la comorbilidad de estas condiciones puede responder a hipótesis distintas.

Entre los primeros estudios longitudinales que abordan la asociación entre el consumo de marihuana y el desarrollo de depresión se encuentra el realizado por D. B. Kandel *et al.*, en el cual no se encontró relación entre el consumo de marihuana a la edad de 14 y 15 años y la presencia de síntomas depresivos a los 25 años de edad.¹⁰⁷

Los resultados derivados de la cohorte de Dunedin y del estudio de D. M. Fergusson *et al.*, investigaciones con gran rigor metodológico, apoyan estos resultados, es decir, el empleo de marihuana durante la adolescencia no incrementa en forma significativa el riesgo de que un sujeto desarrolle un trastorno depresivo en etapas posteriores.¹⁰⁸

El seguimiento por siete años de una cohorte de 1 601 estudiantes en Australia, reclutados entre los 14 y 15 años, indica que el consumo frecuente de marihuana durante la adolescencia se relacionó con un mayor riesgo de padecer un trastorno depresivo mayor a los 21 años (OR 1.9 IC 95% 1.1 a 3.3), sin embargo, dicha relación dejó de ser relevante para los 29 años de edad.¹⁰⁹

Otros autores han llegado a conclusiones que van en una dirección contraria.¹¹⁰ Por ejemplo, G. C. Patton *et al.* concluyen que las adolescentes que emplean marihuana semanalmente tienen dos veces más riesgo de ser diagnosticadas con depresión a los 21 años, mientras que aquellas con consumo diario tienen un riesgo cuatro veces mayor.¹¹¹ El estudio Nemesis dirigido a población adulta indica que aún después del control de diversas variables confusoras, el empleo de marihuana fue predictor de un incremento moderado en la incidencia de depresión (OR 1.62, IC 95% 1.06-2.48) y especialmente de episodios depresivos en sujetos con trastorno bipolar (OR 5.0 IC 95% 1.8-13.8). El incremento en el riesgo fue más evidente en los sujetos con consumo intenso de marihuana.¹¹²

En el metaanálisis publicado en el 2007 por T. H. Moore *et al.* se incluyeron ocho estudios de cohorte o de casos y controles anidados, que evaluaron el riesgo de desarrollar un trastorno depresivo asociado al consumo intenso de marihuana (el cual es definido en forma variable, desde dependencia hasta el empleo en 50 o más ocasiones). Se encontró que los usuarios intensos de marihuana tienen cerca de 50% más riesgo de desarrollar un trastorno depresivo respecto de los no usuarios.¹¹³

El resultado de un metaanálisis sugiere que los usuarios intensos de marihuana tienen cerca de 50% más riesgo de desarrollar un trastorno depresivo con respecto a los no usuarios.

¿El trastorno depresivo mayor incrementa el riesgo de usar marihuana?

La teoría de la automedicación considera que el consumo de una sustancia, en este caso la marihuana, se da en los sujetos con trastornos depresivos en un intento por atenuar o modificar los síntomas que los aquejan; este enfoque se incluye en la llamada teoría de la “automedicación”

Una investigación que examinó los motivos de consumo de marihuana entre sujetos con dependencia a la marihuana refiere que los motivos por los que los individuos con y sin antecedentes de depresión consumen marihuana son similares; de hecho, los sujetos con historia de depresión muestran con mayor frecuencia tristeza, ansiedad y paranoia durante la intoxicación con marihuana, hallazgos que no cuadran con la hipótesis de la automedicación.¹¹⁴

Excepto por un par de estudios,¹¹⁵ la mayor parte de las investigaciones longitudinales han fallado en demostrar que la presencia de un trastorno depresivo incrementa el riesgo de que un sujeto se inicie en el consumo de marihuana, aunque los síntomas depresivos sí podrían aumentar la probabilidad de que se desarrolle un trastorno por uso de marihuana.¹¹⁶

La mayor parte de las investigaciones indica que la presencia de un trastorno depresivo no incrementa en forma significativa el riesgo de que un sujeto se inicie en el consumo de marihuana.

Conclusiones sobre la relación entre marihuana y depresión

La comorbilidad entre el consumo de marihuana y el trastorno depresivo mayor es un fenómeno frecuente. En ciertas investigaciones el control de variables, como la presencia de un trastorno de la conducta y el consumo de otras sustancias, elimina la asociación observada entre el empleo de marihuana y la depresión, lo cual sugiere que las variables de riesgo comunes en ambas condiciones pueden explicar, al menos en parte, la coexistencia de ambos fenómenos.

Los resultados de los estudios longitudinales no son consistentes; sin embargo, una parte significativa de ellos indica que el consumo intenso de marihuana, especialmente durante la adolescencia, puede incrementar en forma moderada el riesgo de desarrollar un trastorno depresivo. La asociación entre el consumo de marihuana y el trastorno depresivo mayor parece seguir un patrón lineal, de manera que los riesgos más altos se han presentado para los sujetos con dependencia a la marihuana.

Prácticamente todas las investigaciones prospectivas que evalúan si el

trastorno depresivo mayor incrementa la probabilidad de que el sujeto inicie el consumo de marihuana han arrojado resultados negativos, lo cual hace poco probable que la coexistencia de estas entidades pueda ser explicada por la teoría de la automedicación.

Asociación entre el consumo de marihuana y las conductas suicidas

Algunos investigadores han intentado aclarar si el consumo de marihuana incrementa el riesgo de conductas suicidas.

En el estudio longitudinal de D. M. Fergusson *et al.* se determinó que el empleo de marihuana en sujetos de 14 a 15 años incrementa 7.3 veces el riesgo de realizar un intento suicida a esa edad, y 13.1 la probabilidad de presentar ideación suicida durante ese intervalo. Al momento de analizar la relación entre conductas suicidas y consumo de marihuana en edades posteriores, se encontró que, si bien la asociación fue persistente, el riesgo conferido disminuyó progresivamente, de forma que para los 20 a 21 años el consumo de marihuana aumentó la probabilidad de cursar con ideación suicida 1.8 veces, mientras la asociación entre intentos suicidas y empleo de marihuana dejó de ser significativa.¹¹⁷

En el análisis de una muestra de 2 311 sujetos adolescentes, el riesgo conferido por el consumo de marihuana fue bastante más discreto que el calculado por D. M. Fergusson *et al.* El empleo de marihuana incrementó 1.9 veces la probabilidad de realizar un intento de suicidio, y la ideación suicida fue cerca de tres veces más frecuente ($RR = 2.9$).¹¹⁸ En otro estudio retrospectivo, la relación entre el empleo de marihuana en el año previo y el fallecimiento por suicidio resultó ser significativa, especialmente en el caso de las mujeres ($OR\ 4.82$, $IC\ 95\%\ 2.47\ a\ 9.39$), aunque en el análisis no se controló la presencia de otros factores de riesgo, como el abuso de alcohol. El uso de otras sustancias tampoco fue considerado.¹¹⁹

Pero la relación entre consumo de marihuana y conductas suicidas no puede confirmarse con certeza, ya que otras investigaciones no han probado dicha asociación. Los datos provenientes de una cohorte de 50 087 reclutas del ejército suizo indican que el consumo de marihuana (definido como 50 o más veces) no predice el riesgo de muerte por suicidio después de 30 años de seguimiento.¹²⁰

Considerando estos hallazgos y lo reportado en otros estudios, algunos autores han propuesto que el aparente vínculo entre la marihuana y las conductas suicidas puede explicarse debido a que los individuos que emplean marihuana tienen frecuentemente otros factores que explican esta asociación (factores socioeconómicos, comorbilidad con trastornos psiquiátricos), los cuales no son controlados de manera idónea.¹²¹

Una revisión sistemática y su metaanálisis indica que, a pesar de que existe un número importante de estudios sobre el tema, la mayoría de ellos no controla variables relevantes, por lo que aún no contamos con información suficiente para llegar a una conclusión acerca de la relación entre el consumo de marihuana y las conductas suicidas.¹²²

Conclusiones sobre la relación entre marihuana y conductas suicidas

Las investigaciones que asocian las conductas suicidas (incluyendo ideación, intentos suicidas y suicidio consumado) y el empleo de marihuana han arrojado resultados contradictorios. La evidencia actual no permite obtener una conclusión satisfactoria en este sentido, pues en varios de los estudios realizados no se controla de manera óptima la presencia de variables confusoras que podrían dar cuenta de la relación entre suicidio y consumo de marihuana.

La relación entre consumo de marihuana y las conductas suicidas no puede confirmarse, ya que la evidencia es contradictoria.

Otros trastornos

El “síndrome amotivacional” descrito en los usuarios crónicos de marihuana hace referencia a un conjunto de síntomas, entre los que se incluye desinterés, apatía, fatiga, intolerancia a la frustración, falla atencional e indiferencia afectiva ante los problemas de concentración y el resto de los síntomas, abandono del cuidado personal, ideas de minusvalía, entre otros.¹²³

Se ha propuesto que podría tratarse de síntomas pseudodepresivos o un trastorno depresivo subclínico, donde predominan la anhedonia y la fatiga, síntomas de un trastorno depresivo mayor propiamente dicho, fallas en algunos dominios cognitivos, consecuencia de las alteraciones propias de la intoxicación cannábica, o bien que pudiera estar relacionado con factores de personalidad.¹²⁴

La presencia de sintomatología depresiva previa al propio consumo tampoco se descarta como explicación alternativa.¹²⁵ Por tanto, no existen aún conclusiones claras acerca de este síndrome, pero parece que en su desarrollo podrían mediar múltiples factores socioculturales, alteraciones psicológicas o incluso factores de personalidad.

Aunque algunos usuarios recurren al consumo de marihuana debido a sus propiedades ansiolíticas, el empleo de marihuana se ha relacionado con la presencia de síntomas de ansiedad, tanto en adolescentes como en adultos jóvenes, especialmente en la población femenina.¹²⁶ Un estudio longitudinal

indica que el consumo de marihuana durante la adolescencia se asocia con un aumento en la probabilidad de cursar con un trastorno de ansiedad a los 29 años (OR 2.5 IC 95% 1.2 a 5.2).¹²⁷

La relación entre el consumo de marihuana y trastorno bipolar (TBP) es frecuente y compleja. E. Sherwood-Brown *et al.* refieren que de 30 a 64% de los pacientes con trastorno bipolar consume marihuana. El consumo de marihuana en pacientes con TBP se asocia con un mayor número de episodios, ciclado rápido, mayor gravedad de los síntomas, viraje con el tratamiento antidepresivo, una peor respuesta al tratamiento y un inicio más temprano de la enfermedad.¹²⁸

El estudio Nemesis indica que el consumo de marihuana es predictor de un incremento en la incidencia de episodios depresivos en sujetos con trastorno bipolar (OR 5.0 IC 95% 1.8-13.8).¹²⁹

Se conoce que los síntomas maniatiformes son comunes durante la intoxicación con marihuana, y algunos investigadores han propuesto que el consumo de esta sustancia, especialmente durante la adolescencia, en conjunción con otros factores, podría contribuir a que el sujeto debute con la enfermedad (genéticos, de personalidad, etcétera).¹³⁰

En un seguimiento de tres años realizado a un grupo de 3 881 sujetos, libres de psicopatología al inicio del estudio, el consumo de marihuana (en cualquier cantidad) incrementó cinco veces la probabilidad de recibir el diagnóstico de TBP. El estudio controla diversas variables confusoras, aunque la media edad de los participantes (39 años) pone en duda si en realidad los cuadros referidos corresponden a un trastorno bipolar o podrían explicarse por cambios afectivos secundarios al consumo de marihuana.¹³¹ Esta dificultad para diferenciar los cambios afectivos derivados de la intoxicación de aquellos que son persistentes hace que sea difícil obtener conclusiones acerca de la relación entre el empleo de marihuana y TBP.¹³²

Conclusiones

El síndrome amotivacional es una entidad que ha sido descrita en usuarios crónicos de marihuana y hace referencia a un conjunto de síntomas, entre los que se incluye desinterés, apatía, fatiga, intolerancia a la frustración, falla atencional e indiferencia afectiva. Se ha propuesto que este síndrome en realidad es un reflejo de síntomas depresivos subclínicos y posiblemente sean alteraciones cognitivas asociadas al uso intenso de marihuana.

A pesar de que la marihuana ejerce en muchos de los usuarios un efecto ansiolítico, el consumo de marihuana durante la adolescencia se ha relacionado con un incremento en la probabilidad de ser diagnosticado con un trastorno de ansiedad en la edad adulta.

El vínculo entre el consumo de marihuana y trastorno bipolar es complejo.

Un porcentaje significativo de pacientes con TBP refiere emplear marihuana, y se sabe que emplear este cannabinoide se asocia a una evolución más tórpida y a una menor respuesta al tratamiento. El consumo de marihuana puede aumentar el riesgo de episodios depresivos en sujetos con diagnóstico de TBP establecido, y durante la intoxicación son frecuentes los síntomas maniatiformes. No se ha probado de forma convincente que el empleo de marihuana induzca a cuadros de hipomanía y manía persistentes más allá de la intoxicación, ni que el consumo de este cannabinoide incremente el riesgo de ser diagnosticado con TBP.

EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL A LA MARIHUANA SOBRE EL DESARROLLO COGNITIVO

De 2 a 5% de las mujeres gestantes emplea marihuana en algún momento del embarazo.¹³³ Se ha documentado que el uso frecuente de marihuana durante la gestación (a una razón promedio de medio cigarrillo por día) produce cambios en la expresión del receptor de dopamina D2 en la amígdala y en el núcleo accumbens en el tejido cerebral de fetos masculinos entre las 17 y 22 semanas de gestación.¹³⁴ El sistema opiáceo en desarrollo también sufre modificaciones debido a la exposición prenatal.¹³⁵

Se ha documentado que el uso frecuente de marihuana durante la gestación lleva a que el producto presente cambios en la expresión del receptor de dopamina D2.

Los datos acerca del impacto que tiene el empleo de marihuana durante el embarazo sobre el desarrollo posnatal provienen principalmente de dos investigaciones longitudinales: el estudio OPPS (Ottawa Prenatal Prospective Study), realizado en Canadá, y el MHPCD (Maternal Health Practices and Child Development).

Durante los primeros meses de vida, los productos de las madres incluidas en el estudio OPPS con exposición *in utero* a marihuana presentaron una disminución en la habituación visual, incremento en el temblor corporal, en la irritabilidad y en la respuesta de sobresalto; sin embargo, estos síntomas no fueron detectados en el MHPCD ni en otra investigación realizada en niños nacidos de madres consumidoras de marihuana en Jamaica.¹³⁶

Los resultados de ambos estudios muestran que la exposición prenatal a la marihuana tiene efectos negativos sobre el desarrollo del lenguaje y la memoria. Hacia los tres años de edad los hijos de madres que consumieron marihuana regularmente en los dos últimos trimestres presentaron limitaciones en la memoria a corto plazo y una menor capacidad de razonamiento verbal.¹³⁷ Aunque se encontró que estos dominios cognitivos sufren un deterioro por la

exposición prenatal a marihuana, los puntajes globales del coeficiente intelectual no difirieron entre el grupo de niños expuestos y no expuestos.¹³⁸ Para el sexto año de vida es posible detectar fallas en el razonamiento verbal en los menores cuya madre consumió marihuana diariamente durante el primer trimestre.¹³⁹

La exposición prenatal a la marihuana tiene un efecto negativo sobre el desarrollo del lenguaje, el razonamiento verbal y la memoria durante los primeros años de vida.

Ambos estudios coinciden en que, desde los seis años hasta la adolescencia, los sujetos con exposición *in utero* a la marihuana tienen fallas en tareas de atención e inhibición, así como datos cognitivos y conductuales de hiperactividad e impulsividad. Las fallas en la inhibición parecen extenderse hasta la adultez temprana.¹⁴⁰

Los niños y adolescentes con el antecedente de exposición prenatal a la marihuana tienen fallas en tareas de atención e inhibición, así como datos cognitivos y conductuales de hiperactividad e impulsividad.

Los niños entre seis y diez años incluidos en el MHPCD, con antecedente de exposición a la marihuana durante los dos últimos trimestres de la gestación (a razón de aproximadamente un cigarro por día), presentaron un coeficiente intelectual más bajo con respecto a los niños no expuestos.¹⁴¹ En contraste, el estudio opps refiere que los niños entre nueve y doce años expuestos prenatalmente a un promedio de 0.8 cigarros de marihuana tienen fallas en la memoria y el desarrollo del lenguaje, pero el CI no resulta afectado.¹⁴²

Hacia los 10 años estos menores tienen una mayor frecuencia de síntomas depresivos, trastornos externalizados y conductas delictivas.¹⁴³

En las evaluaciones realizadas en la adultez temprana no se detectaron cambios en el coeficiente intelectual de aquellos sujetos con exposición prenatal a la marihuana. Sin embargo, en este grupo fue posible documentar cambios en la actividad cerebral en algunas áreas de la corteza prefrontal durante la elaboración de tareas de inhibición y memoria de trabajo.¹⁴⁴

Los adultos jóvenes expuestos a la marihuana durante la gestación no presentan cambios significativos en el coeficiente intelectual, pero sí cursan con modificaciones en el metabolismo cerebral al momento de realizar ciertas tareas cognitivas.

Conclusiones

Alrededor de 2 a 5% de las mujeres embarazadas consume marihuana durante la gestación.

Para los tres años de edad, los menores hijos de mujeres con empleo regular de marihuana durante el embarazo presentan fallas en la memoria a corto plazo y en el desarrollo del lenguaje. Un estudio sugiere que, para cuando llegan a los seis y diez años de edad, los hijos de madres que emplearon diariamente marihuana durante los dos últimos trimestres del embarazo tienen un menor coeficiente intelectual.

Otras alteraciones registradas son fallas atencionales y en la inhibición, evidentes desde los seis años hasta la adolescencia, mayor frecuencia de síntomas depresivos, trastornos externalizados y conductas delictivas. En la adultez temprana la exposición prenatal a la marihuana no se ha asociado con cambios significativos en el coeficiente intelectual, pero sí con cambios en el metabolismo cerebral al momento de realizar algunas tareas cognitivas.

VI. EFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA SOBRE OTROS ÓRGANOS Y SISTEMAS

SI BIEN es cierto que la mayor parte de los efectos de la intoxicación con marihuana se debe a la acción de los cannabinoides sobre los receptores CB₁R en el sistema nervioso central, los receptores de cannabinoides se encuentran presentes en prácticamente todos los aparatos y sistemas que componen el organismo humano. Como se expondrá a continuación, la relación entre el empleo de marihuana y la presencia de una cantidad significativa de condiciones médicas ha sido motivo de estudio desde la década de los años setenta. Y mientras que para algunas enfermedades la respuesta a la pregunta de si la marihuana es un factor causal está cerca de ser contestada, en otros casos nuestro conocimiento es aún incipiente, y la evidencia disponible, controvertida.

IMPACTO DEL CONSUMO DE MARIHUANA SOBRE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Las consecuencias que tiene la inhalación de marihuana sobre el funcionamiento del sistema respiratorio responden tanto a los cambios fisiológicos provocados por la estimulación de los receptores CB₁R y CB₂R como a los efectos derivados de la exposición a los compuestos que resultan de la combustión de la marihuana.

Como se describió en el primer apartado, en sujetos sanos los compuestos agonistas de los receptores CB₁R y CB₂ producen una respuesta de broncodilatación. Sin embargo, la inhalación repetida y a largo plazo de marihuana puede vincularse con otra serie de fenómenos a nivel del aparato respiratorio.¹

Los compuestos que resultan de la combustión de la marihuana y del tabaco son parecidos. El humo de ambas sustancias contiene cloruro de vinilo, fenoles, nitrosaminas, especies reactivas de oxígenos e hidrocarburos aromáticos policíclicos, algunos de los cuales son carcinógenos o procarcinógenos. De hecho, el humo derivado de la marihuana tiene una mayor concentración de ciertos compuestos, como el benzopireno y algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos.²

Con respecto al tabaco, la inhalación de marihuana ocasiona un mayor incremento en los niveles de carboxihemoglobina y en la retención de partículas suspendidas, que se explica debido a que al fumar marihuana la inhalación es hasta 30% mayor y el aire es retenido durante un tiempo más prolongado.³

¿Los sujetos que inhalan marihuana tienen más riesgo de EPOC y otras alteraciones en la función respiratoria?

Debido al parecido en la composición del humo de tabaco y de marihuana, en las últimas dos décadas se han publicado un número considerable de estudios que han buscado establecer si la inhalación de marihuana se asocia con síntomas respiratorios y con cambios en la función ventilatoria sugestivos de obstrucción de la vía aérea, ya que éste es uno de los hallazgos más frecuentes en los fumadores crónicos de tabaco.

La inhalación de marihuana ha sido vinculada con una disminución ligera del FEV₁⁴ sólo en aquellos sujetos que reportaron consumir marihuana en el año previo a ser valorados.⁵ En estudio transversal, derivado del NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey), se reporta un resultado similar, pues entre los usuarios de marihuana (definido como inhalación de marihuana al menos 100 veces en la vida, y por lo menos una ocasión en el último mes) se encontró una mayor proporción de sujetos con una razón FEV₁/FVC < 0.7.⁶ Sin embargo, esta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa.⁷

Una investigación longitudinal con evaluaciones a los 18, 21 y 26 años no logró detectar diferencias en la función ventilatoria de aquellos sujetos con antecedente de consumo de marihuana en 900 o más ocasiones. Por otro lado, el empleo de tabaco y marihuana en forma conjunta resultó en una afección más evidente de la función respiratoria (disminución FEV₁/FVC) respecto a la encontrada en aquellos usuarios que dijeron consumir únicamente tabaco.⁸

El efecto aditivo del consumo de tabaco y marihuana ha sido replicado en otros estudios. W. C. Tan *et al.* analizaron una muestra de 878 sujetos, con una edad promedio de 40 años, encontrando que aquellos individuos que informaron fumar marihuana (exposición ≥ 50 ocasiones) y tabaco tienen un riesgo 2.74 veces mayor de presentar un índice FEV₁/FVC < 0.7 (OR = 2.74 IC 95% 1.66 a 4.52), mayor que el estimado para el grupo de individuos con empleo exclusivo de tabaco (OR = 1.66 IC 95% 1.53 a 5.51).⁹

No existe evidencia que sustente de manera confiable que la inhalación regular de marihuana ocasione enfisema o cambios ventilatorios sugestivos de obstrucción de las vías aéreas.

Por su parte, S. Aldington *et al.* refieren que respecto de los no fumadores, los individuos con un alto índice de consumo de marihuana (de cinco cigarros por año de vida) presentan una disminución significativa en la conductancia de la vía aérea, incremento en el volumen pulmonar total y una correlación negativa entre el número de cigarros de marihuana por año y el índice FEV₁/FVC. Los autores

indican que el impacto que tiene la inhalación de un cigarro de marihuana sobre el índice FEV/FVC y la conductancia pulmonar es equivalente al producido por 2.5 a 5 cigarros de tabaco.

Además de los estudios de espirometría y plestimografía, a estos sujetos se les realizó una tomografía computarizada de tórax, en la cual no se encontró evidencia de enfisema pulmonar, pero sí una menor densidad del tejido pulmonar, que indica hiperinsuflación pulmonar y obstrucción de las vías áreas grandes, hallazgo que coincide con lo registrado en otro estudio.¹⁰

Una investigación reciente, en la que se incluyó a 5 016 sujetos en un seguimiento a 20 años, tampoco logró probar que los altos índices de inhalación de marihuana (siete cigarros de marihuana años-vida o 2 500 cigarros) se asocien con datos sugestivos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, atrapamiento aéreo o enfisema. La disminución en la FEV1 se observó sólo en aquellos sujetos con un índice igual o mayor a 30 cigarros de marihuana años-vida. Sin embargo, en los usuarios intensos se confirmó un aumento en la capacidad pulmonar y otros datos indicativos de hiperinsuflación pulmonar.¹¹

Los cambios en la función ventilatoria sugestivos de obstrucción de las vías aéreas se han detectado sólo en los sujetos que han inhalado marihuana en forma muy intensa y durante periodos prolongados.

Existe poca información con respecto al impacto de la inhalación de marihuana sobre el intercambio gaseoso. En los pocos estudios realizados esta asociación ha resultado negativa.¹²

En algunos estudios, la inhalación regular de marihuana por periodos prolongados, se ha relacionado con hiperinsuflación pulmonar, sin datos de atrapamiento aéreo significativo.

Síntomas respiratorios en usuarios de marihuana

Una revisión de la literatura publicada en 2007 indica que los sujetos que inhalan marihuana de manera regular presentan con mayor frecuencia manifestaciones de las vías respiratorias.¹³

De acuerdo con los resultados de B. A. Moore *et al.*, los individuos expuestos más de 100 veces a marihuana y que refieren consumo en el último año tienen 2.69 más riesgo de cursar con bronquitis crónica (OR 2.69 IC 95% 1.47 a 4.89), tos frecuente (OR 2.0 IC 95% 1.32 a 3.0), producción de flemas (OR 1.89 IC 95% 1.35 a 2.6) y ruidos respiratorios (OR 2.98 IC 95% 2.0 a 4.3).¹⁴

Otros síntomas vinculados con la inhalación crónica de marihuana son disnea, faringitis, agravamiento de la sintomatología en sujetos asmáticos y

cambios en la voz.¹⁵

Los consumidores regulares de marihuana tienen un mayor riesgo de presentar tos, bronquitis, faringitis y ruidos respiratorios.

Conclusiones

Considerando la evidencia revisada, puede concluirse que la asociación entre el consumo intenso de marihuana y datos espirométricos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (como una disminución en el FEV1 y el índice FEV1/ FVC) no ha sido probada. Tampoco existe información que relacione la inhalación de marihuana con el desarrollo de enfisema pulmonar. Sin embargo, existen datos que sugieren que el consumo intenso de marihuana podría derivar en otros cambios pulmonares, como hiperinflación.

A diferencia de los hallazgos en los estudios que evalúan la función pulmonar, una mayor frecuencia de síntomas respiratorios como tos, disnea y bronquitis, entre los sujetos consumidores de marihuana, ha sido confirmada por diversas investigaciones.

POSIBLES CONSECUENCIAS PARA LA SALUD CARDIOVASCULAR LIGADAS AL CONSUMO DE MARIHUANA

Si consideramos el papel que los endocannabinoides tienen en la regulación de algunas funciones del sistema cardiovascular, la posibilidad de que la exposición aguda o crónica a la marihuana pueda asociarse a efectos nocivos sobre este sistema es plausible.¹⁶

Ya que los efectos de la intoxicación con marihuana o con THC sobre la función cardiovascular se exponen en el capítulo v, se ahondará en el impacto que tiene el consumo de marihuana en el desarrollo de trastornos cardiovasculares específicos.

Infarto agudo al miocardio y muerte postinfarto

El incremento en el gasto cardiaco relacionado con la intoxicación con THC puede derivar en un mayor consumo de oxígeno por el músculo cardiaco y en incremento en la concentración de carboxihemoglobina, por lo que en individuos con enfermedad coronaria previa, la inhalación de marihuana podría facilitar un episodio de isquemia del miocardio.¹⁷

En la literatura se han reportado algunos casos de infartos del miocardio en individuos aparentemente sanos y sin factores de riesgo cardiovascular en las horas siguientes al consumo de marihuana; sin embargo, la intoxicación con marihuana como un factor de riesgo para el desarrollo de un infarto al miocardio en población general no se ha comprobado de forma satisfactoria.¹⁸

En el estudio “Myocardial Infarction Onset Study” realizado en pacientes con el diagnóstico de infarto agudo al miocardio (IAM) se encontró un incremento de 4.8 veces (IC 95% 2.4-9.5) en el riesgo de padecer un IAM en los 60 minutos siguientes al consumo de marihuana. Aunque estos resultados dan información útil, los autores no especifican qué factores de riesgo adicionales fueron controlados durante el análisis.¹⁹

Recientemente se han publicado investigaciones que documentan el efecto que tiene el consumo de marihuana sobre la sobrevivencia postinfarto. Tras el seguimiento por 18 años de una cohorte de 1 935 sujetos sobrevivientes a un infarto agudo, el consumo habitual de marihuana resultó en un aparente incremento en la mortalidad, resultado que no fue estadísticamente significativo.²⁰ En otra investigación el seguimiento a 3.5 años de 1 932 sujetos con antecedente de IAM, el consumo de marihuana postinfarto una o más veces a la semana incrementó cuatro veces el riesgo de muerte (OR 4.2 IC 95% 1.2-14.3), mientras que en los sujetos con empleo de menos de una vez a la semana el riesgo no fue significativo. Debido al número de fallecimientos en el estudio no se logró determinar si el incremento en el riesgo de muerte se relaciona específicamente con eventos vasculares.²¹

El empleo regular de marihuana en sujetos con antecedente de infarto al miocardio podría ser un factor que incrementa la mortalidad postinfarto.

Ataque isquémico transitorio y evento vascular cerebral

De acuerdo con una revisión publicada en los primeros meses de 2013, existen más de 50 informes de casos de eventos vasculares cerebrales isquémicos y eventos isquémicos transitorios posiblemente vinculados a la intoxicación con Δ^9 -THC, la mayoría de los cuales se refiere a sujetos del género masculino, con una proporción de 4:1.²²

Establecer que el consumo de marihuana es el factor causal de estos eventos es complejo. Uno de los argumentos a favor es la relación temporal. En una revisión sobre el tema se logró documentar 17 casos de sujetos entre 15 y 56 años en los cuales los síntomas sugestivos del inicio del EVC se presentaron en forma inmediata al consumo de marihuana o en la hora siguiente.²³ Otro dato relevante

es la recurrencia de los síntomas en aquellos pacientes que, tras recuperarse, recayeron en el consumo de marihuana, fenómeno que fue posible documentar en cinco de los casos.

El estudio realizado por V. Wolff *et al.* incluyó a 48 sujetos menores de 45 años, admitidos en una unidad de urgencias por un evento vascular cerebral isquémico. En 13 de los pacientes, sin otros factores de riesgo, se documentó el consumo intenso de marihuana y alcohol en los días previos al evento. Los autores reportan que en el estudio de angiotomografía se presentó un patrón característico de estenosis intracraneal multifocal, localizado predominantemente en el territorio de la arteria vertebro basilar.²⁴

El único estudio transversal en población clínica que ha encontrado una asociación entre el consumo de marihuana y el desarrollo de un evento vascular cerebral es el realizado por A. N. Westover *et al.*, en el cual se analizaron 3 148 165 registros médicos provenientes de diversos hospitales de los Estados Unidos, con el objetivo de determinar si el consumo de anfetaminas, cocaína y/o marihuana constituye factor de riesgo para la aparición de un EVC. Los autores registraron un OR de 1.76 para el consumo de marihuana (IC 95% 1.5 a 2.7).²⁵

La asociación entre eventos vasculares e intoxicación con Δ^9 -THC es claramente incierta y se desconoce cuál sería el mecanismo por medio del cual esta sustancia podría llevar a isquemia cerebral. Se ha propuesto que la intoxicación con marihuana puede producir en ciertos sujetos una vasculopatía, que conduciría a un vasoespasmo de las arterias cerebrales y, posteriormente, a fallas en la oxigenación del parénquima cerebral.²⁶

Otras patologías cardiovasculares

El consumo diario de marihuana se ha relacionado con 2.2 veces más riesgo de palpitaciones.²⁷ La evidencia que vincula la inhalación de marihuana con el riesgo de que un sujeto desarrolle una arritmia proviene únicamente de estudios de casos, por lo que dicha relación es bastante incierta.²⁸ Al momento tampoco existe evidencia que asocie de manera convincente el consumo de marihuana con cambios significativos en la presión arterial.²⁹

Conclusiones

Existen datos que sugieren que, en población con enfermedad coronaria previa, el empleo de marihuana podría derivar en nuevos eventos cardiacos. Esta posibilidad tendrá que ser confirmada por un mayor número de estudios orientados específicamente a poblaciones vulnerables. Aún no hay suficiente evidencia que respalde la relación entre el consumo intenso de marihuana y los

eventos vasculares transitorios, y tampoco existen datos que relacionen el empleo de marihuana con otras condiciones cardiovasculares.

CAMBIOS EN LA FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNE VINCULADOS CON EL CONSUMO DE MARIHUANA

A principios de los años setenta se publicaron los resultados de los primeros experimentos *in vivo* e *in vitro* que demostraron las propiedades inmunomoduladoras del Δ^9 -THC, y posteriormente el descubrimiento del sistema endocannabinoide permitió entender algunos de los mecanismos a través de los cuales el Δ^9 -THC y otros cannabinoides ejercen sus acciones inmunomoduladoras.

Los efectos del Δ^9 -THC y otros cannabinoides sobre las células del sistema inmune son numerosos, lo cual explica por qué todas las estirpes de este sistema expresan receptores CB₂R en su superficie.

Gran parte de la evidencia que permite suponer vínculos entre el consumo de marihuana y el desarrollo de alteraciones en la función del sistema inmune proviene de estudios básicos, en los cuales se evalúan los efectos del Δ^9 -THC y otros cannabinoides; sin embargo, cabe recordar que, como se explica en la introducción de este capítulo, las dosis de Δ^9 -THC comúnmente empleadas por un consumidor de marihuana resultan menores a las necesarias para inducir un cambio en la función de las células inmunes en los modelos experimentales (ya sean *in vivo* o *in vitro*), por lo que los resultados derivados de este tipo de investigaciones, si bien dan un referente útil acerca de los posibles efectos del consumo de marihuana sobre el sistema inmune, no pueden extrapolarse en forma totalmente confiable al ser humano.

Acciones del Δ^9 -THC y el cannabidiol sobre el sistema inmune

Tanto el Δ^9 -THC como el cannabidiol pueden modificar la respuesta inflamatoria. En los modelos *in vitro*, concentraciones muy altas de Δ^9 -THC (equivalentes a dosis de 80 mg/kg) pueden inhibir los fagocitos murinos, modificando de esta forma una de las fases iniciales de la respuesta inflamatoria.³⁰ Por su parte, el cannabidiol logra disminuir la expresión de moléculas de adhesión vascular y, por lo tanto, la migración de leucocitos.³¹

Ambos compuestos reducen la producción de NO (óxido nítrico), IL-6 y prostaglandinas 2 por parte de los macrófagos cuando estas células se exponen a un antígeno.³² El Δ^9 -THC tiene la capacidad de atenuar la producción de IL-8 y MIP α (proteína inflamatoria de los macrófagos α) por parte de las células NK, mientras que el cannabidiol disminuye la liberación de IL-1 y TNF- α en las células

polimorfonucleares.³³

El Δ^9 -THC, al igual que otros agonistas del CB₁R, tiene una acción bifásica sobre los cultivos de linfocitos humanos. A concentraciones bajas disminuye la liberación de citocinas proinflamatorias (como el TNF- α , IL-6, IL-8, IFN γ , IL-8), y al incrementar la molaridad de este cannabinoide la síntesis de las citocinas aumenta.³⁴ Este efecto bifásico podría explicar por qué tras producir una falla en la respuesta del sistema inmune celular, la administración del Δ^9 -THC puede acelerar el desarrollo de un choque séptico, debido a una mayor movilización de las citocinas proinflamatorias.³⁵

El potencial antiinflamatorio de los cannabinoides a nivel del sistema nervioso central ha generado una vasta investigación en esa área y en la búsqueda de posibles aplicaciones clínicas. Los agonistas CB₁R, incluyendo al Δ^9 -THC, atenúan la liberación de NO y TNF- α por parte de la microglia, y el cannabidiol logra disminuir la apoptosis de los oligodendrocitos inducida por los mediadores inflamatorios.³⁶

El Δ^9 -THC también ejerce efectos sobre la proliferación celular. Mientras que a concentraciones bajas puede incrementar la replicación linfocitaria, a dosis mayores (40 mg/kg *in vivo* o concentraciones de 10 μ molar *in vitro*) limita la replicación de los linfocitos T humanos e inhibe la actividad de las células nk.³⁷

Los modelos *in vitro* muestran que el Δ^9 -THC y el cannabidiol tienen la propiedad de alterar el equilibrio que existe entre la respuesta inmune celular y la respuesta inmune humoral, ya que inhiben la producción del IFN γ , IL-2 y otras citocinas que median la inmunidad celular (TH₁) e incrementan los niveles de las citocinas TH₂ (asociadas a la respuesta humoral). Este cambio en el balance TH₁/TH₂ depende principalmente de la activación del CB₂R.³⁸

Los estudios *in vitro* muestran que Δ^9 -THC y cannabidiol son compuestos que actúan como inmunomoduladores.

Acorde con el efecto *in vitro* que tiene el Δ^9 -THC sobre la producción de citocinas TH₁, los experimentos *in vivo* muestran que este cannabinoide altera la respuesta inmune celular. En uno de estos modelos se administró a un grupo de roedores de 4 a 8 mg/kg de Δ^9 -THC o placebo, y después fueron inoculados con una dosis de *Legionella pneumophila*, una bacteria intracelular. Posteriormente los animales recibieron una carga letal de la misma bacteria. Mientras que en los roedores del grupo control fue evidente el incremento en los niveles IFN- γ y la activación de la respuesta inmune celular, una importante proporción de los ratones tratados con Δ^9 -THC murió debido a la infección.³⁹

El que el Δ^9 -THC inhiba la producción de citocinas TH₁ e incrementa la

liberación de mediadores TH₂ no implica que la producción de anticuerpos sea más eficiente. A dosis de menos de 5 mg/kg este cannabinoide suprime la liberación de anticuerpos. Se piensa que esto no se debe únicamente a un efecto sobre los linfocitos B. El Δ^9 -THC aminora la función de los linfocitos T y de los macrófagos, afectando la presentación de antígenos a los linfocitos CD4 y la función de estas células, pasos necesarios para que se dé la síntesis y liberación de los anticuerpos.⁴⁰

Gran parte de la evidencia que permite suponer un vínculo entre el consumo de marihuana y el desarrollo de alteraciones en la función del sistema inmune proviene de estudios básicos.

Estudios que evalúan la función inmune en usuarios de marihuana

La mayor parte de las investigaciones que han evaluado la respuesta inmune de los consumidores de marihuana en usuarios crónicos de marihuana fue realizada en la década de los años setenta, y se ha planteado que los resultados arrojados por estos estudios no son muy confiables, debido al poco control de variables confusoras y a que, en general, el procesamiento que se sigue para realizar los ensayos *in vitro* (que involucra la centrifugación y lavado de las células) ocasiona la remoción del Δ^9 -THC y otros cannabinoides.

Entre las investigaciones que refieren un cambio en la función leucocitaria asociada al consumo de marihuana, se encuentra el estudio de B. H. Petersen *et al.*, en el cual se comparó a 12 usuarios crónicos de marihuana con 12 sujetos de control, encontrando en los fumadores de marihuana una proporción baja de linfocitos T, una respuesta menos efectiva a la estimulación con fitohemaglutinina y una menor respuesta fagocítica de los polimorfonucleares.⁴¹ También se ha documentado una menor proliferación linfocitaria en sujetos fumadores de marihuana.⁴²

En un estudio longitudinal se dio seguimiento a 12 sujetos con consumo intenso de marihuana que permanecieron por más de dos meses en abstinencia en un medio controlado. Al inicio se encontró en los consumidores una cantidad significativamente menor de linfocitos B y T respecto al conteo realizado en un grupo de control. Sin embargo, esta diferencia desapareció a lo largo del seguimiento.⁴³ Otras investigaciones en sujetos con consumo intenso de marihuana no han logrado documentar cambios en la función ni en la proliferación linfocitaria.⁴⁴

En años más recientes, R. Pacifici *et al.* compararon a 13 consumidores ocasionales de marihuana (una vez al mes o menos), 16 consumidores

frecuentes (consumo semanal o diario) y 32 controles. Un acierto importante de este estudio es que se controlaron diversas variables confusoras. Comparados con los controles, en los usuarios regulares los niveles de IL2 fueron menores, y las concentraciones de IL10 y TGF β 1 más elevadas. La respuesta linfocitaria a antígenos también fue menor en los usuarios regulares. Además, los autores encontraron una correlación negativa entre la intensidad de consumo de marihuana y los niveles de IL2, así como un menor conteo de célula de linfocitos CD4 y NK en los sujetos con mayor exposición a la marihuana a lo largo de la vida.⁴⁵

El consumo de marihuana (tres a 32 cigarros-año, cuatro a 30 cigarros por semana) también se ha relacionado con un incremento en la expresión ARNm de los receptores CB $_1$ R y CB $_2$ R, aunque no se ha establecido si estas modificaciones tienen alguna consecuencia significativa sobre el funcionamiento del sistema inmune.⁴⁶

Los estudios clínicos que buscan relacionar el consumo intenso de marihuana con alteraciones en la respuesta inmune han dado resultados contradictorios.

Existe el antecedente de un par de investigaciones en las cuales se asoció el consumo de marihuana con una mayor probabilidad de que los sujetos con VIH presenten manifestaciones de sida; sin embargo, ambos estudios tienen fallas metodológicas importantes, pues no se controlaron variables confusoras, como el apego al tratamiento antirretroviral o el empleo de otras sustancias ilícitas.⁴⁷

El único estudio prospectivo en la materia no logra probar una asociación entre empleo de marihuana y progresión de sida.⁴⁸ De igual forma, en una revisión reciente, que incluyó ocho ensayos clínicos en los que se evaluó el tratamiento con dronabinol o marihuana para el control de algunos síntomas en pacientes con VIH+, no se identificaron síntomas sugestivos de cambios en la función inmunitaria asociados a la administración de los cannabinoides.⁴⁹

Conclusiones

En los modelos *in vivo* e *in vitro* se ha demostrado que Δ^9 -THC y cannabidiol actúan como inmunomoduladores. En términos generales, estos cannabinoides disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias, la función de macrófagos, la replicación linfocitaria y la migración de los neutrófilos. También incrementan la liberación de IL4 y otras interleucinas asociadas a la respuesta inmune humoral, y disminuyen la síntesis de las interleucinas IFN- γ , IL2 y otros mediadores de la inmunidad celular.

A pesar de que en los modelos *in vitro* se han probado los efectos del Δ^9 -THC

y cannabidiol sobre la síntesis de interleucinas y en el funcionamiento de las linfocitos y otras células del sistema inmune, los estudios que buscan establecer el impacto que tiene el consumo regular de marihuana sobre la función inmune son inconsistentes. Si bien existen informes positivos, otras investigaciones no han logrado documentar alteraciones en la función de las células inmunes de los usuarios intensos de marihuana.

La hipótesis de que el consumo de Δ^9 -THC podría facilitar la progresión de algunas infecciones oportunistas en los pacientes con sida, derivada de la alteración de la respuesta inmune celular en los estudios básicos, tampoco puede sustentarse con la evidencia actual.

ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN DEL SISTEMA REPRODUCTOR Y CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL

A partir de los primeros hallazgos que relacionaron el consumo de marihuana con cambios en la función del sistema reproductor masculino, se han desarrollado a lo largo de décadas muchas líneas de investigación, gracias a lo cual hoy se entiende un poco mejor el papel relevante que desempeña el sistema endocannabinoide en la fisiología de los sistemas reproductores masculino y femenino. Sin embargo, el verdadero impacto del consumo de marihuana sobre estos sistemas continúa siendo motivo de debate.⁵⁰

Efectos sobre el aparato reproductor masculino

En modelos animales, la administración de Δ^9 -THC se ha asociado con un menor peso y tamaño de las vesículas seminales y de la próstata, así como con alteraciones en la espermatogénesis. Se cree que estos cambios se deben a que la estimulación del receptor CB₁R disminuye los niveles de la hormona liberadora de gonadotropinas y, en consecuencia, la liberación de la hormona folículo estimulante y la hormona leutinizante, conduciendo así a una menor síntesis de testosterona por parte de las células de Leydig.⁵¹ Los cambios en los niveles hormonales se presentan ligados a la intoxicación, y con la exposición prolongada a este cannabinoide los niveles de testosterona y LH tienden a volver a la normalidad, por lo que se cree que parte de estos cambios se deben a un efecto directo del THC sobre el tejido testicular.⁵²

En las décadas de los años setenta y ochenta se realizaron estudios clínicos que buscaron determinar el efecto del consumo de marihuana sobre las hormonas masculinas. En una de estas investigaciones se encontró una disminución en los niveles de testosterona en los usuarios crónicos de marihuana (cuatro cigarros a la semana por seis meses).⁵³ Los datos derivados

de un experimento que consistió en la administración de un cigarro de marihuana con 2.8% de THC a cuatro usuarios crónicos de marihuana indican que la inhalación de marihuana produce un descenso significativo en los niveles de la hormona leutinizante y una menor concentración de hormona folículo estimulante,⁵⁰ B. Park *et al.*, “Cannabis, Cannabinoids and Reproduction”, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70 (2): 189-197, 2004. H. Wang *et al.*, “Jekyll and Hyde: Two Faces of Cannabinoid Signaling in Male and Female Fertility”, *Endocrine Reviews*, 27 (5): 427-448, 2006. testosterona y testosterona libre, aunque el descenso registrado en estas últimas hormonas no alcanzó a ser significativo.⁵⁴

Mientras que la disminución en los niveles de LH durante la intoxicación con marihuana es un hallazgo que se ha replicado, no se ha logrado probar que el consumo crónico e intenso de marihuana tenga impacto sobre los niveles de testosterona.⁵⁵

El experimento conducido por J. H. Mendelson *et al.* consistió en la determinación de testosterona en 27 individuos con un consumo de 16 a 28 cigarros al mes durante los últimos seis meses. Los sujetos permanecieron en un medio controlado por un periodo de veintiún días, durante los cuales se les permitió la inhalación libre de marihuana y se realizó la medición de esta hormona de forma repetida. No se encontró un efecto agudo de la marihuana sobre los niveles de testosterona y éstos no se modificaron en forma significativa a lo largo del seguimiento.⁵⁶

La hormona leutinizante y, en menor medida, la testosterona pueden disminuir después del empleo de marihuana, pero con el consumo crónico se desarrolla tolerancia a este efecto.

Un estudio posterior confirmó este resultado, además de indicar que en usuarios crónicos los niveles de HL se encuentran en un rango normal.⁵⁷ Aparentemente, la exposición a la marihuana puede conducir en algunos usuarios a una disminución aguda de los niveles de la HFE, HL y testosterona, efecto al cual los usuarios intensos desarrollan tolerancia.

Se ha observado que la administración de THC puede ocasionar una disminución en la cuenta espermática (efecto documentado en diversos animales, incluyendo primates), y existen reportes que relacionan el empleo muy intenso de marihuana con la presencia de oligoespermia.⁵⁸

En los modelos animales, la exposición a THC se ha vinculado con oligoespermia, y existen algunos informes de caso que refieren la presencia de oligoespermia en sujetos con un consumo muy intenso de marihuana.

En diversos experimentos *in vitro* se ha demostrado que la unión de THC a los CB₁R de los espermatozoides humanos ocasiona una alteración en el proceso de respiración celular, así como una disminución en la dosis dependiente de la reacción acrosómica y de la motilidad espermática, mecanismos que —se piensa— podrían explicar por qué se ha encontrado una baja cuenta espermática en algunos de los consumidores crónicos de marihuana, ya que los niveles de testosterona tienden a encontrarse en niveles adecuados.⁵⁹

Los estudios *in vitro* muestran que la unión del THC a los receptores CB₁R de los espermatozoides ocasiona una disminución en la motilidad espermática.

Existe muy poca información acerca del impacto del consumo de marihuana sobre la conducta y la función sexual masculina. En roedores macho se ha encontrado que el THC conduce a una disminución en las conductas copulatorias.⁶⁰ En el apartado “Conductas sexuales de riesgo”, que se desarrollará más adelante, se exponen algunos datos referentes al vínculo que existe entre el consumo de marihuana y el interés sexual.

Al momento no se han publicado estudios clínicos o poblacionales que demuestren que el consumo de marihuana puede disminuir en forma significativa la fertilidad masculina.

Efectos sobre el aparato reproductor femenino

Las investigaciones en roedores sugieren que el THC disminuye los niveles circulantes de hormona leutinizante y la producción de esteroides gonadales, y que la administración de este cannabinoide también puede inhibir la ovulación.⁶¹

La información más útil y valiosa para la comprensión del efecto que tiene la exposición crónica a THC sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal en las mujeres proviene de los experimentos en monos rhesus hembra, conducidos por C. G. Simith *et al.* a finales de la década de los años setenta, debido a que esta especie tiene ciclos menstruales y mecanismos de retroalimentación positiva y negativa entre las hormonas gonadales y las hormonas hipotálamo-hipofisiarias idénticos a los del ser humano.

En uno de estos experimentos, se administró a monos rhesus hembra ovariectomizadas volos intravenosos de THC (dosis de 0.6 a 5 mg/kg peso), lo cual se siguió de una disminución de 50 a 80% de los niveles circulantes de hormona leutinizante y un decremento en los niveles de hormona folículo estimulante, efecto que persistió de 12 a 24 horas.⁶² A diferencia del efecto producido por el

THC, el tratamiento con cannabinal y cannabidiol no produjo un cambio significativo en los niveles de HL y HFS.⁶³

La administración de THC también se asoció con una disminución leve en los niveles de prolactina, efecto que se observa tanto en mono rhesus macho como hembra, lo cual puede atribuirse a que este cannabinoide altera la transmisión dopaminérgica a nivel de los receptores CB₁R.⁶⁴ Se ha observado que la disminución inicial en los niveles de esta hormona en ocasiones se sigue de un incremento al suspender el consumo de THC, lo cual podría ser el motivo de las inconsistencias en los resultados de algunos de los estudios.⁶⁵

En otra fase de estos experimentos se documentó que la exposición a THC (2.5 mg/kg, equivalente a 2 a 5 cigarros) durante los primeros días del ciclo menstrual logró inhibir el incremento fisiológicamente normal de los niveles de estrógeno y LH, así como la ovulación. Una vez suspendida la administración de THC, los niveles hormonales y la ovulación se restablecieron en el curso de los siguientes 55 a 145 días. Estos datos son de gran relevancia, pues indican que el empleo agudo de dosis elevadas de THC puede inducir cambios en los ciclos ovulatorios, que persisten meses después de suspendido el consumo.⁶⁶

En los monos rhesus hembra la exposición a dosis altas de THC, equivalente a dos cigarros al día, puede inhibir la ovulación.

Acorde con lo que ocurre con los niveles de LH y testosterona en los hombres con consumo crónico de marihuana, la exposición continua de los primates a THC, durante un periodo de dos a cuatro meses, derivó en tolerancia a los efectos descritos sobre la ovulación y los niveles hormonales.⁶⁷

Los ciclos anovulatorios inducidos por dosis altas de THC pueden persistir varios meses después de ser suspendida la administración de este cannabinoide; sin embargo, cuando la exposición es crónica los primates desarrollan tolerancia a este efecto y la ovulación se normaliza.

En el único estudio clínico que se ha realizado en mujeres, se comparó a usuarias regulares de marihuana (cuatro cigarros a la semana en los seis meses previos) con un grupo de control, realizando determinaciones de los niveles de estradiol, HL, HFE, testosterona y prolactina durante casi todos los días de dos ciclos menstruales. El consumo de marihuana se relacionó con ciclos menstruales más cortos y con una menor duración de la fase lútea, así como con niveles más bajos de prolactina y concentraciones mayores de testosterona. Considerando las mediciones hormonales, no se encontró evidencia de ciclos anovulatorios entre las consumidoras de marihuana.⁶⁸

A diferencia del impacto negativo que el THC ejerce sobre los roedores macho, en el caso de las hembras este cannabinoide es un facilitador en las conductas de apareamiento, posiblemente debido a la interacción que existe entre el sistema endocannabinoide, el sistema dopaminérgico y los receptores de progesterona.⁶⁹

Efectos sobre la fertilidad

A pesar de que los usuarios crónicos de marihuana desarrollan tolerancia a algunas de las alteraciones que este cannabinoide produce sobre la fisiología del aparato reproductor femenino y masculino, hay datos que indican que al menos en algunos sujetos el empleo de marihuana sí afecta la espermatogénesis y la ovulación, y tal como se expuso en el primer apartado de este texto, el sistema endocannabinoide participa en los eventos que permiten la fecundación del óvulo, la implantación del citoto y la continuidad del embarazo.⁷⁰ Lo anterior hace suponer que el uso de marihuana se podría asociar con una disminución en la fertilidad.

Un análisis que incluyó a 2 849 mujeres atendidas en clínicas de ginecología no encontró una relación entre el consumo o la exposición pasiva a humo de marihuana y el riesgo de aborto espontáneo.⁷¹ Los resultados de este estudio coinciden con los hallazgos reportados por M. R. Joesoef *et al.*, quienes no encontraron un vínculo entre el empleo de marihuana y un aumento en el tiempo requerido para la concepción ni con una mayor frecuencia de abortos espontáneos.⁷²

Sin embargo, en una investigación realizada en mujeres con problemas de fertilidad, se informa que el empleo ocasional de marihuana incrementa 1.7 veces el riesgo de cursar con infertilidad (OR 1.7 IC 95% 1.0 a 3.0), alteración que no se encontró en las consumidoras regulares, lo cual coincide con los datos provenientes de modelos animales, que indican que tras un periodo de uso intenso, los ciclos ovulatorios tienden a normalizarse.⁷³

Actualmente no existe evidencia suficiente para concluir que el consumo de marihuana altera la fertilidad femenina, pero se piensa que debido a que las consumidoras regulares desarrollan tolerancia, son las usuarias ocasionales las que podrían verse más afectadas.

Otra fuente de información referente a los efectos de marihuana sobre la fertilidad proviene de las parejas que se someten a técnicas de fertilización *in vitro*. La obtención de oocitos después de la estimulación hormonal es 25 a 30% menor en mujeres con antecedente de consumo de marihuana en 90 o más ocasiones. Además, el consumo de marihuana durante el año previo, en cualquiera de los miembros de la pareja, se vinculó con una disminución en el

número de oocitos fertilizados exitosamente.⁷⁴ No se han publicado nuevas investigaciones que confirmen estos hallazgos.

Efectos durante el embarazo

Se estima que de 2.6 a 5% de las mujeres gestantes consume marihuana en algún momento del embarazo.⁷⁵

Se estima que de 2.6 a 5% de las mujeres embarazadas consume marihuana en algún momento de la gestación.

Como lo demuestra el estudio de Gelder *et al.*, que incluyó un total de 10 241 casos y 4 967 controles, el empleo periconcepcional de marihuana no se asoció con ninguna malformación, aunque se detectó un incremento no significativo en el riesgo de anencefalia (OR 1.7, IC 95% 0.9 a 3.4).⁷⁶

Aunque la información derivada del estudio de la infancia The Baltimore Washington 1981-1989 indica que el consumo paterno de marihuana representa un antecedente y un factor de riesgo para que el producto presente transposición de los grandes vasos, no se han publicado nuevas investigaciones que confirmen esta asociación.⁷⁷

El empleo periconcepcional de marihuana no se ha asociado de forma consistente y significativa con un mayor riesgo de malformaciones en el producto.

A diferencia de las malformaciones, el consumo de marihuana durante la gestación sí se ha relacionado consistentemente con un mayor riesgo de bajo peso al nacimiento.⁷⁸ Un metaanálisis publicado en 1997, que incluyó a 32 489 mujeres, concluye que los hijos nacidos de madres con consumo intenso de marihuana (cuatro cigarros por semana) pesan entre 52 a 209 gramos menos que los productos no expuestos, además de que la restricción en el crecimiento del feto es mayor conforme se prolonga el empleo de marihuana.⁷⁹

El consumo de marihuana durante la gestación aumenta la probabilidad de que el recién nacido tenga bajo peso al nacimiento.

Otros desenlaces asociados con el uso de marihuana pero que se han registrado con menor frecuencia, o bien que no han sido consistentes, son disminución de la circunferencia craneoencefálica, incremento en el riesgo de

parto pretérmino e ingreso a la unidad de cuidados intensivos.⁸⁰ Un punto importante por considerar es que probablemente un porcentaje de las madres niega el consumo de marihuana durante el embarazo, lo cual podría ser un motivo de inconsistencias en los resultados.

Es interesante que, en un estudio, el consumo de marihuana en el periodo preconcepcional por parte de las madres sometidas a técnicas de fertilización *in vitro* también se relacionara con cambios en el peso del producto. El empleo de marihuana en 10 o más ocasiones por parte de la madre, o en 90 o más ocasiones en el caso del padre, resultó en un menor peso al nacimiento; no se han publicado otros estudios que confirmen o nieguen dicho hallazgo.⁸¹

Con excepción de las consecuencias que tiene la exposición prenatal sobre el desarrollo del sistema nervioso central, tema que ya fue abordado en el capítulo V, otros efectos sólo se han presentado en modelos animales o bien no han sido replicados.⁸²

Conclusiones

En los hombres, la administración de marihuana o THC se sigue de una disminución en los niveles de HL; sin embargo, en los consumidores crónicos de marihuana el nivel de esta hormona y las concentraciones de testosterona son normales, posiblemente debido a que desarrollan tolerancia a los efectos del THC sobre el eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal. Existen informes de casos que indican que los consumidores de grandes cantidades de marihuana pueden presentar oligoespermia, efecto que puede asociarse con los efectos que el THC ejerce sobre la motilidad y sobrevivencia espermática. En el caso de las mujeres, la información de mayor relevancia proviene de una serie de experimentos realizados en monos rhesus hembra, que muestran que la administración de dosis elevadas de THC modifica los niveles de hormona leutinizante y foliculo estimulante, e inhibe la ovulación. Una vez suspendido el consumo, los ciclos anovulatorios pueden persistir por algunos meses, y en el caso del consumo intenso sostenido se presenta tolerancia a los efectos del THC sobre la ovulación. A pesar de que la evidencia básica y los informes de casos indican estos efectos, en la actualidad no hay datos que den cuenta del verdadero impacto que el consumo de marihuana tiene sobre la fertilidad masculina y femenina.

El empleo de marihuana durante el embarazo se ha relacionado con un menor peso del producto al nacimiento, efecto que es más marcado conforme se incrementa la exposición prenatal. Más allá de los efectos sobre el desarrollo del sistema nervioso, la relación entre la exposición prenatal a la marihuana y las consecuencias sobre la salud en etapas posteriores de la vida no ha sido probada.

EFFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y EL BALANCE ENERGÉTICO

La propiedad orexigénica de la marihuana es bien conocida y es prueba del importante papel que los cannabinoides desempeñan en la regulación del apetito y del balance energético.⁸³

Los primeros experimentos mostraron en distintas especies de animales que el Δ^9 -THC en dosis de menos de 10 mg/kg, incrementa la ingesta de alimento, mientras que a dosis mayores el consumo de alimentos disminuye, debido al efecto sedante de este cannabinoide.⁸⁴

En los humanos, el efecto orexigénico de la marihuana aparece durante las primeras tres horas después de su consumo. I. Greenberg *et al.* documentaron (a través de un experimento prospectivo en un medio controlado) que el empleo de esta sustancia puede producir un aumento en la ingesta calórica y en el peso corporal. Los sujetos que consumieron marihuana aumentaron 2.3 kg durante las tres semanas que duró el seguimiento. La ingesta calórica fue mayor durante los primeros diez días y luego se estabilizó, a pesar de lo cual el aumento ponderal continuó, lo cual sugiere que la marihuana podría llevar a un incremento a través de mecanismos que no se relacionan de manera directa con el consumo calórico.⁸⁵

En el estudio poblacional CARDIA, de diseño prospectivo, se indica que los consumidores de marihuana tienen una ingesta calórica promedio mayor, pero no un incremento significativo en el índice de masa corporal.⁸⁶ Una de las características relevantes en el patrón del consumo calórico ocasionado por la marihuana es la preferencia por los alimentos dulces, posiblemente debido al refuerzo que los cannabinoides ejercen sobre las conductas hedónicas.⁸⁷

La marihuana incrementa el apetito y característicamente favorece la ingesta de alimentos dulces.

En concordancia con estos resultados, los agonistas del receptor CB₁R, incluyendo los endocannabinoides y los cannabinoides sintéticos, ocasionan un aumento en la ingesta de alimentos, mientras que el tratamiento con rimonabant (un antagonista del receptor) conduce a un decremento en la ingesta calórica, y en pacientes obesos no diabéticos puede conducir a pérdida ponderal.⁸⁸

Algunas investigaciones *in vitro* e *in vivo* han vinculado la activación del receptor CB₁R (por diversos tipo de cannabinoides, incluyendo el Δ^9 -THC) con alteraciones metabólicas y celulares, como el desarrollo de resistencia a la insulina, muerte de las células B pancreáticas y esteatosis hepática.⁸⁹

Considerando esta evidencia y el incremento ponderal ocasionado por el Δ^9 -

THC, no resultaría sorpresivo que los consumidores de marihuana presentasen fallas en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, pero debe tomarse en cuenta que el papel que el sistema endocannabinoide tiene en la regulación del balance energético, y su interacción con las vías de señalización que permiten la liberación y acción de la insulina, es sumamente complejo y aún poco entendido.

En un par de investigaciones publicadas hace más de tres décadas, se evaluó de forma experimental el efecto de la administración de Δ^9 -THC sobre los niveles de glucosa. Mientras que uno de los informes niega la presencia de alteraciones en la glucosa sérica, en el otro experimento se encontraron datos de resistencia a la insulina en los sujetos que recibieron el cannabinoide.⁹⁰

R. Muniyappa *et al.* compararon un grupo de 30 sujetos con empleo prolongado e intenso de marihuana (12 años, todos los días) con un grupo de control. El consumo de marihuana se asoció con un mayor porcentaje de grasa visceral y menores niveles de HDL, pero no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de grasa corporal, los niveles séricos de triglicéridos y colesterol, glucosa en ayuno, secreción de insulina y diversos indicadores de sensibilidad a la insulina en músculo y tejido hepático.⁹¹

Un hallazgo interesante de esta investigación es que en el grupo de consumidores, el índice de resistencia a la insulina fue mayor únicamente para el tejido adiposo, pero en el caso del tejido hepático y muscular no hubo diferencia entre los grupos.⁹² Un patrón característico en la expresión y actividad del CB₁R en el tejido hepático, muscular y en los adipositos viscerales podría explicar estas diferencias.

Si bien algunos estudios básicos y clínicos indican que el empleo de marihuana puede influir negativamente en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, otras investigaciones básicas y en seres humanos no han logrado comprobar que el consumo de marihuana se asocie con el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hiperlipidemia o con otros componentes del síndrome metabólico.

De hecho, algunos de los datos obtenidos que se resumen a continuación indican que ciertas propiedades bioquímicas y farmacológicas de los cannabinoides pueden ejercer efectos benéficos sobre el metabolismo de la glucosa.

Algunos estudios clínicos refieren que el consumo de marihuana puede derivar en un incremento en la grasa visceral y en la resistencia a la insulina; sin embargo, los hallazgos más recientes indican un efecto contrario.

Mientras que resultados del estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adult*) sugiere que el consumo de marihuana no guarda una relación directa con los niveles séricos de glucosa y triglicéridos,⁹³ en el

reciente análisis de 10 896 sujetos incluidos en el NAHES III (National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994), el consumo de marihuana (pasado o actual) se asoció con un menor índice de masa corporal y un menor riesgo de recibir el diagnóstico de diabetes mellitus (OR 0.36, IC 95% 0.24 a 0.55). El porcentaje de sujetos con niveles elevados de proteína C reactiva fue mayor entre el grupo de no usuarios (18.9%), comparado con el porcentaje encontrado entre los sujetos con antecedente de consumo (12.7%), consumo actual leve (15.8%) y consumo actual intenso (9.2 por ciento).⁹⁴

Posteriormente, E. A. Penner *et al.* analizaron una muestra de 4 657 sujetos, confirmando que el empleo de marihuana pudiese tener un impacto benéfico sobre el metabolismo de la glucosa, ya que la circunferencia abdominal y los niveles de insulina en ayuno y el HOMA-IR (que es un indicador de resistencia a la insulina) fueron significativamente menores en los consumidores activos.⁹⁵

Existen algunos mecanismos que podrían explicar esta mejora en el metabolismo de la glucosa, entre ellos que tanto el cannabidiol como el Δ^9 -THC disminuyen los niveles de FNT α , citocina proinflamatoria que modifica las vías de señalización activadas por la insulina y la expresión del GLUT4 (transportador de glucosa 4), provocando en los adipocitos una mejor respuesta a la acción de la insulina.⁹⁶

El Δ^9 -THC también incrementa la expresión genética de los genes IRS-1 (sustrato del receptor a la insulina 1), IRS-2 (sustrato del receptor a la insulina 2) y GLUT4, además de potenciar la actividad de la lipooxigenasa y acelerar el metabolismo del ácido araquidónico, provocando una mayor síntesis de insulina por parte de los islotes pancreáticos.

Los resultados de dos estudios poblacionales sugieren que el consumo de marihuana puede tener un impacto favorable sobre el metabolismo de la glucosa, disminuyendo el riesgo de DM2.

Conclusiones

La marihuana tiene un efecto orexigénico, y su consumo se ha relacionado con un incremento en la ingesta calórica. Mientras investigaciones experimentales y un estudio de casos y controles indican que el consumo de marihuana deriva en incremento ponderal y ocasiona un aumento en el porcentaje de grasa visceral, grandes investigaciones poblacionales sugieren que el empleo de marihuana pudiese tener un impacto benéfico sobre el metabolismo de la glucosa, lo cual pone de manifiesto el importante papel del sistema endocannabinoide en la regulación del balance energético del organismo, y evidencia que nuestra comprensión acerca de los mecanismos subyacentes es aún muy escasa.

El alquitrán derivado de la combustión de la marihuana contiene algunos cancerígenos y procancerígenos, por lo que podría suponerse que la inhalación crónica de marihuana derivase en el desarrollo de neoplasias similares a las asociadas con el tabaquismo crónico.⁹⁷

Sin embargo, el efecto del THC y otros cannabinoides a nivel del sistema inmune y sobre los procesos de diferenciación y crecimiento celular hacen que la relación entre el consumo de marihuana y el desarrollo de cáncer sea mucho más compleja. Aunque algunos estudios indican que el THC podría actuar como un agente procancerígeno debido a la inhibición de la inmunidad celular, otras investigaciones han mostrado que los cannabinoides tienen la propiedad de ejercer efectos antiproliferativos en algunas líneas de células neoplásicas.⁹⁸

Esta suma de efectos, algunos aparentemente contrarios entre sí, puede explicar por qué no se ha logrado establecer en forma satisfactoria una relación entre el consumo crónico de marihuana y ciertas neoplasias clásicamente vinculadas al tabaco, como el cáncer de pulmón, mientras que han surgido datos que sugieren que podría ser un factor de riesgo para otros tipos de cáncer.

Cáncer de pulmón

La evidencia que vincula el cáncer de pulmón con la inhalación de marihuana proviene de estudios que han explorado cambios morfológicos en las células del aparato respiratorio de los fumadores de marihuana, y de aquellas investigaciones clínicas que buscan establecer una relación entre el empleo de marihuana y el diagnóstico de cáncer de pulmón.

En el esputo de fumadores habituales de marihuana (un cigarro casi todos los días por dos años), se han detectado células epiteliales metaplásicas y otras anomalías morfológicas, así como mayor frecuencia de macrófagos, macrófagos pigmentados y células columnares.⁹⁹

Hay datos que sugieren que la actividad tumoricida de los macrófagos alveolares de los sujetos con un consumo de cinco cigarros o más a la semana por cinco años se encuentra disminuida.¹⁰⁰

Se han elaborado pocos estudios clínicos que analicen las biopsias de epitelio bronquial. Comparadas con las biopsias de un grupo de control en el tejido bronquial de individuos monoconsumidores de marihuana (a razón de 10 o más cigarros a la semana por cinco años), se encontró una mayor frecuencia de metaplasia escamosa, desorganización celular, núcleos atípicos y una expresión anormal de factores de crecimiento.¹⁰¹ Otros estudios refieren que el daño celular producido por el tabaco y la marihuana son aditivos.¹⁰²

En el esputo y en las biopsias bronquiales de fumadores habituales de marihuana —un cigarro casi todos los días por más de dos a cinco años— se han detectado células epiteliales metaplásicas y otras anomalías.

Las investigaciones relevantes que exploran la asociación entre cáncer de pulmón y consumo de marihuana han empleado como metodología casos y controles, y los resultados obtenidos no han sido consistentes. Hace falta información derivada de estudios prospectivos que logren documentar si la inhalación de marihuana es realmente un factor de riesgo.

Entre los artículos publicados que refieren una asociación positiva entre el consumo de marihuana y el riesgo de cáncer pulmonar se encuentra un informe de casos¹⁰³ y cuatro estudios de casos y controles. Uno de ellos incluyó a 353 sujetos con una edad promedio de 60 años. En el informe no se especifica cuál es el parámetro empleado para definir la exposición a la marihuana, y ya que se incluyeron a sujetos con tabaquismo, esta variable se controló estadísticamente obteniendo un OR de 6.67 (95% IC 1.65-26.90).¹⁰⁴ Es posible que la inhalación de marihuana sea relevante únicamente si se trata de un consumo muy intenso, como lo indican Aldington *et al.* en una investigación que estima que un índice de cigarros de marihuana por año mayor a 10.5 sí incrementa el riesgo de cáncer (OR de 5.7 IC 95% 1.5 a 21.6 por ciento).¹⁰⁵

El empleo conjunto de marihuana y tabaco ejerce un efecto sinérgico sobre el riesgo de cáncer de pulmón.

Los otros dos estudios que han arrojado datos positivos fueron realizados en el norte de África. Una importante deficiencia de estas dos investigaciones es que en esa región la marihuana y el hachís se mezclan frecuentemente con tabaco, por lo que el control de esta variable sólo se puede realizar de manera estadística.¹⁰⁶ El consumo de marihuana en algún momento incrementó 2.4 veces el riesgo de cáncer de pulmón (IC 95% 1.6 a 3.8). Mientras que el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores de sólo tabaco fue de 10.9 (IC 95% 6.0 a 19.7), con el consumo conjunto de marihuana y tabaco el OR se incrementó a 18.2 (95% IC 8.0 a 41.0), indicando que la marihuana potencia en forma importante los efectos nocivos del tabaco.¹⁰⁷

No puede concluirse que fumar marihuana incrementa significativamente el riesgo de cáncer de pulmón, pues los hallazgos de las investigaciones son inconsistentes.

Es posible que la inhalación de marihuana sea un factor de riesgo para cáncer de

pulmón únicamente si el consumo es muy intenso, frecuente y durante periodos muy prolongados.

Sin embargo, no puede asegurarse que fumar marihuana incrementa el riesgo de cáncer de pulmón, pues esta relación ha resultado negativa en otras investigaciones.¹⁰⁸

Los autores de una revisión sistemática en el tema señalan que no hay datos que prueben de manera satisfactoria una asociación entre marihuana y cáncer de pulmón. Es posible que la inconsistencia en los resultados se deba al pobre control del consumo de tabaco, tamaño reducido de las muestras y la inclusión de sujetos por debajo de la edad en la cual suele presentarse el cáncer de pulmón.¹⁰⁹

Otras neoplasias

Cáncer de cabeza y cuello

Al igual que ocurre con el cáncer de pulmón, la evidencia que afirma el vínculo entre el empleo de marihuana y el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello es poco consistente e incluso contradictoria.

Los primeros indicios de una asociación entre el consumo de marihuana y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (incluyendo localizaciones específicas, como bucal, nasofaríngeo y laríngeo) tienen origen en estudios de casos. Posteriormente esta observación se vio apoyada por los resultados de los primeros estudios de casos y controles. En uno de ellos se concluyó que la inhalación de marihuana incrementa más de dos veces el riesgo de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) (OR 2.6 IC 95% 1.1 a 6.6), asociación que es más evidente en los sujetos con 55 años y se incrementa en función de la dosis y tiempo de exposición.¹¹⁰

El norte de África es una de las regiones en las que el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello tiene una de las mayores prevalencias. El estudio de casos (636) y controles (615) realizado en tres países de esta zona del continente africano informa que la exposición a la marihuana puede incrementar la probabilidad de desarrollar este tipo de neoplasia.¹¹¹

Por otro lado, otras investigaciones, incluyendo aquella realizada por el Consorcio Internacional de la Epidemiología del Cáncer de Cabeza y Cuello (International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium) que incluyó un total de 4 058 sujetos con CCECC así como 5 125 controles, no prueban que exista una asociación positiva entre la exposición a la marihuana y el CCECC (OR 0.85 IC 95% 0.53-1.35).¹¹²

Al igual que ocurre con el cáncer de pulmón, la evidencia que apoya el vínculo entre el empleo de marihuana y el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello es poco consistente.

De hecho, un estudio en el cual se controló la infección por virus de papiloma 16, importante factor de riesgo omitido en la mayor parte de las investigaciones mencionadas, refiere que en sujetos con exposición prolongada a un consumo moderado (definido como el empleo una vez a la semana por 10 a 20 años) tienen un riesgo menor de CCECC que los no usuarios (OR 0.52 IC 95% CI 0.32 a 0.85), resultado que se le atribuye a las propiedades antitumorales de los cannabinoides.¹¹³

Tumores testiculares no seminomatosos

En 2009 J. R. Daling *et al.* reportaron una asociación entre el consumo activo de marihuana y el diagnóstico de tumores testiculares no seminomatosos o mixtos (OR 2.3 IC 95% 1.3 a 4.0). El riesgo fue mayor en aquellos individuos con empleo semanal o diario y/o que empezaron a fumar ante de los 18 años de edad.¹¹⁴ Estos datos concuerdan con los derivados de investigaciones más recientes basadas en diseños de casos y controles.¹¹⁵

Tomando en cuenta esta información, es probable que exista un vínculo entre el empleo de marihuana y los tumores de testículo no seminomatosos. Sin embargo, los estudios mencionados incluyen muestras relativamente pequeñas y son transversales, por lo que en un futuro los datos que se deriven de estudios longitudinales respecto de la asociación entre tumores testiculares y consumo de marihuana podrán confirmar o poner en duda esta hipótesis.

Algunos estudios señalan que el consumo regular de marihuana podría incrementar el riesgo de glioma y de tumores no seminomatosos de testículo, aunque estas asociaciones aún deben ser confirmadas.

Otras neoplasias

En un estudio, la exposición a la marihuana y el cáncer cervicouterino y de próstata mostró una tendencia a una asociación significativa, aunque este hallazgo es único y no hay otras fuentes de datos en la misma dirección.¹¹⁶

Dentro de un estudio de cohorte con un seguimiento a 21 años realizado en una muestra de 133 811 pacientes mayores de 25 años, se encontró que en los hombres el consumo de marihuana con una frecuencia mensual o mayor

incrementa casi tres veces el riesgo de que el sujeto desarrolle un glioma primario (RR 2.8 IC 95% 1.3-6.2), aun después de controlar otros factores ambientales que —se conoce— se vinculan con este tipo de tumor.¹¹⁷ Aún no se han publicado otros estudios que confirmen este hallazgo.

Conclusiones

La asociación entre el cáncer pulmonar y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello con el consumo de marihuana es incierta. Existen datos derivados de estudios transversales que indican que el empleo regular de marihuana puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de un tumor testicular no seminomatoso. Un estudio amplio de cohorte indica que el consumo regular de marihuana puede incrementar el riesgo de glioma, hallazgo que aún no se replica.

VII. EFECTOS PSICOSOCIALES DEL CONSUMO DE MARIHUANA

LOS ESTUDIOS sobre los efectos psicosociales abarcan varias problemáticas y se han ido incrementando en los últimos años. Los resultados de algunos de ellos son contradictorios, lo que puede deberse tanto al avance en la propia investigación científica (particularmente al hecho de que se han publicado investigaciones con un diseño más riguroso, como los de corte longitudinal) o al hecho de que existen variables difíciles de controlar metodológicamente, por ejemplo, el que a lo largo del tiempo se ha incrementado la concentración de THC de la marihuana (véase la introducción a la tercera parte). Si bien la segunda razón de que existan estas inconsistencias es difícil de comprobar, la primera puede tomarse en consideración al momento de revisar las limitaciones de las investigaciones. En muchos de los estudios más antiguos, que solían tener un diseño transversal, se han encontrado asociaciones entre el uso de marihuana y el efecto psicosocial en cuestión, pero son hallazgos que no pueden tomarse como evidencia de causalidad, además de que generalmente no se controlan otras variables que podrían estar mediando o afectando espuriamente dicha asociación.

Asimismo, hay diferencias en cuanto a los grupos con los que se compara a los usuarios de marihuana, así como en la manera en que se define conceptual y sobre todo operacionalmente el efecto psicosocial de interés (por ejemplo, la violencia puede definirse como una pelea, o como el hecho de cargar un arma, que sería más bien un indicador de criminalidad, y esta conducta puede dirigirse hacia desconocidos, a pares o a la pareja).

En este capítulo se abordará la teoría del consumo de marihuana como “puerta de entrada” para el empleo de otras sustancias ilícitas, así como otras consecuencias psicosociales: el abandono escolar, la violencia, los accidentes y las enfermedades de transmisión sexual, para finalizar con un apartado acerca de la carga de enfermedad atribuible a la marihuana y los costos individuales y sociales derivados del consumo de esta droga, ya que éstos son los temas investigados con mayor frecuencia y que además generan preocupación social. Debido a que la literatura es abundante, se hará referencia principalmente a los resultados derivados de estudios con un mayor rigor metodológico, ya sean longitudinales o transversales, especialmente aquellos publicados de 2010 a la fecha, o bien a las investigaciones que por su trascendencia u originalidad aportan datos de relevancia.

LA MARIHUANA COMO DROGA DE ENTRADA

La “teoría de la puerta de entrada” parte de la idea de que la trayectoria en el empleo de sustancias sigue un orden jerárquico, en el cual las primeras drogas en ser consumidas son el alcohol y el tabaco (sustancias legales), a las que después se agrega el consumo de marihuana y posteriormente el de otras drogas ilegales. Este teoría propone que el consumo de marihuana, una droga “suave”, da pie al inicio en el empleo de otras drogas ilegales “duras”, por lo que en este contexto se da a la marihuana el título de “droga de entrada”, aunque este término también se ha empleado para referirse al tabaco y al alcohol.¹

La “teoría de la puerta de entrada” postula que el empleo de sustancias sigue un orden jerárquico, en el cual las primeras drogas que se consumen son el alcohol y el tabaco, a las que se agrega el consumo de marihuana y después el de otras drogas ilegales.

La “teoría de la puerta de entrada” (TPE) se formuló principalmente a raíz de los hallazgos de un estudio elaborado por D. Kandel y publicado en 1975. Este investigador analizó la secuencia en el uso de drogas en dos muestras de estudiantes de preparatoria y describió cuatro etapas: consumo de vino o cerveza; consumo de licores o cigarro; consumo de marihuana; y consumo de otras drogas ilícitas. Observó que 27% de los estudiantes que fumaban tabaco y consumían alcohol comenzaron a emplear marihuana después de seis meses de seguimiento, pero únicamente 2% de los sujetos no consumidores de una sustancia legal debutó con el consumo de marihuana. De los adolescentes que avanzan al empleo de marihuana, 26% progresará al consumo de otras drogas ilegales y sólo 4% de los usuarios de drogas legales, no consumidores de marihuana, empezará a emplear otras drogas ilegales.²

La TPE supone que existe un efecto causal, es decir, el consumo de drogas legales lleva al individuo a experimentar con marihuana y, a su vez, el empleo de esta droga contribuye a que el individuo se inicie en el consumo de otras sustancias ilegales.

De acuerdo con la TPE, el empleo de una droga legal es requerido para que se dé posteriormente el uso de marihuana, mientras que el consumo de marihuana es necesario, pero no suficiente, para que el sujeto se inicie en el empleo de otras drogas ilegales.³

El orden en el consumo de sustancias propuesto por la TPE se ha documentado en diversos estudios; sin embargo, también se han descrito cambios en esta

trayectoria, lo cual muestra que la secuencia no es “necesaria” para llegar al uso de drogas ilegales distintas a la marihuana.

Esta secuencia en el empleo de drogas legales e ilegales ha sido documentada en otras investigaciones. Por ejemplo, en el análisis de la cohorte de Christchurch, Nueva Zelanda, D. M. Fergusson *et al.* encontraron que 99% del total de individuos usuarios de otras drogas ilegales refirió que antes de experimentar con estas sustancias ya había consumido marihuana. Tras el control de una serie de factores confusores, los autores concluyen que un individuo que ha consumido marihuana en 50 o más ocasiones en un año tiene 59.2 veces más probabilidad de emplear otra droga ilegal.⁴ Al analizar las vías de llegada al abuso/dependencia de sustancias ilícitas, tanto el empleo de marihuana, la relación con pares usuarios de sustancias, como el consumo de alcohol resultaron mediadores relevantes, siendo el empleo regular de marihuana el factor que confirió un mayor riesgo.⁵

Como lo demuestra el análisis de los datos provenientes de las encuestas en salud mental de la Organización Mundial de la Salud, el patrón propuesto por la TPE no sólo se ha encontrado en los Estados Unidos de América y en Nueva Zelanda. Sin embargo, como se mencionará más adelante, en algunos países se presentan violaciones a la secuencia propuesta en la TPE, mismas que parecen guardar una relación importante con la prevalencia en el uso de drogas legales e ilegales.⁶

No todos los sujetos que consumen tabaco y alcohol experimentarán con marihuana, y un porcentaje menor de los consumidores de marihuana empleará otras drogas.

En nuestro país, los datos de la Encuesta Nacional de Adicciones 2008 indican que la prevalencia en el consumo de drogas ilegales entre los individuos que no fuman o no beben alcohol es muy baja (1 y 2.3%, respectivamente).⁷ En México, se estima que en el grupo de edad entre 18 y 29 años el consumo de tabaco o alcohol incrementa 31 veces la probabilidad de emplear marihuana; a su vez, aquellos que han utilizado marihuana tienen un probabilidad 32 veces mayor de ser usuarios de otra sustancia ilegal.⁸

Una investigación elaborada en Morelos, en una muestra de 13 293 estudiantes entre 11 y 24 años, se señala que 91% de los usuarios de cualquier sustancia ilegal ya había consumido previamente alcohol y/o tabaco, y que, de acuerdo con la Encuesta de Usuarios de Drogas Ilegales de la Ciudad de México, 85.5 y 75.2% de los consumidores de sustancias ilegales habían empleado alcohol y tabaco, respectivamente, antes de probar una droga ilegal.⁹

Dos factores que afectan de manera muy importante la probabilidad de que

un sujeto que emplea marihuana experimente con otras sustancias ilegales son: la edad en la que inicia el consumo de marihuana y la frecuencia de uso. Un estudio realizado en una muestra de 29 393 adolescentes informa que, con respecto a los no usuarios, la probabilidad de que un consumidor de marihuana emplee otra droga ilegal es 21 veces mayor, riesgo que se incrementa a 124 para los jóvenes que emplean marihuana todos los días.¹⁰ En el caso de los usuarios adultos, esta misma relación también ha sido descrita. Aquellos que emplean marihuana al menos una vez a la semana tienen dos a tres veces más probabilidad de avanzar al consumo de otras sustancias ilícitas con respecto a los usuarios ocasionales.¹¹

En términos generales, se ha observado que el inicio temprano en el empleo de una sustancia confiere riesgo para el desarrollo de dependencia y también incrementa el riesgo de que el sujeto progrese hacia el empleo de otras drogas.¹²

La progresión al uso de otras drogas ilegales es mayor entre los sujetos que inician el consumo de marihuana en forma temprana y en aquellos que emplean esta sustancia con mayor frecuencia.

M. T. Linskey *et al.* realizaron un estudio de gemelos, en el cual se buscó determinar si el empleo de marihuana antes de los 17 años confiere riesgo para el uso, abuso y dependencia de otras drogas ilegales. Al comparar pares de gemelos (tanto monocigotos como dicigotos) discordantes para el inicio temprano en el empleo de marihuana, los autores encontraron un riesgo 1.6 a 6 veces mayor para el uso, abuso y dependencia de alcohol y drogas ilícitas en el gemelo que consumió marihuana a edad temprana con respecto al riesgo calculado para aquel que no empleó marihuana, o bien que se expuso a ella después de los 17 años.¹³ Estos hallazgos fueron replicados en otra investigación publicada en forma más reciente, aunque los riesgos estimados fueron menores.¹⁴

Los resultados de estas investigaciones en pares de gemelos sugieren que el empleo de marihuana antes de los 17 años se asocia con un riesgo mayor de desarrollar dependencia a otras drogas ilegales, independientemente del bagaje genético del individuo y del macroambiente. Se trataría, según refieren los autores, de un efecto mediado por factores individuales (mediadores de la oportunidad de consumo) y posiblemente por el efecto que la exposición temprana a la marihuana tiene sobre el sistema nervioso central.

¿Es válida la teoría de la puerta de entrada?

Acorde con las observaciones realizadas por Kandel, en la mayoría de los casos la progresión en el uso de sustancias va del empleo de drogas legales seguido del

consumo de marihuana y de ahí al empleo de otras drogas ilegales. Sin embargo, la teoría de la puerta de entrada no sólo se refiere al orden que sigue el empleo de sustancias, también supone que existe un efecto causal. Es decir que de alguna manera el consumo de alcohol y tabaco es un factor que influye para que el individuo experimente con marihuana, y que a su vez el empleo de ésta será un factor que precipite que el individuo llegue a usar otras drogas. Es importante distinguir aquí entre dos conceptos: asociación y causalidad.¹⁵

Estudios longitudinales como el elaborado por D. M. Fergusson *et al.* indican que el consumo regular de marihuana por sí mismo es un factor que incrementa la probabilidad de que el individuo desarrolle un abuso o dependencia a otras sustancias ilegales. En caso de considerar que, en efecto, es el consumo de marihuana lo que lleva a emplear otras drogas, el mecanismo que subyace en este proceso no se ha dilucidado. Se ha propuesto que la experiencia placentera relacionada con el empleo de marihuana, junto con la percepción de que su consumo se vincula con riesgos menores, podría dar confianza al sujeto para experimentar con otras sustancias.¹⁶

Los investigadores que cuestionan la TPE han buscado explicar el fenómeno a través de variables como la prevalencia del consumo de drogas legales e ilegales, el incremento en la oportunidad de consumo debido a que la marihuana y otras drogas ilegales comparten un mismo mercado, y la presencia de factores de vulnerabilidad en el sujeto, tanto genéticos como del desarrollo.

Otra posibilidad, como se expondrá más adelante, es que la marihuana y otras drogas podrían “sensibilizar” al cerebro, incrementando la respuesta a los estímulos “reforzadores”, lo cual haría que el sujeto sea más vulnerable al desarrollo de trastornos por abuso de sustancias, especialmente si la exposición a las drogas se da durante periodos críticos del neurodesarrollo.

A continuación se exponen en breve las teorías alternas a la propuesta de la puerta de entrada, los patrones atípicos y su relación con variables sociales, incluyendo la teoría de la vulnerabilidad común.

Otras teorías que explican la trayectoria en el inicio del uso de drogas

Una de las críticas más frecuentes al TPE es que el orden de progresión en el empleo de drogas legales e ilegales no es rígido, pues se han descrito “patrones atípicos”, lo cual contradice la idea de que se trate de una secuencia “necesaria” para que se dé el uso de sustancias ilegales. Se ha propuesto que el orden en el inicio del consumo de drogas puede estar determinado por factores sociales y ambientales, y que este incremento en la probabilidad de consumir sustancias ilegales entre aquellos que ya se han expuesto a alcohol, tabaco y marihuana responde a una vulnerabilidad del individuo al empleo de drogas más que a un

efecto causado directamente por las sustancias en sí.

El ambiente social y el acceso a las sustancias como determinantes en la secuencia de inicio

Algunas investigaciones señalan que el orden en que se da el consumo de drogas puede estar determinado en gran medida por factores sociales que modifican el acceso a las sustancias.

Wagner y Anthony examinaron el efecto de la exposición a oportunidades de emplear marihuana y otras drogas ilegales sobre el consumo de estas sustancias en una muestra de sujetos entre 12 y 25 años. Los autores encontraron que los jóvenes que han usado tabaco y alcohol informan con mayor frecuencia haber estado expuestos a la oportunidad de consumir marihuana (75 vs. 25%), y que esta posibilidad se les presenta a una menor edad. Además, un mayor porcentaje de los usuarios de tabaco y alcohol consumió marihuana una vez dada la oportunidad. Este mismo patrón se encontró para el inicio en el consumo de cocaína. Este estudio evidencia cómo el empleo de una sustancia incrementa las oportunidades de consumo de otras drogas y aumenta la probabilidad de que el sujeto experimente con ellas.¹⁷

Una investigación elaborada por R. E. Tarter *et al.* indica que 22.4% de los individuos usuarios de marihuana no siguió el patrón propuesto por la TPE. En los sujetos que se iniciaron en el empleo de marihuana antes que drogas legales, se encontró una mayor frecuencia de algunos factores, como el acceso a drogas en el vecindario, negligencia por parte de los padres y carencias materiales. Los autores proponen que la TPE no se presenta en forma necesaria, y que los sujetos que debutan empleando marihuana provienen de ambientes más adversos, donde el acceso a las drogas ilegales es más fácil.¹⁸

Existen otros ejemplos de secuencias atípicas en el consumo de drogas.¹⁹ Por ejemplo, 27% de los sujetos con dependencia a polisustancias consumieron drogas ilegales “duras” antes que marihuana o alcohol, y en 14% el consumo de alcohol se siguió de otra droga ilegal distinta a la marihuana. Sólo en 36% de la muestra se documentó la secuencia alcohol-marihuana-otras drogas ilegales.²⁰

Quizá los ejemplos más claros de cómo la prevalencia en el consumo de sustancias afecta el orden de progresión en el empleo de sustancias provengan de las encuestas de salud mental de la OMS realizadas en Sudáfrica, Nigeria y Japón. L. Degenhardt *et al.* encontraron que en Sudáfrica, el país con la prevalencia más baja en el consumo de alcohol y tabaco, se encuentra un mayor porcentaje de usuarios de marihuana (16%) que emplearon esta droga antes que una sustancia legal. En Japón y Nigeria, países donde el uso de marihuana es poco frecuente, también se observaron transgresiones al patrón de inicio. Sólo 47.5% de los japoneses y 48.2% de los nigerianos consumidores de sustancias ilícitas

distintas a la marihuana refirieron que previo al uso de drogas duras emplearon alcohol y tabaco.²¹

Con respecto a la transición entre el consumo de marihuana y otras drogas ilegales, en Japón 83.2% de los consumidores de sustancias ilegales distintas a la marihuana se inició en el empleo de estas drogas antes de consumir marihuana, porcentaje que en Nigeria fue de 77.8%.²²

Los investigadores que cuestionan la TPE explican el fenómeno a través de variables como la prevalencia del consumo de sustancias legales e ilegales y el incremento en la oportunidad de consumo de “drogas duras”, debido a que la marihuana y otras drogas ilegales comparten un mismo mercado.

El registro de estos patrones atípicos se ha acompañado de la búsqueda de posibles repercusiones clínicas asociadas. En el análisis de grandes muestras poblacionales no se ha detectado que las transgresiones al patrón de la TPE conlleven por sí mismas un mayor riesgo para el desarrollo de abuso y dependencia de drogas.²³ Si bien estas observaciones se aplican al grueso de la población, en sujetos pertenecientes a grupos vulnerables las violaciones a la TPE sí se han vinculado con un mayor riesgo de desarrollar trastornos por uso de sustancias.²⁴

Si se considera que el acceso a las sustancias será determinante en la secuencia con la que se inicia el consumo, entonces, uno de los factores que contribuye a que el empleo de otras drogas ilegales sea más frecuente entre los sujetos que consumen regularmente marihuana es que, para conseguir esta sustancia, deben interactuar en redes sociales y mercados que también facilitan el acceso a otras drogas ilegales, aumentando la probabilidad de que el usuario entre en contacto con nuevos psicoactivos.²⁵ Con base en este supuesto, medidas como las adoptadas en los Países Bajos, en las que se permite la venta de marihuana en algunos establecimientos, buscan separar la marihuana del mercado en el cual se da el tráfico y venta de drogas ilegales. Es interesante que en la investigación elaborada por L. Degenharth *et al.* la probabilidad de consumir otras drogas ilegales, una vez iniciado el consumo de marihuana, es menor en los Países Bajos que en los Estados Unidos de América y en otros países de Europa.²⁶

Bajo el supuesto de que los usuarios de marihuana tienen una mayor probabilidad de acceder a otras sustancias ilegales, es que en los Países Bajos la venta de esta sustancia sólo se permite en algunos establecimientos, a fin de evitar que los consumidores entren en contacto con el mercado de las drogas ilegales “duras”.

Acorde con esta teoría, la probabilidad de consumir otras drogas ilegales, una vez iniciado el consumo de marihuana, es menor en los Países Bajos que en los Estados Unidos de América y en otros países de Europa.

El modelo de la vulnerabilidad común

Otro punto de interés es que sólo un porcentaje de los individuos que consumen tabaco y alcohol probará marihuana, y que de ellos una fracción iniciará el empleo de otras sustancias. Es decir, la simple exposición a una droga no ocasiona necesariamente que se avance a consumir una siguiente.

Para algunos investigadores, la progresión en el uso de drogas refleja que algunos sujetos presentan diversos factores (genéticos, conductuales, etc.) que los hacen más vulnerables al uso de sustancias, y que el orden seguido es debido en gran parte a la tolerancia social al uso de ciertas sustancias y a la facilidad de acceso a las mismas. A este postulado se le ha llamado *modelo de la vulnerabilidad común*.²⁷

El *modelo de la vulnerabilidad común* indica que existen factores genéticos y del desarrollo que incrementan el riesgo de que un sujeto experimente y genere dependencia a las drogas, y su efecto no se restringe a un solo tipo de sustancia.

El modelo de la vulnerabilidad común se respalda en gran medida en los hallazgos derivados de los estudios de genética psiquiátrica, que indican que existen factores genéticos que confieren vulnerabilidad para que un sujeto desarrolle dependencia a las drogas, y su efecto no se restringe a un solo tipo de sustancia.²⁸ Más recientemente, dentro de este componente de vulnerabilidad genética, se han caracterizado dos factores vinculados con la dependencia a las drogas ilícitas y uno con la dependencia al tabaco y al alcohol.²⁹

Otro punto al que hace referencia el modelo de la vulnerabilidad común es que los trastornos por uso de sustancias, los trastornos de la conducta y el trastorno antisocial pueden ser manifestaciones clínicas de un rasgo latente común, nombrado por algunos como el *cluster externalizado*, lo cual daría sentido a la alta comorbilidad que se presenta entre estas entidades clínicas.³⁰

A nivel biológico este factor común, determinado en gran medida por factores genéticos, implicaría cambios en el funcionamiento del sistema dopaminérgico y en otros sistemas relacionados con el circuito de la recompensa, vía de acción común a todas las drogas de abuso y que también participa en la regulación de conductas dirigidas a objetivos, comportamiento social y respuesta al estrés.³¹

Como resultado, algunos individuos presentarían no sólo una vulnerabilidad para desarrollar un trastorno por uso de sustancias, también rasgos

temperamentales que los harían más propensos a adoptar conductas impulsivas y de riesgo, fuera de las normas sociales, facilitando las oportunidades de exposición.

A. R. Morral *et al.* realizaron un modelo de simulación, basándose en el supuesto de que la relación entre el empleo de marihuana y otras drogas ilegales parte de una “causa común” no definida en términos de variables específicas. Se estableció que la propensión a utilizar una droga se correlacionaría con la oportunidad de consumirla y con la edad de inicio del consumo. En el modelo se controlaron distintas variables confusoras, y además se definió el empleo de marihuana y el de otras drogas ilícitas como factores no correlacionados. Es interesante que el modelo logró reproducir el fenómeno de progresión descrito en la TPE. Los autores de la simulación concluyen que la teoría de la vulnerabilidad común no puede ser excluida sólo a través del control de algunas variables confusoras.³²

No hay duda de que los sujetos que consumen marihuana en forma regular presentan factores de riesgo, de tipo individual y social, que los pueden hacer también vulnerables al consumo de otras sustancias. Una pregunta fundamental es si el consumo de marihuana, por sí mismo, modifica el cerebro de forma tal que la persona se vuelve más vulnerable a la acción de otras sustancias.

Los modelos animales han dado evidencia de que la exposición a la marihuana y otras sustancias con efectos hedónicos puede ocasionar un fenómeno de “sensibilización” del circuito de la recompensa. Este fenómeno de sensibilización no es exclusivo de la sustancia en cuestión; existe la posibilidad de que se presente “sensibilidad cruzada”, es decir, el cerebro se vuelve más reactivo a la droga en cuestión y a otras sustancias psicoactivas.³³ Bajo este principio, cabría la posibilidad de que en los humanos se presente un fenómeno similar, de manera que la exposición a alcohol y tabaco sensibilizaría el sistema nervioso central en la búsqueda de nuevos estímulos hedónicos y, a su vez, la marihuana ejercería un efecto similar, predisponiendo al sujeto a que desarrolle trastornos por uso de sustancias (véase el apartado “La marihuana como droga de abuso y trastornos debidos a su uso”, en el capítulo v).

Los estudios básicos han mostrado que la exposición a distintas drogas de abuso, legales o ilegales, *sensibiliza* el sistema de recompensa, lo cual favorece que el sujeto experimente con otras sustancias y que desarrolle un consumo problemático.

Conclusiones

La teoría de la puerta de entrada parte de la observación de que el patrón de inicio en el empleo de drogas legales e ilegales sigue con mucha frecuencia una

secuencia definida. La inmensa mayoría de los sujetos que prueban marihuana estuvieron expuestos previamente a alcohol y tabaco. A su vez, el consumo de marihuana suele preceder al empleo de otras drogas ilegales.

La TPE ha recibido diversas críticas, la principal es que supone que existe un efecto causal, es decir, que el empleo de una sustancia es causa de que el usuario progrese a la siguiente. Parte de la crítica deriva de que se han observado patrones atípicos, los cuales guardan una estrecha relación con la prevalencia en el consumo de drogas legales e ilegales.

Se ha propuesto que la secuencia observada en el inicio del consumo de sustancias se relaciona con las oportunidades de consumo. Dicho supuesto ha dado lugar a que en algunos países, como los Países Bajos, se busque separar el mercado de la marihuana del de otras drogas ilegales, a fin de que los consumidores de marihuana tengan una menor exposición a situaciones que les faciliten el acceso a otras drogas ilegales.

No todos los sujetos que inician el empleo de drogas legales progresarán al consumo de marihuana y sólo una fracción de los usuarios de marihuana probará otras sustancias ilegales. Por lo anterior, algunos investigadores consideran que la progresión en el consumo de sustancias responde a una vulnerabilidad común, que hace a ciertos sujetos más propensos al empleo de drogas. Es decir, el consumo de una sustancia no condiciona por sí mismo el empleo de otras, sino que el patrón responde a que el individuo tiene una mayor tendencia al consumo de sustancias psicoactivas.

Finalmente, una de las preguntas por contestar es si la exposición a THC ocasiona que el cerebro de un sujeto sea más sensible a los reforzadores y que debido a eso tenga más probabilidad de experimentar con nuevas drogas. Esta propuesta tiene sustento en modelos animales, y no es particular de la marihuana, pues otras drogas tanto legales como ilegales también tienen esta propiedad.

ABANDONO ESCOLAR

El abandono escolar asociado al consumo de marihuana es un tema citado frecuentemente en la literatura. Sin embargo, los resultados de las investigaciones que vinculan el empleo de marihuana con la deserción o el abandono de la escuela no son tan contundentes como se creería.

Existen estudios que señalan que el uso temprano de marihuana sí se vincula con baja permanencia escolar, medida tanto por años de educación como por deserción temprana. Por ejemplo, en Australia después del seguimiento a 1 601 estudiantes de entre 15 y 18 años, revalorados a los 21 años, se encontró que el consumo regular de marihuana a la edad de 15 años, una o más veces a la semana, se asoció con el abandono de los estudios de bachillerato.³⁴ Este mismo

grupo de investigadores analizó posteriormente los resultados de tres estudios de cohorte, conformando una muestra de 6 000 participantes entre 15 y 18 años, que confirmó una relación entre el inicio del consumo de marihuana a los 15 años y una mayor probabilidad de abandonar los estudios de nivel medio superior, efecto que fue más marcado en los hombres.³⁵

Si bien se ha mostrado que el consumo regular de marihuana impacta diversos dominios cognitivos en los adolescentes,³⁶ y que algunas investigaciones longitudinales han encontrado una asociación entre consumo de marihuana y el abandono escolar, la hipótesis de que el uso de marihuana es un factor causal de un bajo nivel educativo o de deserción escolar no se ha confirmado en todos los estudios, lo cual pone en duda la existencia de un fenómeno de causalidad. El control de variables confusoras relevantes disminuye de manera significativa la asociación entre el consumo de marihuana y el fracaso académico, lo que sugiere que si bien el empleo de esta droga puede contribuir a que se dé el abandono escolar, su consumo no es suficiente para explicarlo.³⁷

Algunas investigaciones señalan que el uso temprano de marihuana se vincula con menor escolaridad y con una mayor deserción escolar.

Hawkins y Needle realizaron un estudio longitudinal nacional en población estadounidense que incluyó a estudiantes desde secundaria hasta fines de la preparatoria, encontrando que fumar regularmente tabaco, tener relaciones sexuales en la secundaria y participar en actos de delincuencia durante la secundaria (en contextos de pobreza) fueron las conductas que predijeron el abandono de la preparatoria, independientemente de los resultados académicos obtenidos en secundaria. El consumo de marihuana no fue una variable asociada con el abandono escolar.³⁸

En otra investigación, el aparente vínculo entre el uso de marihuana y la escolaridad también fue puesto en duda, ya que parte de las asociaciones encontradas se explicó por diferencias previas en características observables y comportamientos de los sujetos; además, la asociación entre marihuana y fracaso escolar se volvió estadísticamente insignificante después de que se incluyó el uso de tabaco.³⁹

La hipótesis de que el uso de marihuana ocasiona un bajo nivel educativo no se ha confirmado en todos los estudios, lo cual pone en duda que exista una verdadera relación causal.

La posibilidad de que los adolescentes usuarios de marihuana difieran de los

no usuarios en diversas variables de riesgo, y que sean éstas las condicionantes tanto de inicio del consumo temprano de marihuana como de fracaso o deserción académicas, coinciden con los resultados de una investigación longitudinal, en la que se dio seguimiento a 571 estudiantes de secundaria, con un nivel socioeconómico bajo, encontrándose que más bien la disminución en el rendimiento académico fue un predictor del inicio en el consumo de marihuana.⁴⁰

Es posible que los adolescentes que consumen marihuana presenten características que incrementen el riesgo, tanto para empleo temprano de marihuana como para el abandono escolar.

S. R. Hooper *et al.* compararon a su vez un grupo de adolescentes con antecedente de trastorno por uso de marihuana (tras recibir tratamiento y encontrarse en abstinencia) con adolescentes no consumidores pero con trastornos psiquiátricos, así como con otros grupos de adolescentes de control. El desempeño en tareas cognitivas diversas y el coeficiente intelectual no fue diferente entre los grupos, a pesar de lo cual los adolescentes con antecedente de trastorno por abuso de marihuana, ya en abstinencia sostenida, tuvieron un desempeño académico más pobre. Es interesante que en este grupo los episodios de consumo de tabaco se correlacionaron con un coeficiente intelectual más bajo. Estos hallazgos van acorde con la posibilidad de que los consumidores de marihuana tengan factores subyacentes previos que contribuyen al fracaso académico más allá del impacto cognitivo que puede tener el empleo de esta sustancia.⁴¹

Con la finalidad de analizar la asociación entre el inicio temprano en el consumo de marihuana y el abandono escolar prematuro, K. J. Verweij *et al.* diseñaron un estudio de gemelos, encontrando una correlación fenotípica significativa entre las dos variables, que se debió a la influencia del ambiente familiar. El patrón de riesgos observado mediante el diseño de control de mellizos sugiere que la relación entre consumo temprano de marihuana y abandono escolar puede deberse a factores ambientales compartidos que confieren vulnerabilidad para ambos desenlaces. Entre los factores que se mencionan (y que requieren investigarse), destacan los familiares, tales como el estilo de crianza (vigilancia de los padres, el apoyo, la comunicación), la disfunción familiar, el consumo de sustancias por parte de los padres y la conducta desviada, así como los relacionados con las características del vecindario, la escuela o la influencia de pares.⁴²

El estilo de crianza, la disfunción familiar, el consumo de sustancias por los padres, las características del vecindario y la influencia de los pares son algunos

Conclusiones

La asociación entre el consumo de marihuana y la deserción escolar es motivo de preocupación por parte de la sociedad. Existe evidencia de que, en los adolescentes, el consumo regular de marihuana puede relacionarse con fallas cognitivas, presentes al menos un mes después de cesado el empleo de la droga, datos que apoyan la hipótesis de que el consumo de marihuana puede ser un factor causal de problemas académicos y de abandono escolar. Si bien hay investigaciones longitudinales que apoyan esta asociación, existen también otros estudios prospectivos que han arrojado resultados contradictorios.

Se ha planteado la posibilidad de que los adolescentes que consumen marihuana presenten factores subyacentes que los hacen vulnerables tanto al uso temprano de esta sustancia como al abandono de los estudios, por lo que si bien el consumo de marihuana podría contribuir a la deserción escolar, otros elementos, como el ambiente familiar y las características del vecindario y la escuela, obrarían como los principales determinantes del fracaso académico.

CONDUCTAS SEXUALES DE RIESGO

A lo largo de la historia la marihuana ha sido reconocida como una sustancia con propiedades afrodisiacas.⁴³ Más que profundizar en el sustrato biológico, que explicaría los cambios en la conducta sexual humana relacionados con el consumo de marihuana, en los siguientes párrafos se analizará si la evidencia indica una relación entre el consumo de marihuana y cambios en la conducta sexual, especialmente un incremento en las conductas sexuales de riesgo.

Las primeras investigaciones acerca de los supuestos efectos de la marihuana sobre la libido se realizaron en la década de los años sesenta, y consistieron principalmente en encuestas dirigidas a usuarios de marihuana, con el fin de describir qué efecto ejercía esta droga sobre la conducta sexual. W. C. Koff *et al.* encuestaron a un grupo de estudiantes universitarios, encontrando que el empleo de marihuana aumenta el deseo sexual, efecto más evidente en las mujeres, y que la relación global entre el uso de marihuana y su impacto en la función sexual depende de la dosis. Cuando se tomó en consideración la cantidad de marihuana consumida, 50.5% de los hombres y 70.9% de las mujeres aducían que el fumar un cigarrillo o menos aumenta la libido, mientras que con dosis mayores el efecto sobre el deseo sexual es menor.⁴⁴ La relación entre el empleo de marihuana y un incremento del deseo o el placer sexual ha sido reconocido en

otros estudios.⁴⁵

La intoxicación con marihuana se asocia con un incremento en el deseo sexual, efecto que es más evidente en las mujeres.

En forma más reciente, una investigación que incluyó una muestra representativa de 1 341 sujetos entre 16 y 35 años, provenientes de distintos países de Europa, informa que los consumidores de marihuana frecuentemente utilizan esta sustancia de manera propositiva antes de tener un encuentro sexual, refiriendo entre los motivos que el uso de esta sustancia facilita los encuentros y el placer durante las relaciones sexuales.⁴⁶

A nivel fisiológico, este efecto se ha explicado por cambios perceptuales y más recientemente los modelos animales han mostrado que el sistema endocannabinoide también participa en la regulación de los sistemas de hormonas sexuales y en la conducta sexual, y que el THC incrementa las conductas sexuales en las hembras.⁴⁷

Ya que la intoxicación con marihuana se relaciona con un incremento en el deseo sexual y con fallas en la inhibición conductual, resulta plausible que el empleo de esta sustancia pueda derivar en un aumento de las conductas sexuales de riesgo.

Algunos consumidores de marihuana emplean esta droga antes de tener un encuentro sexual, pues refieren que la intoxicación con esta sustancia facilita los encuentros e incrementa el placer sexual.

C. Poulin *et al.* encontraron que un mayor porcentaje de los adolescentes que mantuvieron relaciones sexuales bajo estado de ebriedad, o encontrándose intoxicados con marihuana, refirió no usar preservativo.⁴⁸ De igual forma, los hallazgos de una investigación elaborada en una muestra representativa de adolescentes y adultos jóvenes en Europa señalan que el consumo de marihuana previo a un encuentro sexual incrementa la probabilidad de que no se utilice condón.⁴⁹

Los resultados que arrojan las investigaciones realizadas por Bellis y Hughes y por A. Calafat *et al.* señalan que, entre los jóvenes, la intoxicación con sustancias (incluyendo marihuana) aumenta la probabilidad de tener contacto sin preservativo, por un lado; y por otro, que los usuarios de sustancias tienen en promedio un número mayor de parejas sexuales.⁵⁰ Además, otro estudio indica que los usuarios que relacionan la intoxicación con marihuana con un aumento en el interés y desinhibición sexual fueron los que presentaron más conductas de riesgo.⁵¹

La relación entre el consumo regular de marihuana con un incremento en la probabilidad de tener relaciones sexuales sin condón también ha resultado significativa en poblaciones de riesgo, como ocurre con los usuarios de polisustancias.⁵²

El consumo de marihuana previo a un encuentro sexual incrementa la probabilidad de que no se utilice preservativo.

No hay estudios que relacionen las conductas sexuales de riesgo durante la intoxicación con marihuana con una mayor frecuencia de enfermedades de transmisión sexual o de embarazos no planeados.

A. Tyruna *et al.* refieren que en los individuos portadores de VIH con consumo perjudicial de alcohol, el empleo de marihuana no se relaciona con un incremento en el número de encuentros sexuales sin protección, pero los usuarios tienen con mayor frecuencia varias parejas sexuales, en forma simultánea. Los autores consideran que dicha asociación no es casual, pues ambas conductas coexisten en aquellos sujetos que tienen un estilo de vida más riesgoso.⁵³

Hasta el momento no hay estudios de diseño longitudinal que den evidencia del impacto de estas conductas sexuales de riesgo sobre desenlaces como embarazos no deseados y la adquisición de enfermedades de transmisión sexual. Los hallazgos de un estudio epidemiológico en Gran Bretaña no identifican el consumo de marihuana como un factor de riesgo para embarazos no deseados.⁵⁴

Bellis y Hughes plantean que, ante la coexistencia entre el uso de sustancias y las conductas sexuales de riesgo, es recomendable enfrentar ambas condiciones de manera global, de forma que se facilite a la población usuaria de drogas información acerca de salud sexual, así como el acceso a pruebas de tamizaje para la detección de enfermedades de transmisión sexual.⁵⁵

Ya que la intoxicación con marihuana incrementa la probabilidad de que el usuario omita el uso del preservativo, es recomendable que los consumidores de esta sustancia tengan acceso a información acerca de la prevención de las enfermedades de transmisión sexual y el empleo de métodos anticonceptivos.

Conclusiones

La intoxicación con marihuana se ha asociado con un efecto facilitador del deseo y el placer sexual. Las investigaciones realizadas en muestras de estudiantes y en

población general indican que los consumidores de marihuana emplean esta sustancia de manera propositiva antes de tener relaciones sexuales.

Se ha encontrado una asociación entre el consumo de marihuana y un aumento en el riesgo de tener contacto sexual sin protección, hallazgo que ha sido replicado en forma consistente, tanto en población estudiantil como en población general y en grupos de riesgo. No hay estudios que indiquen el impacto de estas conductas a nivel de la prevalencia de enfermedades de transmisión sexual y la frecuencia de embarazos no deseados entre los usuarios de marihuana.

Ya que la relación entre el consumo de marihuana y los encuentros sexuales sin protección es consistente, resulta importante generar estrategias orientadas a disminuir las conductas sexuales de riesgo entre los consumidores de esta sustancia.

VIOLENCIA Y ACCIDENTES

La marihuana y su relación con la violencia

Existe una importante cantidad de investigaciones que han intentado relacionar el uso de la marihuana con las conductas violentas; sin embargo, los resultados son poco consistentes. Como se verá a continuación, existe evidencia que asocia la marihuana con el comportamiento violento, pero también existe otra que no apoya esta asociación; en algunos casos se presume como causal, en otros se considera que el uso problemático de marihuana y la conducta violenta son consecuencia de factores similares, por ejemplo, la violencia familiar.⁵⁶

¿Por qué puede suponerse que existe una relación entre el consumo de marihuana y los comportamientos violentos?

Ostrowsky señala que existen varias razones que podrían explicar un comportamiento violento durante la intoxicación con THC: la alteración de diversos dominios cognitivos, incluyendo fallas en la inhibición; el tener cierto tipo de personalidad y/o trastornos de la conducta; el desarrollo de un ataque de pánico e ideación paranoide; la despersonalización; estilos de vida que involucren más tolerancia hacia las actitudes que rompen las normas sociales; la irritabilidad que algunos sujetos presentan durante la abstinencia y, finalmente, la propia pureza de la droga, pues al no haber regulación existe la posibilidad de que la misma se encuentre adulterada con otras sustancias, como la fenciclidina (PCP), que puede favorecer las respuestas agresivas.⁵⁷

Por otro lado, también hay motivos para esperar que el consumo de marihuana ocasione una disminución del comportamiento violento, pues en la

mayor parte de los sujetos ejerce un efecto ansiolítico, se le asocia a sensaciones de euforia y se le vincula con expectativas no violentas en términos de sus efectos, por lo que podría ser difícil que pueda utilizarse como excusa para realizar comportamientos que socialmente no se consideran “parte de la filosofía de un usuario de marihuana”.⁵⁸

Moore y Stuart realizaron una revisión que agrupa las investigaciones por tipo de violencia y diseño, la cual muestra que en el caso de la violencia interpersonal no íntima (contra desconocidos), la mayor parte de los estudios acerca de los efectos de la administración de THC elaborados en modelos animales revela que durante la intoxicación aguda se reducen las respuestas agresivas, y que en el caso de la exposición crónica a THC ocasionalmente se observa un incremento en las reacciones agresivas cuando los animales son sometidos a ciertas condiciones de estrés (privación de comida y hacinamiento).⁵⁹ La evidencia básica, entonces, llevaría a suponer que en los humanos la intoxicación con marihuana no ocasiona conductas agresivas, y que en todo caso el riesgo de este tipo de comportamientos podría incrementarse si existen ciertos estresores medioambientales.

Se han elaborado estudios en poblaciones de alto riesgo: sujetos en situaciones de privación de libertad, con el antecedente de exposición a estresores significativos y también en individuos convictos por actos violentos. E. L. Barrett *et al.* no encontraron un vínculo entre el consumo de marihuana y un incremento de las conductas violentas en sujetos con trastorno por estrés postraumático.⁶⁰ Por su parte, S. Macdonald *et al.* y U. Haggård Grann *et al.*, que estudiaron respectivamente sujetos en tratamiento por adicciones y ofensores violentos internados en una unidad psiquiátrica, tampoco refieren una asociación entre el consumo de marihuana y las conductas violentas.⁶¹ Destacan como variables relacionadas con el comportamiento violento el ser hombre, joven, el uso y la frecuencia de consumo de cocaína y alcohol, y la falta de respeto por la ley.

En esta línea, una investigación en prisioneros clasificados como extremadamente violentos con la pareja y con otras personas indica que el antecedente de transgresión y conflictos con la ley a edades tempranas, así como el consumo de crack y marihuana, son frecuentes.⁶²

Estos resultados concuerdan con los hallazgos de F. Carabellese *et al.*, quienes elaboraron un estudio retrospectivo, en cuatro servicios de psiquiatría externa, encontrando que los sujetos con uso o abuso de marihuana fueron predominantemente jóvenes y con una mayor prevalencia de comportamiento violento, independientemente del trastorno psiquiátrico de base. La relación entre el empleo de marihuana y las conductas violentas en sujetos con trastornos psiquiátricos requiere ser estudiada de manera especial para conocer mejor sus características.⁶³

En cuanto a la violencia que puede padecerse por ser usuario de marihuana, destaca una investigación realizada en varios países, incluido México, en la que se encontró que el alcohol es la sustancia que se asocia con mayor frecuencia a la atención de sujetos que acudieron a servicios de urgencia por lesiones derivadas de violencia interpersonal. Esto independientemente del consumo de marihuana, aunque la relación entre el empleo de esta droga y los actos violentos no se analizó de forma independiente.⁶⁴ T. Chermack *et al.* tampoco encontraron una asociación entre el abuso/dependencia a marihuana y ser receptor de violencia de ningún tipo entre los individuos con trastorno por uso de sustancias atendidos en un servicio de urgencias urbano, mientras que R. M. Cunningham *et al.* refieren que el consumo de cocaína, tanto por la víctima como por el agresor, es el mejor predictor de lesiones por violencia interpersonal no íntima.⁶⁵

El consumo de alcohol y cocaína se ha relacionado con la necesidad de recibir atención en los servicios de urgencias debido a lesiones derivadas de violencia interpersonal.

Un estudio longitudinal buscó definir si el consumo de marihuana incrementa la probabilidad de cometer actos violentos (como robo, violación, violencia y ofensas asociadas con drogas) durante la adolescencia y la adultez temprana. Tras eliminar los delitos relacionados con drogas, no se encontró asociación entre el consumo de marihuana y los actos delictivos. El estudio sugiere que el consumo de marihuana en la adolescencia y la adultez temprana puede asociarse con la posterior participación en diversos tipos de delitos relacionados con drogas, posiblemente debido a que el uso, posesión y distribución de drogas como la marihuana es ilegal.⁶⁶

K. M. Green *et al.* también analizaron si el antecedente de consumo de marihuana en 20 o más ocasiones en jóvenes afroestadunidenses constituye un factor de riesgo para el ejercicio de actos criminales en la adultez. Los análisis de regresión mostraron que los usuarios de marihuana tuvieron una mayor probabilidad de participar en delitos relacionados con drogas y contra la propiedad, pero no en crímenes violentos.⁶⁷

Algunos estudios muestran que los usuarios de marihuana, sobre todo aquellos que se desenvuelven en ambientes adversos y marginados, tienen una mayor probabilidad de participar en delitos relacionados con drogas y contra la propiedad, pero no en crímenes violentos.

Los hallazgos de J. S. Brook *et al.* van en una dirección distinta. En el estudio publicado por estos investigadores se dio seguimiento a estudiantes afroestadunidenses y puertorriqueños. Después de controlar variables como el

género, la etnicidad, el antecedente de delincuencia temprana, uso temprano de alcohol, conductas fuera de las normas sociales en los pares y nivel educativo, se encontró una mayor probabilidad de comportamientos violentos con portación de armas entre los jóvenes que refirieron consumir marihuana regularmente. El uso de marihuana puede entenderse como un comportamiento que se aleja de las normas sociales y que se vincula con otras conductas infractoras. Por lo tanto, los autores proponen que dentro de una subcultura violenta, el uso frecuente de drogas y el comportamiento violento pueden reforzarse mutuamente.⁶⁸

En algunos contextos, el uso de marihuana se entiende como un comportamiento que se aleja de las normas sociales y que posiblemente se acompaña de otras conductas infractoras. Dentro de una cultura violenta, el uso frecuente de drogas y el comportamiento violento son dos factores que coexisten y que pueden reforzarse mutuamente.

Con respecto a los crímenes sexuales, un estudio transversal concluye que la intoxicación con drogas, incluyendo la marihuana, se relaciona con la gravedad de la agresión sexual, aun después de controlar el consumo previo de alcohol. Para los autores de esta investigación, las situaciones y estilos de vida en los que se involucran los hombres con altos niveles de consumo de sustancias se asocian con un incremento en los niveles de agresión al momento de perpetrar un delito sexual.⁶⁹

La intoxicación con alcohol y con sustancias ilícitas, incluyendo la marihuana, se ha relacionado con un aumento en la agresión por parte de los hombres que perpetran un delito sexual, lo que parece relacionarse con el estilo de vida en el que se involucran los sujetos con altos niveles de consumo de sustancias.

J. R. Temple y D. H. Jr. Freeman no encontraron una asociación significativa con las conductas violentas durante el noviazgo y el consumo de marihuana, hallazgo que contrasta con lo informado por J. M. Reingler *et al.*, quienes indican que el uso crónico de marihuana durante la adolescencia y en la edad adulta aumenta el riesgo de violencia en la pareja durante la adolescencia (como víctima y como perpetrador), y de perpetrar violencia de pareja en la adultez temprana, independientemente del uso de alcohol y otros factores de riesgo.⁷⁰ Sin embargo, esta posible relación entre el consumo de marihuana y la violencia en el noviazgo no es confirmada tampoco por otra investigación longitudinal.⁷¹

Con respecto a la asociación entre consumo de marihuana y la violencia ejercida hacia la pareja, particularmente durante el noviazgo, los resultados son contradictorios.

Como puede verse, los resultados de los estudios difieren, lo cual de acuerdo con Moore y Stuart puede explicarse también porque al momento de interrogar acerca de la comisión de actos violentos no se diferencia con claridad si los mismos ocurren durante la intoxicación con marihuana o si estas conductas corresponden a los periodos de abstinencia, pues la disforia característica de esta última condición podría facilitar que el sujeto incurra en conductas agresivas.⁷² A esto se aúna el que suele existir más bien un consumo de varias sustancias al mismo tiempo, y no solamente de marihuana.

La revisión realizada por M. K. Ostrowsky indica que no es posible establecer una asociación directa entre el consumo de marihuana y la violencia interpersonal.

Sin duda, la importante variabilidad en los actos violentos que se analizan en cada uno de los estudios (tipo de agresión medida, reactiva o proactiva, física o no física, etc.) contribuye a que existan diferencias importantes en los resultados. Las investigaciones también difieren en el tipo de población estudiada y en la gravedad de los actos violentos, además de que en algunos de los diseños no se controlan de manera óptima variables confusoras como el consumo de drogas duras, la perpetración de conductas violentas antes de iniciar el consumo de marihuana, el diagnóstico de trastornos psiquiátricos, la victimización previa y las adversidades en la infancia.⁷³

Actualmente no existe evidencia que sugiera que el consumo de marihuana incremente en forma significativa la probabilidad de ser víctima o emisor de conductas violentas.

Conducta delictiva y consumo de marihuana en México

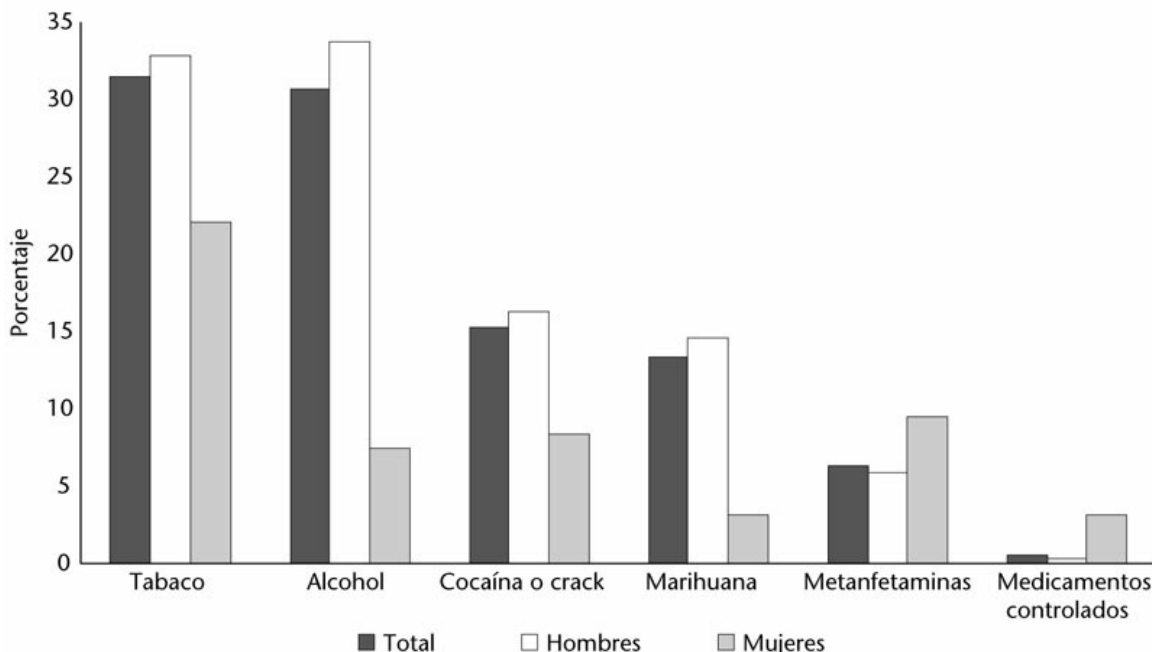
El vínculo entre las conductas violentas y el consumo de marihuana en nuestro país es un tema poco estudiado. Se cuenta con información acerca del estado de intoxicación por parte de población infractora proveniente de los datos de los Consejos Tutelares para Menores del Sisvea (Sistema de Vigilancia Epidemiológica) y de los resultados de la Encuesta a Población en Reclusión del Sistema Penitenciario Federal. Sin embargo, es importante tomar en cuenta que una proporción importante de las detenciones se debe a delitos no violentos.

En 2011, 21% de los menores retenidos en los Consejos Tutelares refirió que se encontraba bajo el influjo de alguna o varias sustancias psicoactivas al momento de cometer el delito. La droga usada con mayor frecuencia fue el alcohol (44.5%), seguido de marihuana (24.5%) e inhalables (16.1 por ciento).⁷⁴

Por su parte, 56.5% de los participantes en la Encuesta a Población en Reclusión del Sistema Penitenciario Federal había consumido sustancias en el curso de las seis horas previas a cometer el delito por el que habían sido

sentenciados. Como se observa en la gráfica VII.1, del total de los convictos (hombres y mujeres) que empleó algún tipo de droga, la mayor parte consumió sustancias legales, específicamente tabaco (33%) y alcohol (30.7%), seguidas de cocaína o crack en 16% de los casos. La marihuana ocupó el cuarto lugar con 13.3%. En el caso de las mujeres, la marihuana fue la quinta sustancia, pues un mayor porcentaje de mujeres refirió haber empleado tabaco, seguido de metanfetaminas, crack o cocaína y alcohol.⁷⁵

GRÁFICA VII.1. *Sustancias consumidas durante las seis horas previas al delito, en convictos en centros penitenciarios federales.*



FUENTE: Elaboración propia basada en la Primera Encuesta en Centros Penitenciarios Federales, CIDE, 2012.

El 56.5% de los participantes de la Encuesta a Población en Reclusión del Sistema Penitenciario Federal refieren que antes de cometer el delito por el que fueron sentenciados consumieron algún tipo de droga, siendo la marihuana la cuarta sustancia en frecuencia, por debajo del tabaco, el alcohol y la cocaína o crack.

Conclusiones

La evidencia que señala un vínculo entre el consumo de marihuana y un mayor riesgo de conductas violentas es inconsistente, y no puede establecerse una asociación causal. Es posible que la variabilidad en los resultados se relacione con fallas metodológicas y, sobre todo, que las investigaciones se dirijan o se enfoquen a distintos tipos de conductas violentas. Además, en varios de los estudios no se distingue si las conductas violentas son perpetradas durante la

intoxicación o en el periodo de abstinencia.

En términos generales, en los estudios que han encontrado una relación entre la intoxicación con marihuana y la violencia hacia terceros, este efecto se limita a la población masculina. En los sujetos que acuden a tratamiento en los servicios de urgencias hospitalarias, no existe una relación entre lesiones provocadas por violencia interpersonal y consumo de marihuana. Algunos datos sugieren que la intoxicación con alcohol y con otras sustancias, incluida la marihuana, puede asociarse con la gravedad de los crímenes sexuales.

Se ha observado que el empleo de marihuana puede incrementar el riesgo de involucrarse en conductas criminales no violentas, como infracciones legales relacionadas con drogas y robos, lo cual se ha explicado por la coexistencia entre el consumo de sustancias, marginación y criminalización del empleo de marihuana.

Con respecto a la violencia ejercida hacia la pareja, particularmente durante el noviazgo, los resultados son contradictorios.

En México, la información proveniente de los Consejos Tutelares para Menores indica que 21% de menores se encontraba intoxicado con alguna sustancia al momento de delinquir, siendo el alcohol la droga más frecuente. En población retenida en el Sistema Penitenciario Federal, el alcohol también es la sustancia que se consume con mayor frecuencia antes de que los infractores cometan un delito. La marihuana ocupa el cuarto lugar en el total de la muestra en los sujetos del género masculino, y un quinto lugar entre las reclusas.

Para dar respuesta a la pregunta de si el consumo de marihuana incrementa el riesgo de conductas violentas será necesario realizar más estudios longitudinales, tanto en población general como en poblaciones específicas, incluyendo presos, usuarios en tratamiento y personas con algún padecimiento psiquiátrico. También en hombres violentos en general, y con la pareja. Es posible que los comportamientos violentos que manifiestan algunos de los consumidores de marihuana, sobre todo aquellos que se desenvuelven en ambientes adversos y violentos, se deban a un estilo de vida “antisocial” más que a un efecto de la sustancia. Sin embargo, esta posibilidad aún requiere ser estudiada con mayor profundidad. Resulta importante que las mujeres sean incluidas en los estudios para conocer si el empleo de marihuana incrementa la probabilidad de que ejerzan violencia o bien de que sean victimizadas.

Accidentes

La relación entre la inhalación de marihuana y los accidentes viales se ha estudiado empleando dos aproximaciones distintas. La primera consiste en la búsqueda de casos de intoxicación con marihuana en los individuos vinculados con accidentes viales. Otra posibilidad, para explorar esta relación, es determinar si los sujetos que han consumido marihuana tienen un pobre desempeño en

pruebas y paradigmas que ponen en práctica las habilidades requeridas para conducir.

Como ya se expuso en el capítulo V, la intoxicación con marihuana y con THC se ha vinculado con un incremento en el tiempo de respuesta y con una disminución en el desempeño de tareas que requieren atención dividida y atención sostenida, déficits que son mucho más evidentes en los usuarios ocasionales.⁷⁶

Las investigaciones que emplean diseños que ponen a prueba la coordinación visomotora y aquellos que emplean paradigmas complejos que pretenden reproducir el manejo de un vehículo también indican que el desempeño de los individuos intoxicados con marihuana o con THC puede ser deficiente.

En uno de estos experimentos se administró marihuana (11% de THC, dosis aproximada de 42 mg) o placebo a 23 sujetos consumidores ocasionales, y 45 minutos después participaron en una prueba conocida como *critical tracking task* (CTT).⁷⁷ Los resultados muestran que a los 45 minutos del consumo (con un nivel en sangre promedio de 9.3 ng/ml), el desempeño en la tarea CTT es deficiente, hallazgo que concuerda con lo registrado en otro estudio.⁷⁸ Otro dato frecuente en los experimentos que recrean la conducción de un automóvil es el incremento en la variabilidad de onda (conocido como *movimiento en onda*) vinculado a la intoxicación con marihuana o con THC.⁷⁹

Al igual que ocurre con otras funciones cognitivas, los usuarios regulares de marihuana presentan tolerancia a los efectos del THC sobre las habilidades visomotoras.⁸⁰ Mientras que en los usuarios ocasionales la inhalación de marihuana, con una dosis de THC de aproximadamente 500 mcg/kg, provoca un pobre desempeño en las tareas de atención dividida, en CTT y en una tarea de inhibición, los usuarios regulares sólo presentan fallas en esta última prueba cognitiva.⁸¹ Debido a la tolerancia, los consumidores regulares requieren de dosis mayores para que se manifiesten las deficiencias.⁸²

Un dato interesante es que aparentemente los sujetos intoxicados con marihuana logran percibir sus limitaciones e intentan compensar estos déficits, a diferencia de lo que ocurre durante la intoxicación etílica. En los simuladores de conducción de un vehículo se ha observado que los sujetos intoxicados con marihuana manejan a menor velocidad y tienden a guardar una mayor distancia.⁸³

En los usuarios ocasionales, la inhalación de marihuana con 11% de THC se sigue de un pobre desempeño en las habilidades psicomotrices requeridas para la conducción de un vehículo, pero en los usuarios regulares se requiere una dosis mayor para que se presenten estas deficiencias.

La investigación en vivo realizada por J. G. Ramaekers *et al.* valoró el efecto

combinado del alcohol (con un nivel sérico de 0.04 mg/dl) y marihuana (dosis THC de 100 a 200 mcg/kg), encontrando que la magnitud de las alteraciones observadas en los individuos que recibieron ambas sustancias son similares a las que presenta un sujeto que conduce con un nivel de alcohol en sangre de 0.09 mg/dl.⁸⁴

Asociación entre el consumo de marihuana y los accidentes automovilísticos

En algunos países desarrollados se han realizado estudios de tamizaje para determinar qué proporción de conductores maneja en estado de ebriedad o bajo la influencia de alguna droga psicoactiva. Los resultados son muy variables, debido en gran parte a las diferencias entre un país y otro, y a las distintas metodologías de los estudios, pero en general, la droga ilegal encontrada con mayor frecuencia es la marihuana. El porcentaje de individuos que manejan intoxicados con esta sustancia va de 0.3% (Australia) a 8.6% (Estados Unidos, los fines de semana por las noches).⁸⁵

El alcohol es la sustancia que se detecta con mayor frecuencia entre los conductores que al momento de sufrir un accidente se encontraban intoxicados con alguna droga psicoactiva. La segunda sustancia más común es la marihuana (en la mayor parte de los estudios, excepto algunos que encuentran a las benzodiacepinas en el segundo lugar).⁸⁶

Los primeros estudios que buscaron establecer un vínculo entre la intoxicación con marihuana al momento de conducir y un mayor riesgo de sufrir un accidente automovilístico fueron poco exitosos debido en parte a que los sujetos con niveles positivos en sangre del metabolito 11-nor-9-carboxi-THC (THCCOOH) fueron incluidos en el grupo de casos positivos, aun cuando este compuesto puede ser detectable en sangre 15 días después del último consumo de marihuana. Los niveles séricos de THC son un parámetro más adecuado para determinar la intoxicación aguda. Sin embargo, este cannabinoide es metabolizado rápidamente y para que el compuesto sea detectable la toma de sangre debe realizarse dentro de las primeras horas de ocurrido el accidente.⁸⁷

Un metaanálisis publicado en el año 2012 incluyó nueve estudios orientados a identificar si la conducción de un vehículo en estado de intoxicación por THC (determinado en ocho de ellos mediante la detección de niveles séricos de THC) incrementa el riesgo de sufrir un accidente automovilístico.

Sólo una de las investigaciones encontró una asociación entre el consumo agudo de marihuana y el sufrir lesiones no fatales durante un accidente vial; al momento de incluir los otros estudios el riesgo estimado resultó no significativo (OR 1.74 IC 95% 0.88 a 3.46).

Por otro lado, los resultados de este metaanálisis indican que conducir bajo

los efectos de la marihuana sí incrementa en cerca del doble el riesgo de provocar un accidente fatal (OR 2.1 IC 95% 1.31 a 3.36). Considerando ambos tipos de accidentes (fatales y no fatales), el incremento en el riesgo estimado es de 1.92 (IC 95% 1.35 a 2.73) (89).

En los conductores es preferible determinar la concentración sérica del THC y no de sus metabolitos, pues estos últimos son detectables aun varios días después de la intoxicación aguda.

Los resultados de un metaanálisis indican que conducir bajo los efectos de la marihuana incrementa al doble riesgo de provocar un accidente.

En aquellas investigaciones que controlan en forma adecuada la presencia de alcohol en la sangre, la intoxicación con marihuana incrementa el riesgo de culpabilidad (ser responsable del accidente) entre 1.29 y 6.6, dependiendo del estudio. En estas investigaciones puede observarse una correlación entre la concentración de THC en sangre y la probabilidad de provocar un accidente, de forma que a mayores niveles séricos de THC, mayor es el riesgo de culpabilidad.⁸⁸

El consumo simultáneo de alcohol y marihuana es frecuente. Mientras que la probabilidad de ser responsable de un accidente fatal es cerca del doble si el conductor se encuentra intoxicado con marihuana, el riesgo de culpabilidad es nueve veces mayor bajo intoxicación etílica, y cuando la ingesta de alcohol y marihuana es simultánea, el riesgo aumenta 14.1 veces.⁸⁹

Límite legal de THC sérico en los conductores

A pesar de que se ha establecido que existe una relación entre la intoxicación con marihuana y un incremento moderado en el riesgo de accidentes automovilísticos, aún no existe un consenso sobre cual debería ser el límite de concentración de THC en sangre permitido legalmente. El debate parte de que en los consumidores regulares, aún después de siete días de abstinencia, es posible detectar niveles de THC mayores a 1 ng/ml.⁹⁰ Además, el establecimiento de un límite se complica debido a que no existe una relación lineal entre los niveles séricos de THC y el desempeño en tareas cognitivas y de coordinación visomotriz, y a que los usuarios ocasionales presentan fallas con dosis menores de THC.⁹¹

Se ha encontrado una correlación entre la concentración de THC en sangre y la probabilidad de provocar un accidente, de forma que a mayores niveles séricos de THC, mayor es el riesgo de ser culpable de un accidente vial.

Establecer un límite legal de niveles de THC permitidos para la conducción de vehículos es complejo, pues los déficits varían ampliamente de un usuario a otro.

En un estudio se encontró que la media de la concentración de THC en los conductores responsables de provocar un accidente fue de 12 ng/ml. En 84% de los casos, el nivel de THC en sangre fue mayor de 5 ng/ml.⁹²

La legislación actual en cuanto a la concentración permitida de THC en suero es muy variable. En Suiza, el límite establecido es de 2.2 ng/ml.⁹³ En Colorado se ha fijado que conducir con niveles mayores a cinco es ilegal, mientras que en Australia es ilegal conducir un vehículo si la detección de THC en sangre es posible.⁹⁴

Un panel internacional de expertos celebrado en 2007 llegó a la conclusión de que la evidencia epidemiológica y experimental no permite actualmente determinar cuál es el límite legal que resulta más aceptable. Sin embargo, tomando como referencia la información disponible y la alta variabilidad interindividual, se propuso un límite de 7-10 ng/ml, tomando como referencia las alteraciones cognitivas y motrices que se presentan en los sujetos con 0.05% de alcohol en sangre, límite permitido para la conducción de vehículos en muchos países.⁹⁵

La concentración de THC en sangre permitida al momento de conducir generalmente va de 0 a 5 ng/ml, dependiendo del país y la región.

Un panel de expertos ha propuesto un límite sérico de 7-10 ng/ml de THC, ya que las alteraciones cognitivas y motrices que se presentan son similares a las detectadas en sujetos con 0.05% de alcohol en sangre.

Si se considera que el límite legal puede tomar como parámetro las alteraciones que presenta un sujeto en estado étlico, el nivel propuesto (a pesar de ser mayor al que se ha aplicado hasta el momento) es conservador, pues una revisión de J. G. Remaekers *et al.* que incluyó datos de más de ochenta estudios experimentales concluye que las alteraciones psicomotrices que se presentan con un nivel sérico promedio 16 ng/ml de THC (que se alcanzan con una dosis de 300 mcg/kg) equivalen a las observadas con un nivel de alcohol en sangre de 0.05 mg/dl.⁹⁶

Conclusiones

Los resultados de los experimentos que han valorado el desempeño de

individuos intoxicados con THC en pruebas de coordinación visomotora, funciones atencionales y en paradigmas que pretenden reproducir el manejo de un vehículo indican que, con un nivel en sangre de 9 ng/ml, los usuarios ocasionales de marihuana manifiestan déficits en estas pruebas. Los usuarios intensos también manifiestan estas deficiencias pero requieren de dosis mayores para que los déficits sean evidentes.

A diferencia de la intoxicación con alcohol (que se asocia a una mayor velocidad de conducción), bajo el efecto del THC los sujetos tienden a conducir más lento y a mantener una mayor distancia de otros vehículos.

Después del alcohol, la marihuana es la sustancia que se detecta con mayor frecuencia en los conductores responsables de un accidente automovilístico. Los estudios de culpabilidad indican que conducir un vehículo estando intoxicado con marihuana incrementa al doble la probabilidad de ser responsable de un accidente vial, riesgo que aumenta hasta 14 veces si el conductor también ha consumido alcohol. Actualmente no existe un consenso sobre el nivel sérico de THC que se considera permisible, pues no existe una relación lineal entre las concentraciones de THC en sangre y el desempeño cognitivo y psicomotriz. En promedio, 16 ng/ml de THC se asocia a déficits similares a los que se observan con una concentración de alcohol en sangre de 0.05 mg/dl. La recomendación de un panel de expertos ubica el límite máximo recomendable entre 7-10 ng/ml, pero la mayor parte de las legislaciones son más estrictas y el límite permitido es de 5 ng/ml o menos.

CARGA GLOBAL DE ENFERMEDAD RELACIONADA CON EL CONSUMO DE MARIHUANA

Los estudios en población general y en usuarios con trastornos por uso de marihuana no dan prueba de que el empleo de esta sustancia incremente la mortalidad en forma significativa. En el caso de los sujetos que han recibido tratamiento por el consumo de marihuana, la relación entre el empleo de esta sustancia y una mayor mortalidad ha resultado mediada por el empleo de otras drogas, principalmente intravenosas.⁹⁷

Los estudios en población general y en usuarios con trastornos por uso de marihuana no dan prueba de que el empleo de esta sustancia incremente la mortalidad en forma significativa.

Otra fuente de información para conocer la relación entre consumo de marihuana y mortalidad son los registros de los servicios forenses. Los datos derivados de un estudio en Australia, que incluyó 1 723 registros, indican que la intoxicación con marihuana es tres veces más probable en las víctimas de

homicidio respecto de las víctimas de suicidio.⁹⁸

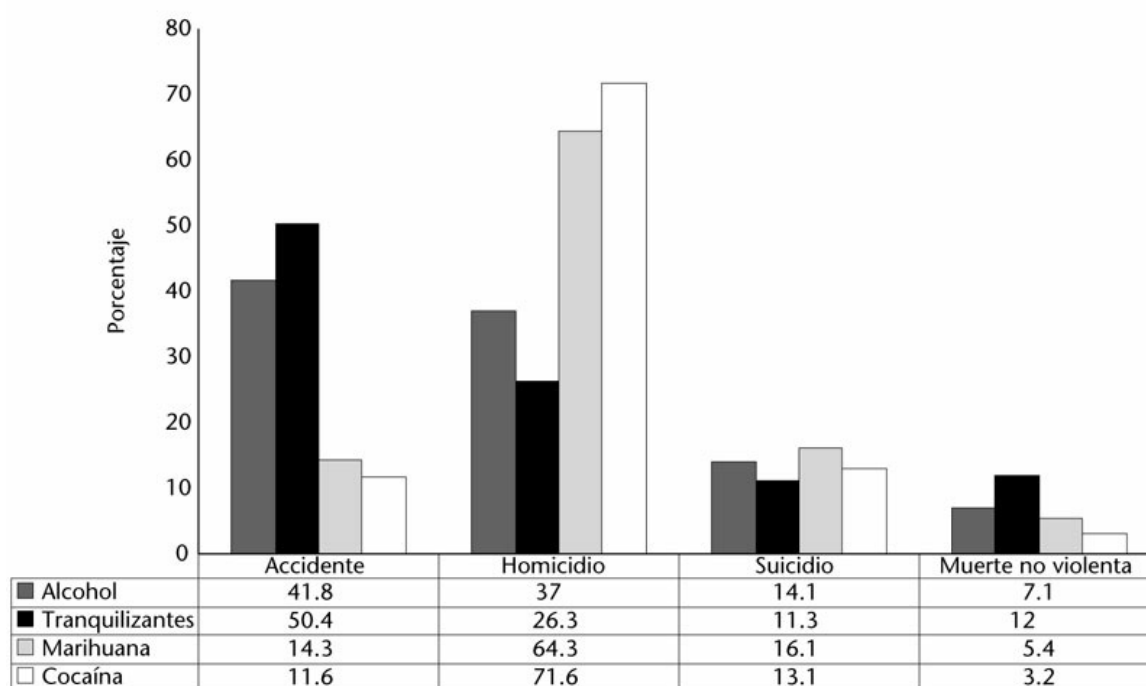
Los servicios médicos forenses (Semefo) de México informaron en 2011 de 7 494 registros, y en 1 446 se encontró que la defunción ocurrió bajo el efecto de alguna sustancia. La sustancia detectada con mayor frecuencia fue alcohol (77.3%), seguida por tranquilizantes (7.7%) y marihuana (7.4 por ciento).⁹⁹

Considerando la causa de defunción, el alcohol y los tranquilizantes fueron las sustancias más frecuentes entre los sujetos finados por un accidente. Mientras que la cocaína fue la sustancia detectada más comúnmente entre las víctimas de homicidio, seguida de la marihuana. En el caso de las defunciones por suicidio, la marihuana y el alcohol fueron las drogas más frecuentes (16.1 y 14.1% , respectivamente). Respecto de las muertes no violentas, la marihuana se ubicó en un tercer sitio (véase la gráfica VII.2).¹⁰⁰

Una de las fuentes más confiables para establecer si el empleo de marihuana constituye un factor asociado a una mayor mortalidad y morbilidad es el estudio de la carga global de enfermedad de la OMS 2010 (Global Burden of Disease Study 2010), en el que se realizó un estimado de las causas de muerte y discapacidad en 187 países entre 1990 y 2010, y en el que el consumo de marihuana no se identifica como un factor de riesgo asociado a mayor mortalidad o años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad (AVAD). B. Calabria *et al.* refieren que el consumo de marihuana quizá podría contribuir marginalmente a desenlaces como accidentes y cáncer; sin embargo, este efecto, de existir, no resulta significativo en la carga global de enfermedad.¹⁰¹

En forma posterior, L. Degenhardt *et al.* estimaron que la dependencia a la marihuana se traduce en 2.1 millones de años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad, lo cual representa 0.08% de la CGE. Se calculó que el consumo de marihuana como factor de riesgo para el inicio temprano de esquizofrenia, recurrencia de los episodios y porcentaje de casos nuevos de esquizofrenia atribuibles contribuye con 7 000 AVAD, lo cual no modifica el porcentaje correspondiente a la carga global de enfermedad por marihuana. Los países con un mayor AVAD atribuibles a la dependencia a la marihuana son los Estados Unidos de América, Canadá y Australia. Latinoamérica ocupa los últimos lugares.¹⁰²

GRÁFICA VII.2. *Distribución de la población según la causa de defunción por tipo de droga.*



FUENTE: Elaboración propia con base en SS / DGAE / Sisvea / Servicio Médico Forense 2011. En SS y DGE, abril de 2013.

De acuerdo con el estudio de la carga global de enfermedad de la OMS 2010, el consumo de marihuana no es un factor que incremente en forma significativa la mortalidad ni los años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad (AVAD).

Con respecto al alcohol y a otras cuatro sustancias ilícitas comúnmente utilizadas, la dependencia a la marihuana ocupa el cuarto lugar en pérdida de AVAD.

Con respecto a la dependencia al alcohol y a sustancias ilícitas (opiáceos, antefaminas, cocaína, marihuana), la marihuana ocupa el cuarto lugar en AVAD, superando a la cocaína.¹⁰³

Conclusiones

A nivel poblacional, el consumo de marihuana no se ha relacionado con un incremento significativo en la mortalidad. Los datos del Semefo indican que la marihuana es la segunda sustancia más frecuentemente encontrada entre los sujetos finados por homicidio. De acuerdo con el estudio de la carga global de

enfermedad de la OMS 2010, el empleo de marihuana no se considera un factor que contribuya en forma relevante a la carga global de enfermedad. Con respecto a la dependencia al alcohol y a sustancias ilícitas (opiáceos, anfetaminas, cocaína, marihuana), la marihuana ocupa el cuarto lugar en pérdida de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD).

COSTOS INDIVIDUALES Y SOCIALES DEL USO DE MARIHUANA

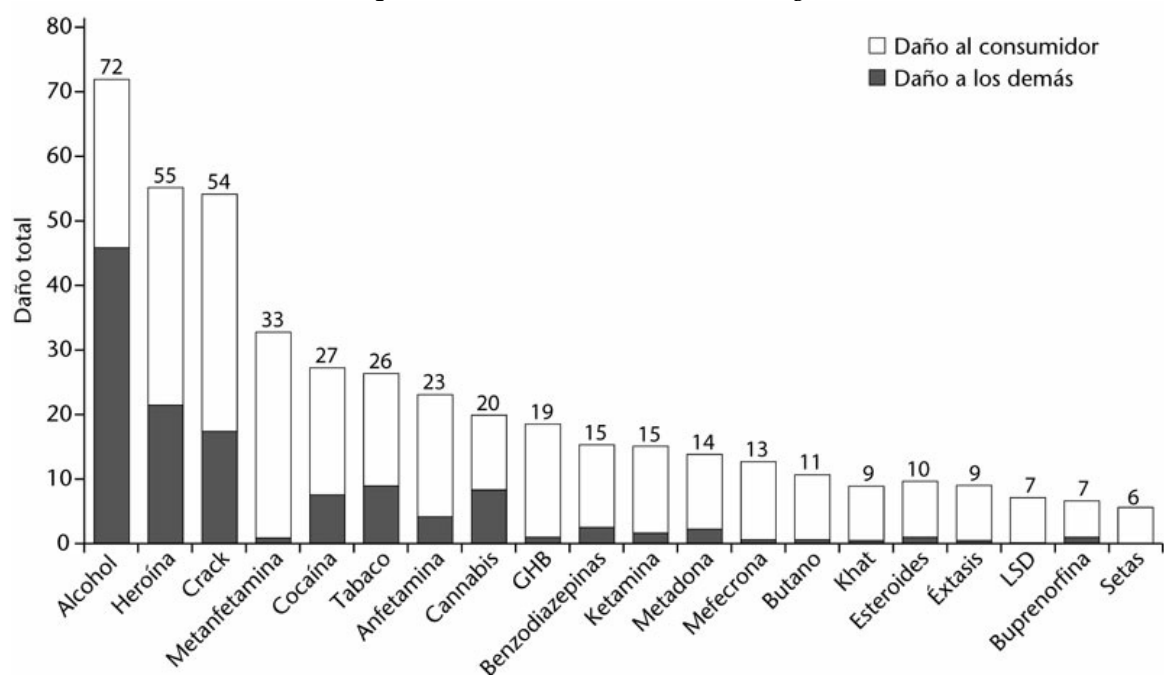
D. J. Nutt *et al.* plantean que, para realizar una apreciación correcta del impacto causado por el mal uso de las drogas, es de utilidad la definición y calificación de los daños que el consumo de sustancias provoca a nivel individual y social. Con la finalidad de definir cuáles drogas se asocian con mayores costos, estos investigadores aplicaron un análisis de decisión multicriterio (ADM), moldeándolo a la gama de daños detectados en el Reino Unido. El ADM mostró que la heroína, el crack y las metanfetaminas son las drogas más nocivas para el individuo, mientras que el alcohol, la heroína y el crack resultaron las sustancias más dañinas para otras personas. En general, el alcohol fue calificado como la sustancia más dañina, seguida por la heroína en segundo lugar, y el crack en tercero. Dentro de las 20 sustancias incluidas en el análisis, la marihuana se ubicó en un octavo lugar (véase la gráfica VII.3).¹⁰⁴

Claramente los resultados de esta investigación no son en su totalidad traspolables a nuestro país. Sin embargo, algunos de los elementos que permitieron la estratificación de las drogas en función de los daños atribuibles son comunes a ambas poblaciones.

El alcohol es la sustancia que ocasiona más daños individuales y sociales, seguida por la heroína en segundo lugar y el crack en tercero. En un grupo de 20 sustancias psicoactivas, la marihuana se ubica en octavo lugar.

Aún así, no cabe duda de que un abordaje de esta naturaleza resulta muy útil para dar un panorama de los riesgos derivados del empleo de sustancias. Asimismo, partiendo de esta información, resulta posible la generación de políticas públicas que respondan a los problemas más urgentes y a los daños individuales y sociales relacionados con consumo de drogas, ya sean legales o ilegales.¹⁰⁵

GRÁFICA VII.3. Drogas ordenadas en función de sus puntajes de daño total, en la que se observa la contribución parcial de los daños individuales y a los demás.



CUARTA PARTE

**ASPECTOS SOCIOCULTURALES RELACIONADOS CON EL USO DE
MARIHUANA**

El consumo de drogas no puede explicarse únicamente a través de la visión de las neurociencias, pues más allá de ser un fenómeno con bases biológicas, potencialmente dañino para la salud, se trata de un hecho social al que se le otorga un significado dentro de un contexto histórico y cultural determinado. Así, el consumo y los usuarios son construidos dentro de un imaginario social, lo que conlleva ciertas respuestas de las personas y de las instituciones, particularmente de aquellas encargadas del cuidado de la salud y de las que persiguen el consumo de las sustancias ilegales como un delito.

Es por ello que muchas posturas en torno al consumo de drogas suelen no estar basadas en el conocimiento sino en creencias; en ocasiones incluso excluyen el significado biológico del fenómeno, y en otras, menoscaban las implicaciones culturales del mismo, de ahí que resulte difícil establecer un diálogo.

El capítulo VIII busca visibilizar algunos de los procesos socioculturales asociados con el consumo de marihuana, más allá de la evidencia derivada de la epidemiología, la farmacología, la neurofisiología, la salud pública y la psiquiatría, presentada en otros apartados.

En primera instancia, se aborda el significado que puede tener el consumo de esta sustancia para los usuarios, así como el estigma asociado que conlleva su desacreditación y discriminación.

Posteriormente, y con la finalidad de construir políticas de inclusión desde una lógica de respeto por los derechos humanos, se elabora una reflexión en torno al tratamiento legal que se le ha dado al consumo de marihuana. Como se expone en el capítulo IX, la marihuana es una sustancia prohibida a nivel global y en ocasiones asimilada penalmente respecto de otras que conllevan un mayor riesgo para la salud, como la cocaína y la heroína. Sin embargo, algunos países han modificado sus leyes y prácticas policíacas, estableciendo que el consumo de marihuana no constituye delito, ni siquiera falta administrativa. De igual manera se ha reivindicado su empleo para fines médicos, y más aún, en algunos países y en entidades federativas de los Estados Unidos como Washington y Colorado, se ha despenalizado el consumo con fines recreativos. En México se ha iniciado ya un debate sobre el tema. Sin duda, una nueva aproximación legal al uso de la marihuana no resuelve el problema del daño que ocasiona a la salud de los usuarios problemáticos, pero podría resolver otras cuestiones, y ésta es la reflexión que pretende despertar el último capítulo de este apartado, en el cual se tratan, entre otros aspectos, la serie de tensiones y conflictos entre las normas internacionales, las nacionales y las normas locales; asimismo, se analizan las implicaciones de la reforma en torno al narcomenudeo (particularmente las dificultades prácticas relacionadas con la cantidad y especie de narcótico), considerando el tratamiento legal que se da a la marihuana en otros países.

VIII. CONTEXTOS SOCIOCULTURALES DEL CONSUMO Y LA ESTIGMATIZACIÓN DE LOS USUARIOS

HACE unas décadas, en las sociedades occidentales el fumar marihuana llegó a ser un rasgo fundamental en la definición identitaria de ciertos grupos, como los hippies. En nuestro país, la marihuana ha sido utilizada por personas adscritas a ciertos agrupamientos juveniles, significándola como una manera de resistirse culturalmente a los poderes establecidos; sin embargo, en la actualidad el empleo de esta sustancia ha tendido a normalizarse en algunos sectores, expandiéndose a una gran diversidad de grupos que no necesariamente le dan el mismo sentido. Aun así, la sociedad continúa asociando el empleo de esta droga con la marginalidad e incluso con la delincuencia, lo cual puede entenderse considerando que las condiciones sociales y económicas de inestabilidad y desigualdad que afectan a un alto porcentaje de la población joven de nuestro país impiden mirar el consumo de marihuana de la misma manera que en los países desarrollados.

La estigmatización ocasiona la desacreditación y el desprecio de los usuarios, debido a estereotipos y prejuicios que se ponen en juego y que, en última instancia, llevan a la discriminación. Este estigma, que asocia el consumo de marihuana con la marginalidad, la violencia y el delito, es todavía mayor cuando se refiere a usuarios que pertenecen a ciertas categorías sociales: hombres jóvenes, provenientes de condiciones socioeconómicas desfavorables.

EL USO RECREATIVO DE LA MARIHUANA

¿Qué significado tiene consumir marihuana en la actualidad? ¿Existe algún tipo de experiencia mística asociada? ¿Es una búsqueda liberadora o es una manifestación de rechazo a su prohibición legal y social? ¿Es solamente una manera de modificar estados de conciencia y percepción con fines recreativos? ¿Fumar marihuana se asocia con ciertas identidades culturales o se ha normalizado su consumo y en consecuencia extendido a diversos sectores? ¿O se asocia, como las drogas “duras”, con la marginalidad, el desarraigo y la violencia?

Como señala Peter Furst, existe una interrelación esencial entre la naturaleza y la cultura, entre la química, la disposición mental y el contexto social e histórico en el uso de sustancias, y no comprendemos aún plenamente el papel farmacológico o cultural de los elementos que se agregan a muchas plantas de psicoactividad conocida o sospechada. Así pues, considerando que los efectos del uso de cualquier sustancia psicoactiva dependen de tres factores condicionantes

(sustancia, consumidor y contexto), es importante dar cuenta de este último, al menos brevemente, por ser un elemento fundamental y, en este sentido, situado de manera específica en un momento histórico particular.¹

Los efectos de una sustancia psicoactiva dependen de tres factores: la sustancia, el consumidor y el contexto, siendo este último un elemento fundamental situado en un marco cultural que es variable y evoluciona con el tiempo.

Describir y comprender contextos específicos implica acercarse a la realidad desde el punto de vista de los actores que los ocupan, por lo que la mayoría de los estudios sobre el tema son de corte cualitativo, destacando como técnicas de recolección de datos las de corte etnográfico (observación, conversaciones) y las entrevistas en profundidad, mismas que dan importancia a la subjetividad tanto de los participantes como de los investigadores. Por todo ello, es difícil hacer una generalización de dichas investigaciones en la medida en que éstas precisamente no pretenden dar explicaciones ni generalizaciones, sino orientar hacia una comprensión sobre el sentido que los sujetos y/o las comunidades le otorgan a los fenómenos, en este caso, al consumo de marihuana.

Este consumo no ocurre en un vacío, y los contextos en que se realiza pueden estar normalizados o no, y estar vinculados con aspectos ya sea lúdicos, rituales o terapéuticos. Aquí se abordará exclusivamente el uso recreativo, debido a que en las sociedades modernas occidentales el contexto habitual de consumo es prioritariamente lúdico. El terapéutico se desarrolla en el capítulo XII, y lo ritual, entendido como “aquel modo de comunicación en donde se transmiten mensajes eternos y duraderos por medio de los postulados sagrados fundamentales”, es un uso poco frecuente, no por ello menos importante, pero es realizado por grupos específicos² que rebasan el objetivo de esta obra.³

El consumo de una sustancia psicoactiva, como la marihuana, puede perseguir distintos objetivos: lúdico, ritual o terapéutico.

La marihuana es, efectivamente, la droga ilegal con mayor prevalencia de consumo en nuestro país, especialmente entre algunos sectores juveniles, por lo que es posible pensar que existe una gran variedad de tipos de usuario. Por ello, cabe preguntarse, ¿existen ciertos contextos en los que es más frecuente consumirla o incluso donde se tolera y promueve su consumo?, y en consecuencia, ¿existen estilos de vida asociados a lo que podríamos denominar una “cultura cannábica”, entendida como una serie de rituales (prácticas rutinarias), símbolos e historias con las que todos los usuarios se relacionan pudiendo ser o no contraculturales?⁴

En las sociedades modernas occidentales, el contexto habitual de consumo de marihuana es recreativo, y al igual que ocurre con otras sustancias, el disfrute de las sensaciones producidas se asocia con una valoración favorable de la experiencia, que el consumidor aprende en sus interacciones sociales con otros.

Lo contracultural se puede definir como “aquellas expresiones culturales que de algún modo se enfrentan, explícita o implícitamente, a las corrientes culturales hegemónicas”⁵ En su acepción sociológica, se refiere a las prácticas sociales, políticas e ideológicas que surgieron en los años sesenta en los Estados Unidos, específicamente al hippismo, y que se extendieron a sectores juveniles de países industrializados hasta destruirse o integrarse en las respectivas formaciones sociales según cada caso. Estas contraculturas suelen también ser culturas juveniles, es decir, expresión colectiva de los jóvenes, que construyen estilos de vida claramente distintivos de la “normalidad” cultural.⁶

En la segunda mitad de los sesenta comenzó una marea de expansión de la marihuana como droga de masas que aún sigue viva. Su inicio se sitúa en esa mal conocida “revolución” contracultural que afloró entonces, cuando jóvenes de clases medias en los países más ricos de Occidente se dieron a la contestación moral y política que incluía nuevos estilos de vida, chocantes gustos musicales e indumentarios, una moral sexual menos represiva y cierto consumo rebelde de drogas ilegales. Todo resultaba tremendamente escandaloso a una moral que unos años antes parecía no ofrecer fisuras ni razones para el descontento. Desde entonces, se ha consolidado una tradición moderna de uso popular de hachís y marihuana que no tiene antecedentes históricos y en la que han participado ya tres generaciones.⁷

La marihuana ha sido asociada a una identidad cultural que se resiste a las normas de la mayoría, y en algunos agrupamientos sociales forma parte de rituales y símbolos que llevan a crear un sentido de solidaridad, comunidad y pertenencia a un grupo.

Al respecto, Sandberg señala que en el mundo occidental, la marihuana ha sido un abarcador de identidad y cultura que se resiste a las normas de la mayoría, y se sigue asociando con tipos de música y estilos de vida, como el *reggae* y el rastafarismo.⁸ Sin embargo, la “cultura cannábica” parece estar actualmente cada vez más fragmentada, por lo que ya no domina las vidas de las personas como ocurría antes, además de que se ha hibridizado con otras influencias culturales y con el uso médico. Los consumidores adultos, personas digamos de 40 años o más, son las que podrían estar más cercanas a esta “cultura cannábica” que los jóvenes o adolescentes que también consumen alcohol y otras drogas, acuden a “antros” y tienen múltiples expresiones musicales.⁹

Usar marihuana en la actualidad no necesariamente define a una persona o grupo como ocurría hace unas décadas. “Fumar mota” no es necesariamente el proyecto de vida más importante para un joven; los usuarios pueden observar o

ignorar rituales y jugar con los símbolos, interpretándolos y reinterpretándolos. De hecho, los usuarios pueden estar “normalizados” y no relacionarse con la “cultura cannábica”, aunque lo que parece permanecer más o menos constante en diversos contextos es el significado de la marihuana como referente de rebelión y de diferencia frente a lo establecido.¹⁰

Así, el fumar marihuana para algunos sectores constituye un modo de identificación con ambientes marginales y de distanciamiento con el formalismo, pero sin realmente llegar a ser marginal ni desviado.

Permite un compartir agradable con amistades sin mayor compromiso social. Evoca atmósferas de relajamiento, de euforia, de goce sensual donde se puede asociar eventualmente comida, bebida y sexo. Es, para algunos, el descanso del fin del día o del fin de semana, el escape en un momento de placentero ensueño donde uno puede dejar correr su imaginación, recrear las ideas más fantasiosas, dejar divagar el pensamiento, soltar las tensiones inducidas por las múltiples obligaciones del mundo moderno. Es como darse el derecho a un recreo, a un paréntesis.¹¹

En países como los Estados Unidos, España y Gran Bretaña, el uso de marihuana se ha ido percibiendo cada vez como más normal y aceptable, lo que no sólo responde a un aumento de la oferta, de la disponibilidad o del consumo, sino a un cambio en las normas que regulan esas conductas y en los valores y significados predominantes. No se ve ya como una conducta inmoral o desviada, aunque no esté completamente aceptada e incluso se espere que no se realice. Esta extensión y normalización, particularmente en amplios sectores juveniles, indica cambios en el significado de uso y difumina algunas diferencias de género y clase social, pues su empleo no se percibe necesariamente como de alto riesgo ni tiene connotaciones negativas o estigmatizadoras, pareciéndose cada vez más al consumo de tabaco y alcohol que al de otras drogas ilegales.¹²

Actualmente la *cultura cannábica* parece estar fragmentada, el consumo de marihuana se ha extendido a amplios sectores, lo cual indica cambios en el significado de uso, se ha hibridizado con otras influencias culturales, su uso médico se ha vuelto cada más importante y en algunos países desarrollados el empleo de esta sustancia no tiene connotaciones negativas tan marcadas.

En esta línea, Vega y Gutiérrez¹³ agregan que las sensaciones producidas por la marihuana no son necesariamente placenteras, y que el disfrute llega por la valoración favorable de la experiencia que los consumidores aprenden en sus interacciones sociales con otros, apropiándose de discursos y prácticas que inhiben el miedo y relativizan los discursos morales que mantienen a raya el consumo de marihuana.

La vertiente lúdica y recreativa del consumo de marihuana en espacios de diversión y relajación conlleva, como señala Nateras,¹⁴ a una experiencia individual que siendo construida colectivamente “no exenta tener ‘un mal viaje’, ‘una mala experiencia’, ya que influye la calidad de la ‘yerba’, el estado físico y

afectivo de quien la consume, así como el ambiente social en el que se esté y los contextos culturales a los que se pertenezca”.

Algunas culturas juveniles otorgan un valor simbólico a las formas de usar drogas, lo que contribuye a las concepciones de los participantes acerca de los rasgos y significados asociados con el comportamiento de consumo. El mantenimiento de normas y valores dentro de ese contexto provee expectativas acerca de cómo debe de usarse una droga en particular, y da oportunidades de compartir actividades rituales que llevan a crear un sentido de solidaridad y comunidad. De esta manera, consumir ciertas drogas de maneras específicas puede modelar lazos sociales e influir en el estatus social.¹⁵

En su etnografía de la cultura del *hip hop*¹⁶ y de las *jam bands*,¹⁷ M. Pawson y B. C. Kelly visibilizan las diferencias en las actividades rituales y rutinas que rodean el consumo de marihuana. La escena *jam*, por ejemplo, muestra un comportamiento amistoso en el cual se comparte la sustancia durante las “tocadas”, incluso con personas desconocidas, lo que lleva con más frecuencia al consumo excesivo. En contraste, en la escena del *hip hop*, y a diferencia de lo que pudiera pensarse, los rituales de los fumadores de compartir el *blunt*¹⁸ solamente en grupos pequeños y entre conocidos, conlleva a la moderación más que a las prácticas de consumo excesivo, que incluso es sancionado por el grupo al ser muy valorada la autorregulación como parte de la hipermasculinidad desplegada por los varones.¹⁹

Para finalizar, queda mucho que investigar sobre este tema en nuestro país. Alfredo Nateras señala que algunos jóvenes, tanto hombres como mujeres, “han empleado la marihuana circunscrita a determinadas adscripciones identitarias, lo cual no implica que pertenecer a tal agrupamiento (por ejemplo, los ‘cholos’ o los ‘hip-hoperos’) defina que se tenga que ser usuario de ciertas sustancias; sin embargo, cuando se utiliza la droga, entra como artefacto cultural en la configuración de esa afiliación de identificación por su valor simbólico, es decir, por lo que representa y significa”. Y agrega:

No hay una sola motivación para el consumo de la marihuana, sino que existen varios sentidos y diferentes significados que se pueden dar al mismo tiempo. Uno de ellos es que interpela a los poderes instituidos, a los mundos adultos, a las instituciones de control —la familia, la escuela— y a las figuras de autoridad. Otro es que ha sido una forma de resistencia cultural que señala una distinción muy notoria en agrupamientos como los “pachucos”, los “tarzanes”, los “hippies”, los “estudiantes”, los “rastas o rastafaris”. Otro más es la intervención que se hace del propio cuerpo en la lógica de la “decisión relativa de sí”, en el entendido de que las corporalidades son espacios de lo poco que les queda a los jóvenes, pues la droga altera física y emocionalmente a como les dé la “gana”.

Sin embargo, otros autores son pesimistas al considerar que

el elevado consumo de drogas del primer mundo no se promueve necesariamente por la condición demográfica (cantidad de jóvenes) de sus sociedades, sino por la condición socioeconómica que disfrutan (su estilo de vida); es decir, pueden recrearse consumiendo droga y eso no los llevará a involucrarse necesariamente en delitos conexos, a desertar de la universidad o a quedar

desempleados; afortunadamente viven en una sociedad que les garantiza cierta estabilidad. Mientras tanto, el consumidor del tercer mundo, con menos garantías sociales, ingiere la droga en un contexto más adverso, sin protección médica, con familias desintegradas, bajo nivel escolar y desempleo.²⁰

En nuestro país el consumo de marihuana se han extendido a sectores más amplios de la población, por lo que no hay un solo significado o motivación para su empleo; sin embargo, el consumo de esta sustancia todavía opera como un artefacto de identificación y como una forma de resistencia cultural, y socialmente aún se le sigue asociando con contextos delictivos o violentos.

Bajo la visión de A. R. L. Ramírez, en los países en vías de desarrollo el consumo de drogas puede tener un impacto más negativo, y es en los sectores con mejor condición socioeconómica donde puede observarse un consumo recreativo.²¹

Conclusiones

En las sociedades modernas occidentales el contexto habitual de consumo de marihuana es lúdico o recreativo, y al igual que ocurre con otras sustancias, el disfrute de las sensaciones producidas se asocia con una valoración favorable de la experiencia, que el consumidor aprende en sus interacciones sociales con otros.

En la segunda mitad de los sesenta, el empleo de marihuana se expandió entre jóvenes de clase media de los países más ricos de Occidente, en un contexto de protesta frente a las normas morales y los poderes políticos, y a partir de ese punto se ha desarrollado una tradición moderna de uso popular de hachís y marihuana. En la actualidad, la “cultura cannábica” está fragmentada y se ha hibridizado con otras influencias culturales. Es decir que el fumar marihuana no necesariamente define a una persona o grupo como ocurría hace unas décadas. En algunas naciones del primer mundo el consumo de marihuana se ha ido percibiendo como una práctica cada vez más normal y aceptable, lo cual se debe no sólo a un aumento de la oferta y del consumo. Existen además cambios en las normas que regulan esas conductas y en los significados que se asocian con el empleo de marihuana.

En México, el consumo de marihuana ha sido un artefacto de identificación con adscripciones identitarias, pero no hay un solo significado o motivación para su consumo y el empleo de esta sustancia se sigue vinculando con una forma de resistencia cultural. Tanto en nuestro país como en otras naciones de Latinoamérica aún se asocia el empleo de marihuana con contextos de ilegalidad y violencia.

LA ESTIGMATIZACIÓN DEL CONSUMIDOR DE MARIHUANA

El punto central de este apartado radica en comprender el estigma que carga la población usuaria de drogas y con dependencia de sustancias, particularmente de la marihuana, como producto de estructuras, mecanismos y discursos sociales que permean la subjetividad de todo sujeto en contacto con el tema: desde el consumidor recreativo, el paciente dual, el médico general y/o psiquiatra, hasta el legislador encargado de las políticas de salud de un gobierno.

Los estigmas hacen referencia a las representaciones sociales negativas basadas en características físicas, psíquicas o sociales que poseen las personas y que los llevan a que sean desacreditadas, aisladas o despreciadas, siendo éste el proceso de estigmatización.²² El estigma discrimina y actúa como un medio de control social que se aplica a través de la marginalización, la exclusión y el ejercicio de poder sobre aquellos individuos que cargan el estigma. Se trata de una elaboración basada en creencias en torno a lo característico o diferencial de un grupo; sólo lo diferente puede ser objeto de una concepción estereotipada y, por lo tanto, no hay estereotipos sin un grupo social de referencia. Atendiendo a lo propuesto por Durkheim acerca de las representaciones sociales, los estereotipos son sociales en su origen, en su referente u objeto (un grupo social) y son compartidos.²³

Los estereotipos son, por lo tanto, el conjunto de creencias acerca de los atributos que poseen personas o grupos específicos; son la expresión y racionalización de un prejuicio y se ubican en la memoria de los individuos.²⁴ Apuntan al aspecto cognitivo; suponen una forma de simplificación en la percepción de la realidad, por lo tanto son construcciones y generalizaciones que conforman tipos de grupos a los que se les atribuyen una serie de características inherentes a la propia cultura del grupo.²⁵ Los prejuicios, por su parte, operan en un nivel relacionado con lo emocional, definiéndose como el afecto o la evaluación negativa del grupo. Por último, la discriminación se relaciona directamente con lo conductual, es decir, sería la conducta de falta de igualdad en el tratamiento otorgado a las personas en virtud de su pertenencia al grupo o categoría en cuestión.

El estigma es una representación social negativa basada en características físicas, psíquicas o sociales de un individuo que lo lleva a ser desacreditado, aislado o despreciado.

G. Touzé²⁶ clasifica cuatro tipos de estereotipos en torno a los usuarios de drogas, a partir de la clasificación de E. Goffman:²⁷ 1) Los existentes en cuanto al propio concepto de droga: su análisis implica considerar qué se entiende por

“droga” y cuáles son todas sus dimensiones, especialmente las culturales y simbólicas. Es importante tener en cuenta que es la sociedad la que determina qué sustancias son consideradas drogas y cuáles no, por lo tanto, la lógica sociocultural es la que impera por encima de la científica. 2) Los relacionados con el fetichismo de la sustancia: la droga se identifica como un ente mágico, se le asigna poderes y capacidades contaminantes, se la explica como algo externo a la sociedad que amenaza a la población sana.²⁸ 3) Los que identifican una actitud individual o colectiva de oposición a la sociedad: a lo largo de la historia se ha identificado al adicto o dependiente a las drogas como un hombre joven, que no acepta las normas sociales y que, para correr con los gastos derivados del consumo de drogas, se ve envuelto en situaciones delictivas. 4) Los asociados con la imagen del usuario de drogas: una persona despreocupada con respecto a su propia salud, al que la droga lo condujo a la degeneración física, psíquica, moral, con rumbo directo a la muerte.²⁹

Proceso de estigmatización del usuario de drogas

B. Link y J. Phelan definen el proceso de estigmatización a través de una serie de operaciones articuladas: 1) se produce una identificación social de diferencias humanas y se establecen las etiquetas; 2) se acopla el etiquetamiento a las características indeseables o estereotipos negativos; 3) tiene lugar una separación entre ellos y nosotros; 4) se experimenta una pérdida del estado y la discriminación; 5) por último, surge la desigualdad, el rechazo y la exclusión como efecto del proceso de discriminación y como muestra de que el estigma depende del poder.³⁰

En la estigmatización de los usuarios de marihuana participa el propio concepto de “droga”, pues es la sociedad la que determina qué sustancias son consideradas drogas “ilegales” y cuáles son “legales”, y en este proceso la lógica sociocultural ha imperado por encima del conocimiento científico.

La imagen popular del usuario de drogas se construye en la opinión pública a partir de los movimientos contraculturales de la década de 1960.³¹ Es en esta década cuando se construye en el imaginario social una visión negativa de los consumidores, y la criminalización de las drogas contribuye a que se den las condiciones para que el consumo se convierta en un hecho conflictivo a nivel social.³² Esta identificación se funde en un contexto marcado por la marginación y fragmentación social, es decir, se tiende a asumir una relación entre uso de drogas, estatus de minoría y pobreza.³³

Los medios de comunicación muestran a la población noticias sobre adictos a

las drogas, relacionando a éstos con actos violentos, robos, muerte, etc. Es decir, ofrecen una visión negra que oscurece una realidad social más amplia.³⁴ El estereotipo que identifica al dependiente de sustancias como “hombre-joven-marihuano-delincuente” contribuye a generar en la población emociones de miedo y rechazo.³⁵ Este fenómeno está fuertemente asociado a un proceso de representación social negativa.³⁶ Las representaciones sociales nos permiten una visión más coherente y tranquilizadora, ya que son compartidas y sirven para comprender los mecanismos que intervienen en los procesos de estigmatización social y para interpretar la construcción social del llamado “problema de las drogas”. Es importante señalar que las representaciones sociales del problema de las drogas no tienen por qué corresponderse con las características objetivas del fenómeno en sí, pues en los fenómenos sociales es igualmente importante lo que en realidad pasa y lo que la gente cree que pasa.³⁷

Desde la perspectiva social, se considera que el uso de sustancias psicoactivas conduce de manera inevitable a la degradación del ser humano. En los imaginarios colectivos de muchos de los no consumidores, la marihuana simboliza la puerta de entrada al “oscuro, peligroso y degradante” mundo de las drogas. Existe una arraigada creencia según la cual la marihuana es la sustancia que introduce a los jóvenes a un consumo desmesurado no sólo de esta sustancia sino de otras tantas. Esta concepción cultural es una de las bases de la argumentación que sustenta el estigma en contra de la marihuana y sus usuarios; sin embargo, partiendo de la evidencia científica de la llamada “teoría de la puerta de entrada” que describe una secuencia frecuente en el inicio de las sustancias legales e ilegales, se entiende que se trata de un fenómeno mucho más complejo, dependiente entre otras cosas del acceso a las sustancias y de la vulnerabilidad del individuo (véase “La marihuana como droga de entrada” en el capítulo VII).

Se considera que las drogas, independientemente de cuáles sean, llevarán a la adicción o la delincuencia, o peor aún, a las dos cosas. El estigma que asocia “uso” con “adicción” no se limita entonces al sujeto que presenta un consumo problemático de drogas, sino que se aplica para referirse a cualquier usuario, sin importar droga o patrón de consumo. De este modo, se invisibiliza a la población de consumidores que no padecen abuso o dependencia, discriminándolos por su supuesta falta de voluntad. El segundo estigma es una extensión del primero, pues al referirse a los usuarios como adictos cuya necesidad de consumo los lleva a perder la voluntad, se implica la posibilidad de robar y agredir a otros para conseguir dinero y comprar más drogas. De esta manera, se cree que el uso de drogas derivará inexorablemente en delincuencia.

Se considera que las drogas, independientemente de cuáles sean, llevarán a la adicción o la delincuencia, imagen social frecuentemente reforzada y que oscurece una realidad social más amplia y compleja.

El estigma del “usuario de drogas ilegales” no se limita al sujeto con dependencia o con consumo problemático, sino que se aplica a cualquier usuario, sin importar la droga o patrón de consumo.

Una vez construida la identificación de sujeto consumidor de sustancias ilegales en el imaginario social, sigue la puesta en práctica de actitudes de segregación, como un elemento que responde al temor que supone la posibilidad de contagio y difusión. Por lo tanto, es la sociedad la que define a los “colectivos desviados”, alejándolos de las “personas normales”. Ante el rechazo social el grupo marginado tiende a cohesionarse y a acentuar su comportamiento, lo que provoca una mayor represión, ampliándose de este modo la espiral de la segregación.³⁸

C. Sterk-Elifson enfatiza que dependiendo de la clase social que ocupe un sujeto se darán interpretaciones diferentes a un mismo hecho. Mientras que el uso de ciertas drogas por individuos de clase media puede visualizarse como tolerable, las drogas y vías de administración más prevalentes entre los consumidores de clase baja quedan asociadas a la idea de destrucción social y estos hábitos se catalogan como reprobables.³⁹ En este sentido, el juicio social varía dependiendo de la droga consumida y de las características sociales del propio consumidor. Con respecto al género del usuario, el empleo de sustancias entre las mujeres es motivo de mayor estigmatización y aislamiento, pues se le atribuyen etiquetas distintas (relacionadas con el fracaso en los roles asignados de madre y esposa).⁴⁰

Dependiendo de la clase social y el sexo de un sujeto se darán interpretaciones diferentes a un mismo hecho, de forma que el uso de ciertas drogas por individuos varones, de clase media, puede visualizarse como tolerable, mientras que el empleo de sustancias por las mujeres y las drogas más prevalentes entre los consumidores de clase baja se catalogan como reprobables.

Ahora bien, los jóvenes consumidores de marihuana visualizan la prohibición y el estigma que genera el consumo como fuentes de incomprensión, rechazo e injusticia. Ellos no se consideran criminales o enfermos por consumir dicha sustancia. Es más, estos consumidores consideran que las personas estigmatizadoras tienen sus propios vicios y que inclusive éstos son más perjudiciales que la propia marihuana, entre ellos el consumo de alcohol, tabaco, ludopatía y hasta la adicción al poder. Este razonamiento muestra cómo los consumidores reconocen con orgullo su gusto-afición-amor por la sustancia, pero también el rechazo a lo que ellos consideran como otras formas de adicciones existentes en la sociedad que los juzga.⁴¹

Sin embargo, la estigmatización empuja a los consumidores a la clandestinidad y, con ello, los aleja de las normas que rigen la vida en sociedad, los excluye de sus derechos y los acerca a la ilegalidad de una forma tal que la clandestinidad se convierte en parte de su identidad, una identidad paralela a la oficial.

Ante el rechazo social el grupo marginado tiende a cohesionarse y a acentuar su comportamiento, lo que provoca una mayor represión, ampliándose de este modo la espiral de la segregación.

Estigma y exclusión en el sistema de salud

Uno de los efectos de la estigmatización es que limita el acceso a ciertos grupos específicos de individuos a derechos básicos como la salud. La particularidad que profundiza la situación desigual en la que quedan las personas que usan drogas ilegales es que sobre ellos cae no sólo la condena social del estigma (simbólico), sino la posibilidad cierta y real de ser encarcelados. Con ello, la minoría de usuarios que han desarrollado un uso problemático a una sustancia ilegal tienen barreras importantes para acceder en forma libre y oportuna a un tratamiento adecuado. Como refiere Aureano al enfatizar el fenómeno del consumo de drogas desde su legalidad y/o prohibición, quedan relegadas las cuestiones relativas a la salud de las personas que tienen un problema de dependencia.⁴²

La estigmatización del consumidor de drogas ilegales y la vinculación a una conducta delictiva es una limitante para que aquellos que requieren tratamiento por consumo problemático reciban atención médica.

Por lo anterior, es relevante estudiar los procesos de estigma como barrera de accesibilidad a la atención en salud, a partir de lo cual es posible plantear componentes que disminuyan dicha exclusión.⁴³

La OPS/OMS propone, como necesidad, que se incluya en la agenda política y sanitaria de los países el tema de la accesibilidad a la atención en salud de aquellas personas con diversas problemáticas de salud mental. Para ello, sería necesario en un primer término visualizar el papel que cumple el estigma, para posteriormente abogar por el respeto de los derechos de las personas estigmatizadas y así diseñar e implementar políticas destinadas a eliminar los efectos producidos por los procesos de estigma.⁴⁴

Un primer camino es poner en discusión las categorías que habitualmente se relacionan con el consumo de drogas: enfermedad y delito. En cuanto a la nominación de enfermedad, es tiempo de separar a quienes hacen usos

recreativos de drogas (principalmente ilegales), de aquellos que manifiestan un consumo problemático. Por su parte, en cuanto a la vinculación con el delito, las políticas de represión han fracasado como estrategias para disminuir la demanda, y no han favorecido el que aquellos que requieren tratamiento por el consumo problemático de sustancias ilegales reciban atención.⁴⁵ La reducción de la estigmatización y la discriminación son entonces fundamentales para la elaboración de políticas de inclusión desde una lógica de respeto por los derechos humanos.⁴⁶

La reducción de la estigmatización de los usuarios de drogas ilegales resulta necesaria para la elaboración de políticas de inclusión, basadas en el respeto a los derechos humanos.

El estigmatizar al consumidor de marihuana evita distinguir entre aquellos que hacen un uso recreativo de la sustancia de aquellos que manifiestan consumo problemático y que requieren de algún tipo de intervención clínica.

Conclusiones

La estigmatización responde a una serie de procesos que implican la identificación de un grupo social, al cual se le etiqueta con características indeseables o estereotipos, quedando dicho grupo separado de la “normalidad” y siendo víctima de discriminación y tratos desiguales. En este sentido, los usuarios de drogas ilegales han sido etiquetados en el imaginario colectivo como individuos que suponen un riesgo social, enmarcados en contextos de marginación y pobreza. Uno de los elementos que contribuye a la estigmatización del usuario de marihuana es que esta sustancia es vista como la “puerta de entrada” al consumo de otras drogas. Los discursos estigmatizadores favorecen que todo uso de drogas ilegales, aun en contexto recreativo, sea visto como un problema de dependencia, impidiendo la identificación de aquellos usuarios de sustancias ilegales que verdaderamente presentan un problema de salud y dificultando su acceso oportuno a un tratamiento adecuado. La reducción de la estigmatización de los usuarios de drogas ilegales resulta necesaria para la elaboración de políticas de inclusión basadas en el respeto a los derechos humanos.

IX. LA MARIHUANA ANTE LA LEY Y LA PENALIZACIÓN DE SU CONSUMO

EL CONSUMO de drogas es un tema que visto desde la perspectiva legal ha ido modificándose a lo largo del tiempo. De la posición tradicionalmente represiva, a partir de leyes que pretendían evitar el daño a la salud por el consumo de psicotrópicos y estupefacientes (incluidas las convenciones internacionales de la Organización de las Naciones Unidas), los países signatarios se obligaron a implementar políticas de reforzamiento de los marcos normativos para castigar conductas relacionadas con la producción y tráfico de sustancias consideradas como psicotrópicos y estupefacientes. Después de más de cincuenta años de esperar infructuosamente los resultados de esas políticas internacionales, no se ha logrado disminuir (al contrario, ha aumentado) el número de usuarios y los problemas sociales implicados en el tema. No se ha evitado el lavado de dinero, el tráfico de armas ni la violación de derechos humanos que, de acuerdo con la ONU, va en aumento en forma global.

Ante la falta de eficacia de las medidas adoptadas, los problemas que genera el tráfico ilícito de drogas, la aparición de formas criminales organizadas, la violación de derechos humanos de miles de personas (algunos de ellos consumidores y otros productores de buena fe), y las numerosas muertes derivadas de la “lucha contra las drogas”, se ha iniciado un debate global sobre la conveniencia de descriminalizar¹ el uso de la marihuana. Se intentan nuevos caminos para convertir un problema de inseguridad global en uno de salud pública, y así poder entender mejor la magnitud del problema y sus eventuales soluciones.

Uno de los aspectos de los que este debate se ha ocupado es la consideración de los daños físicos, psíquicos, sociales y económicos de la marihuana, una de las sustancias prohibidas globalmente, y en ocasiones asimilada de manera penal frente a otras de evidente mayor riesgo para la salud, como la cocaína y la heroína. Lo que podría denominarse como un movimiento de revaloración de la marihuana ha llevado a varios países a modificar sus leyes y prácticas policíacas, estableciendo que el consumo de marihuana no constituye un delito, ni siquiera una falta administrativa. También se ha reivindicado su empleo para fines médicos, como acontece en varios estados de los Estados Unidos, y en algunas entidades como Washington y Colorado se ha despenalizado el consumo con fines recreativos. En México se ha iniciado ya un debate sobre el tema.

El capítulo describe a continuación el tratamiento legal que han dado las leyes mexicanas al problema del consumo de marihuana. Sobresale la cuestión de si se

trata de un asunto de índole federal o si los estados y el Distrito Federal tienen la capacidad legal, es decir, las facultades constitucionales para legislar sobre esta materia y hacer modificaciones que conlleven a un cambio de políticas. Existen criterios que aseguran que existen facultades locales para legislar en materia de estupefacientes, otros difieren y consideran que se trata de una facultad federal exclusiva y reservada al estar encuadrada en el apartado de salubridad que consigna la ley general de salud.

Puede mencionarse, como antecedente, la modificación del código penal que el estado de Campeche realizó en 2010 para incluir artículos en relación con el narcomenudeo que establecían, entre otras cosas, el aumento de la dosis de metanfetamina en tabletas, considerada de uso despenalizado. El entonces procurador general de la República interpuso una acción de inconstitucionalidad y la Corte, de manera unánime, invalidó los artículos del código campechano que legislaban sobre narcomenudeo, incluido el que se refería al aumento de dosis, argumentando que se trataba de un asunto que competía a la Federación.

Finalmente se describen aquí, con las limitaciones obligadas del espacio, algunas notas del derecho internacional y del marco normativo en los Estados Unidos, España, los Países Bajos, Portugal y Uruguay, con el propósito de tener una referencia inicial sobre la cual podría abundarse más adelante.

MÉXICO: DEL TRATAMIENTO PENAL AL CONSUMO DE MARIHUANA

El tratamiento que las leyes penales mexicanas han dado al fenómeno de la marihuana deviene de la disposición constitucional que otorga a la Federación la facultad de legislar en materia de salubridad general de la República. El Artículo 73 establece que el Consejo de Salubridad tendrá la atribución de poner en vigor medidas “en la campaña contra el alcoholismo y la venta de sustancias que envenenan al individuo o degeneran la especie humana”. Se trata originariamente de un asunto federal.

El tratamiento que las leyes penales mexicanas han dado a la marihuana deriva del artículo constitucional 73, que establece que la Federación tiene la facultad de legislar en materia de salubridad, incluyendo las medidas orientadas a disminuir la venta y consumo de drogas.

En los debates del Constituyente de 1917, el diputado José María Rodríguez, uno de los médicos constituyentes, al justificar su propuesta de crear el Consejo de Salubridad General se refirió específicamente a la marihuana. Señaló que era necesario dictar medidas para corregir la degeneración de la raza mexicana, que provenía “principalmente del alcoholismo y del envenenamiento por sustancias

medicinales como el opio, morfina, el éter, la cocaína, la marihuana, etcétera”.² El diputado señaló que el envenenamiento debería atacarse enérgicamente a fin de erradicar el comercio de tales sustancias; sin embargo, no hubo en la alocución del constituyente una sola mención a medidas represivas o penales por el consumo.

Más adelante el presidente Plutarco Elías Calles expidió un decreto con el que fijó las reglas para la importación de opio, morfina y cocaína, lo que constituyó un primer paso hacia la regulación de estas sustancias.³ Después, el presidente Lázaro Cárdenas incluyó en su plan sexenal un apartado sobre la lucha contra las drogas, en el que el gobierno mexicano incorporó la prohibición de las drogas, encomendando estas tareas a la Procuraduría General de la República y a la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

En 1931 se expidió el código penal para el Distrito Federal en materia del fuero común, y para toda la República en materia de fuero federal.⁴ Este código estuvo vigente tanto en el Distrito Federal como en el ámbito federal hasta que en 1999, con motivo de la reforma política de la ciudad capital, la Asamblea Legislativa del Distrito Federal expidió un código penal para el Distrito Federal.⁵ Por su parte, el Congreso de la Unión expidió la modificación al código para precisar que el código penal federal se aplicaría en toda la República para los delitos del orden federal.⁶

Por regla general corresponde a las autoridades locales conocer de los delitos; no obstante, en el caso de las drogas, corresponde a la Federación dictar leyes en materia de salubridad general en toda la República.

La evolución de las normas en esta materia llevaron a que el código sanitario, que en 1931 estableció los “Delitos contra la salud”, fuese derogado por la Ley General de Salud, que precisa las definiciones sobre estupefacientes y psicotrópicos, la distinción entre estupefacientes, las categorías de psicotrópicos y las cantidades para determinar conductas y tipos penales, entre otros.⁷

Por regla general corresponde a las autoridades locales procesar los delitos, no obstante, en el caso de las drogas, corresponde a la Federación dictar leyes en esta materia para todo el país.

Una de las reformas que cobra actualidad es la que ocurrió en 1974, al consignar en el artículo 194 del Código Penal que se impondría prisión de dos a nueve años y multa de 1 000 a 10 000 pesos a quien siembre, cultive o coseche plantas de marihuana. Este artículo derogó el original, el cual no se refería a la marihuana en particular sino a “las semillas o plantas que tengan carácter de drogas enervantes”.⁸ Llama la atención que el precepto sobre la marihuana, ahora derogado, no sancionaba su posesión y que se le daba un tratamiento

específico a quien fuera adicto o no (artículos 198 y 195).⁹

Las leyes penales en materia de delitos relacionados con drogas han cambiado a lo largo del tiempo; por ejemplo, en la década de 1970 se estableció como penas la prisión y una multa a aquellos que cultivasen marihuana, pero no sancionaba su posesión y se le daba un tratamiento específico a los sujetos con dependencia.

La reforma del narcomenudeo

Una reforma de particular relevancia fue publicada en el *Diario Oficial de la Federación* el 20 de agosto de 2009. Se le conoce como “la reforma del narcomenudeo”. Es importante porque rompió la idea, hasta ese momento intocada, de que los asuntos relacionados con los delitos contra la salud eran de competencia exclusivamente federal. La reforma señala que las autoridades locales pueden conocer los delitos contra la salud y también fija las competencias federales y locales en materia de narcomenudeo.

Esta reforma tuvo como propósito establecer el combate coordinado al narcomenudeo por parte de la Federación y de las entidades federativas, así como la generación de un programa nacional de salud para la prevención y tratamiento de la farmacodependencia, que quedaría a cargo de la Secretaría de Salud, en coordinación con dependencias y entidades del sector salud y con los gobiernos de las entidades federativas.¹⁰

El texto legal establece que son competencia de las autoridades locales (policía estatal, procuradurías generales de justicia y tribunales superiores de justicia locales) los casos en los cuales la cantidad del narcótico del que se trate sea menor a mil veces la prevista en la “tabla de orientación” (que es una relación de los narcóticos y de las dosis máximas de consumo personal e inmediato). Son de índole federal la delincuencia organizada, los casos en los que la cantidad de narcóticos sea igual o mil veces mayor a la mencionada en la referida tabla, o si el narcótico en cuestión no está contemplado en la tabla, así como aquellos asuntos que el ministerio público de la Federación solicite se le remitan para su investigación.¹¹

La reforma del narcomenudeo, aprobada en 2009, establece que las autoridades de los estados pueden encargarse de los delitos contra la salud y también fija las competencias federales y locales en materia de narcomenudeo.

La reforma del narcomenudeo tuvo como propósito establecer el combate coordinado al narcomenudeo por parte de la Federación y de las entidades federativas, así como generar un programa nacional de salud para la prevención y tratamiento de la farmacodependencia.

La reforma ha tenido críticas debido a que no avanzó de la forma prevista. Además se han señalado en ella algunas inconsistencias jurídicas. Los delitos contra la salud, en términos generales, son cometidos por la delincuencia organizada. Lo anterior acredita entonces que, en la mayoría de los supuestos de narcomenudeo, la competencia sería la federal. Por otra parte, las autoridades estatales no estaban preparadas para enfrentar los compromisos que derivaron de la reforma. Cabe mencionar que por diversos factores, varios estados no han logrado avanzar en el cumplimiento de esta reforma.¹²

En términos prácticos, la reforma establece que el narcótico está destinado para su estricto e inmediato consumo personal cuando la cantidad del mismo, en cualquiera de sus formas, derivados o preparaciones, no exceda las de la tabla de orientación. La expresión “consumo personal”, como lo advierte Osorio y Nieto, es amplia y consecuentemente imprecisa. En el supuesto de la *Cannabis sativa*, *indica* o marihuana, la cantidad establecida es cinco gramos.¹³

Esto implica que la portación de una cantidad mayor a cinco gramos de marihuana sea tipificada como un delito, pues se presume que el sujeto tiene la intención de cometer las conductas delictivas referidas en el artículo 194 (producir, transportar, traficar, comerciar, suministrar —aun gratuitamente—, prescribir narcóticos, importar o exportar, entre otras acciones).

En términos prácticos, la reforma del narcomenudeo establece que para la marihuana el límite de portación para consumo personal es de cinco gramos.

Un punto por considerar es que la cantidad de marihuana que exime de la responsabilidad penal es difícil de acreditar. No imaginamos a los consumidores llevar una báscula consigo, y menos a los policías que investigan y persiguen delitos haciendo lo mismo. Además, la marihuana con calidad de cultivo profesional se vende por onzas (25 gramos).¹⁴ Aunque también existen presentaciones de marihuana con muy altas concentraciones de THC que se venden en menores cantidades y a un mayor precio, para la mayor parte de los usuarios de marihuana sería muy difícil hacerse de la cantidad (cinco gramos) fijada por la ley y evitar cometer un delito.

Si bien el código penal establece que el juez, al individualizar la pena o medida de seguridad que imponga, tomará en cuenta la cantidad y especie de narcótico incluso si hay antecedente de posesión (es decir, si hay reincidencia, lo cual es difícil de probar), la aplicación de estas consideraciones resulta ser arbitraria, de forma que el tratamiento que recibe quien posee opio, cocaína, heroína o metanfetamina es similar al que se da a quien porta marihuana, cuando las características de los narcóticos son muy diferentes. “Hay gente que llega a la

cárcel con una onza y otros que pueden librarla con dos kilogramos.”¹⁵

Perspectiva

La comunidad internacional participó en distintas convenciones que establecieron la obligación de los Estados signatarios, México incluido, de evitar, entre otras acciones, el consumo de la marihuana. Esta circunstancia jurídica provoca tensiones y eventualmente conflictos entre las normas internacionales, las nacionales y las normas locales en Estados con régimen federal, como es el caso de los Estados Unidos y de México. Si bien la concurrencia en materia de narcomenudeo supone resuelto el asunto legal, desde una perspectiva estricta, la reforma al Artículo 73 constitucional no es para algunos estudiosos base suficiente para generar la jurisdicción y legislación concurrente.¹⁶ La concurrencia existe en materia administrativa pero no hay jurisdicción penal en términos del artículo constitucional y la Ley General de Salud.¹⁷ Podría levantarse la reserva federal para incrementar la cantidad límite de portación en el Distrito Federal o en algún otro estado, pero sería necesario que la marihuana se convirtiera en materia local o concurrente. Si algunos estados o el Distrito Federal lo intentan habría el inconveniente de la dispersión y el tratamiento desigual para un problema que es común a todo el país. No obstante, si existe la convicción de que los estados o el Distrito Federal pueden intentar políticas públicas, nada debería detener un laboratorio social que después permita la expansión de nuevas y mejores prácticas.

Penalización del consumo

La penalización del consumidor puede verse reflejada en los delitos que son la causa de la detención de los convictos, datos a los que se puede tener acceso a través de la Encuesta a Población en Reclusión del Sistema Penitenciario Federal que se realizó en ocho Centros Federales de Readaptación Social, incluyendo una muestra representativa de 821 internos sentenciados: 726 hombres y 95 mujeres. En términos generales, se trata de una población joven (31 a 40 años) con desventajas sociales importantes, como baja escolaridad y exposición a ambientes violentos.¹⁸

Un punto importante por señalar es que los delitos contra la salud representan el principal motivo por el que están sentenciados los internos; ocurre con 60.2% de los hombres, y en el caso de las mujeres este porcentaje asciende a 80 por ciento.

En la gráfica IX.1 se observan las principales conductas relacionadas con drogas por las que se les sentenció, destacando el transporte y la posesión como

las principales. La posesión fue más alta en los hombres (40%) que en las mujeres (30.3%), mientras que el transporte fue una conducta más frecuente en las mujeres (45%) que en los hombres (30 por ciento).

La penalización del consumidor puede verse reflejada en los delitos que son la causa de la detención de los convictos, ya que 60% de los hombres y 80% de las mujeres recluidos en centros penitenciarios federales fueron sentenciados por delitos contra la salud.

La marihuana es la droga por la que hay más sentencias de delitos contra la salud (58.7%), siendo mayor el porcentaje en los hombres (61.7%) que en las mujeres (42.1%); le siguen la cocaína y, en menor proporción, otras drogas, como metanfetaminas, heroína y medicamentos controlados, sustancias que entre las mujeres son causa de detención con mayor frecuencia (gráfica IX.2).

La marihuana es la droga por la que hay más sentencias por delitos contra la salud, siendo las conductas más penalizadas la portación y el transporte.

Estos datos indican que la mayor parte de los reclusos en los centros penitenciarios federales han sido sentenciados por delitos contra la salud, entre los que se incluyen todas las actividades vinculadas con la posesión, transporte, tráfico, venta y producción de psicoactivos ilegales. Es de interés que la marihuana es la droga por la cual se ha dado el mayor porcentaje de condenas, especialmente debido a posesión y transporte.

En el caso del delito por portación, la información disponible en la encuesta no especifica la cantidad que el individuo traía consigo al momento de ser detenido, sólo podemos deducir que en el caso de la marihuana se trataría de cantidades superiores a cinco gramos, en muchos de los casos posiblemente sólo con fines de consumo personal.

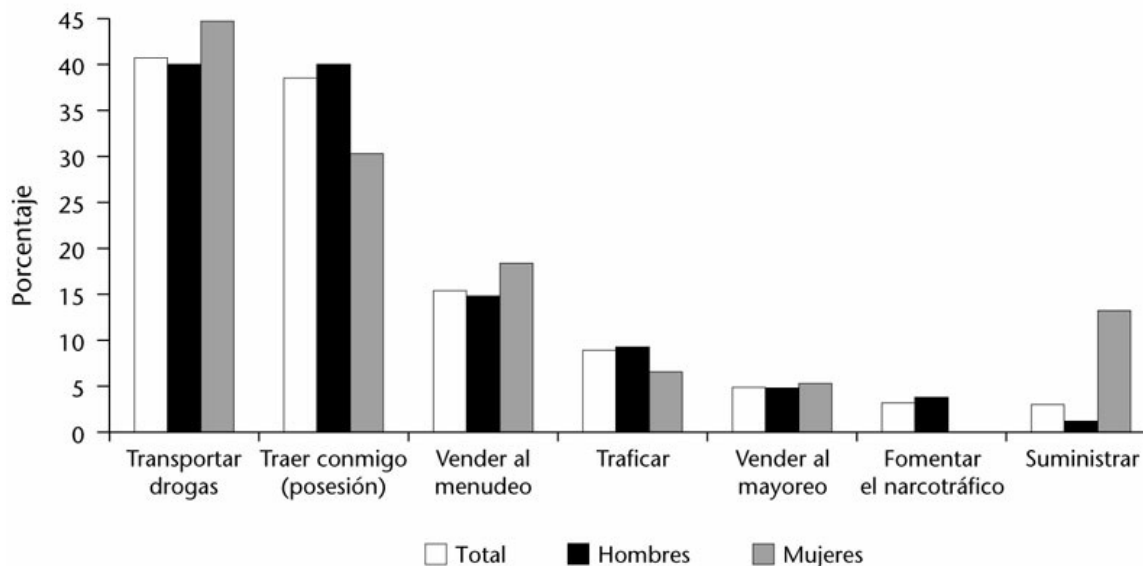
NOTAS DE DERECHO COMPARADO

Al tratarse de un tema global, el tratamiento jurídico de las drogas en la arena internacional debería ser uniforme. No obstante, las políticas nacionales sobre el tratamiento normativo de enervantes y psicotrópicos y las políticas sobre drogas son sustancialmente diferentes y en ocasiones contradictorios.

Algunos países como China y los Estados Unidos abordan el consumo de drogas principalmente mediante la aplicación de la ley y luchan contra el tráfico y el consumo a través de la penalización, mientras otros, como los Países Bajos y Portugal, buscan brindar ayuda a los usuarios y mitigar las consecuencias

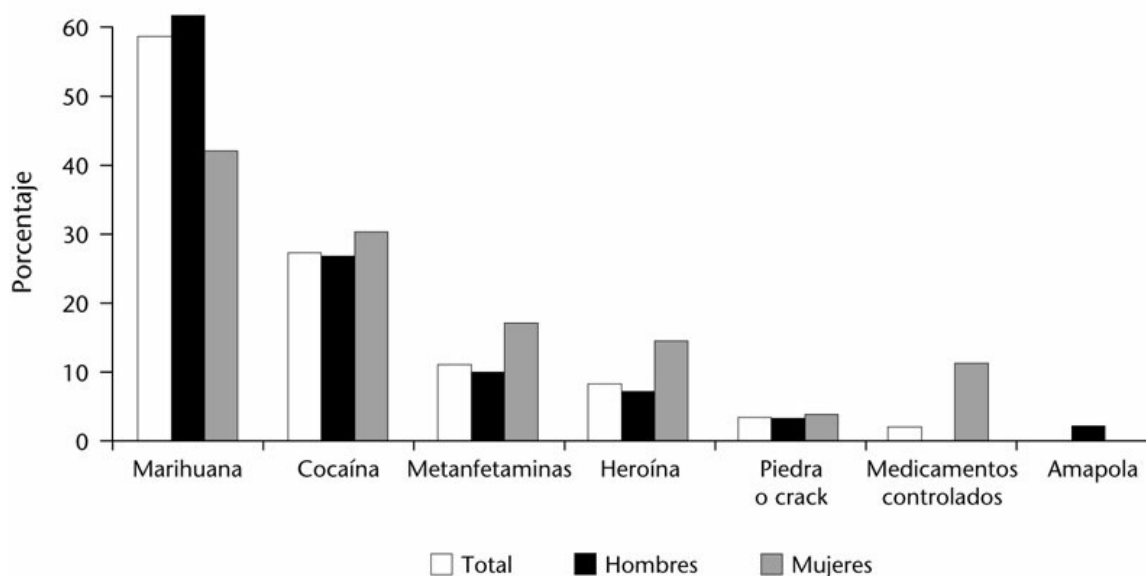
adversas del uso de las drogas. El problema afecta de manera distinta a los países, y cada uno tiene diferentes respuestas. Para algunas naciones se trata de un problema menor y meramente doméstico; para otros, como México, el hecho de surtir mayoritariamente al mercado de drogas más grande del mundo se ha convertido en un problema de seguridad nacional que ha afectado la estabilidad, el desarrollo económico, la salud pública y hasta la política interna.

GRÁFICA IX.1. *Conductas relacionadas con delitos contra la salud en personas sentenciadas en centros penitenciarios federales.*



FUENTE: Elaboración propia basada en la Primera Encuesta en Centros Penitenciarios Federales, CIDE, 2012.

GRÁFICA IX.2. *Sustancias por las que fueron sentenciados internos de centros penitenciarios federales.*



FUENTE: Elaboración propia basada en la Primera Encuesta en Centros Penitenciarios Federales, CIDE, 2012.

Las políticas nacionales sobre el tratamiento normativo de enervantes y psicotrópicos y las políticas sobre drogas son sustancialmente diferentes entre un país y otro.

Algunos países como China y los Estados Unidos abordan el problema de las drogas desde la aplicación de la ley y luchan contra el tráfico, mientras otros, como los Países Bajos y Portugal, buscan brindar ayuda a los usuarios y mitigar las consecuencias adversas del uso de las drogas.

Estados Unidos

Como acontece en casi todos los países, el desarrollo histórico del tratamiento legal a la marihuana está rodeado de controversia: entre quienes desearían la liberación absoluta de la posesión y consumo, y quienes por el contrario, pretenden mayores sanciones para generar una supuesta atmósfera libre de drogas. Entre los primeros se encuentran quienes piensan tanto en la creación de un mercado absolutamente libre, como en un esquema de control estricto, con altas cargas impositivas, controlado y con autorizaciones oficiales para operar. Los beneficios de este esquema son la reducción del gasto público para reprimir el mercado ilícito, la disminución de las violaciones a los derechos humanos o, como lo ha planteado Anand Grover, relator especial de la ONU, la posibilidad de “asegurar que los derechos de las personas que consumen drogas sean respetados, protegidos y cumplidos”.¹⁹ Quienes se oponen señalan que la liberalización llevaría a la aprobación del uso de las drogas bajo el brocardo de que lo que no está prohibido está permitido (*permissum videtur id omne quod non prohibitum*), lo que llevaría a un incremento en el consumo de la marihuana.

La historia legal de la marihuana en los Estados Unidos comprende capítulos de prohibición represiva y los recientes intentos de legalización y liberación. Antes de 1900, el consumo de la marihuana fue libre. En la ciudad de El Paso se dictaron reglas contra el uso del “loco weed” en 1914, y para 1933, 32 estados de la Unión Americana habían promulgado leyes prohibitivas alegando que la marihuana era desencadenante de violencia entre los inmigrantes. Para 1940 todos los estados la habían determinado ilegal. Las sanciones por la posesión de marihuana eran iguales a las de la heroína. A partir de los años sesenta, con la aparición del movimiento juvenil mundial, los Estados Unidos presenciaron las protestas juveniles en contra de la guerra en Vietnam y el surgimiento del movimiento hippie, que provocó la experimentación casi generalizada de la marihuana entre los jóvenes. A partir de 1978, al menos 11 estados habían dejado de penalizar la posesión, aun cuando las autoridades del gobierno federal perseguían a quien se encontrara con marihuana en esos estados, en un claro

conflicto de leyes estatales con la ley federal, contradicción que todavía subsiste.

La historia legal de la marihuana en los Estados Unidos comprende capítulos de prohibición y los recientes intentos de legalización y liberación.

En el momento en que subió notablemente la cifra de usuarios, el presidente Jimmy Carter, en un informe al Congreso de los Estados Unidos en 1977, declaró que el país debería permitir la posesión de menos de una onza de marihuana, además de un amplio programa para atender a los adictos. Según Carter, ése era el criterio imperante en su tiempo, hasta que llegó el gobierno de Ronald Reagan y cambió la política al renovar los esfuerzos por controlar la importación de drogas provenientes de países extranjeros.²⁰ A la llegada de Reagan a la presidencia, la distensión provocada por la posición de Carter cambió sustancialmente. La Drug Enforcement Administration (DEA) consideró a la marihuana como el más serio problema de los Estados Unidos y se aumentaron las penas.²¹

Hasta ahora, 23 estados de los EUA han legalizado el uso de la marihuana, y en Colorado, Washington y Alaska también es permitido el uso recreativo.

El marco normativo de la marihuana oscila, como muchas otras materias (migración, matrimonio entre personas del mismo sexo, aborto, etc.) en una doble reglamentación, producto del carácter coextenso de los regímenes federales. El gobierno federal establece lo que es el marco federal, mientras cada uno de los 50 estados se permite su propia legislación, a partir de lo que la regla de distribución de competencias del pacto federal establece.

La norma federal que se ocupa de las drogas ilícitas (incluyendo la marihuana) es la Controlled Substances Act, promulgada en 1970.²² Los estados han iniciado un movimiento hacia la legalización de la marihuana que ha cambiado la perspectiva del problema en los Estados Unidos. Hasta ahora, 23 estados han legalizado el uso de la marihuana para fines médicos y la lista sigue creciendo. Como es sabido —por la enorme difusión que tuvo el hecho—, los estados de Colorado, Washington y Alaska dieron el siguiente paso, que fue legalizar la marihuana para su uso recreativo.²³

Países Bajos

Contrario a la idea generalizada de los Países Bajos como un paraíso de las drogas, este país no ha legalizado la marihuana, pero autoriza su venta en establecimientos comerciales específicos (*coffee shops*). No obstante, la policía

persigue el tráfico de marihuana. Es probable que no se haya dado aún la legalización, a pesar de la autorización para su venta casi indiscriminada en locales comerciales, debido a los compromisos asumidos por los Países Bajos en las convenciones internacionales. Las condiciones para la venta de marihuana en los *coffee shops* son muy estrictas. Se combate el tráfico de cantidades grandes de marihuana, así como su venta en lugares no autorizados o en la calle. Existen programas de ayuda a los adictos, tanto desde el punto de vista médico, en aspectos relacionados con su desintoxicación, así como en la atención física y psíquica, sin desatender los aspectos sociales, en tanto se pretende no estigmatizar a los adictos al no perseguirlos penalmente por el simple consumo.

Una característica singular de la política holandesa es la libertad que tiene la policía para determinar baja prioridad en la investigación de los delitos relacionados con las drogas. En cuanto a la tenencia de drogas duras, la posesión de menos de 0.5 gramos de drogas duras tiene baja prioridad en la investigación, como la tiene la posesión de menos de 30 gramos de marihuana, que si bien es punible, tiene una prioridad baja en la investigación y persecución. Existe un interés policiaco mayor en la venta que en la tenencia de pequeñas cantidades.²⁴

Los Países Bajos se percataron de que su política liberal respecto de la marihuana generó una modalidad del turismo inconveniente para ese país. El llamado por los españoles “turismo del porro”, que es tan notorio en ciudades como Ámsterdam, se verá limitado en cuanto entre en vigor una nueva legislación que modificará el funcionamiento de los *coffee shops*. Al entrar en vigor las nuevas normas, estos establecimientos estarán obligados a atender únicamente a socios que tendrán que ser residentes. De igual manera, no se venderán las variedades más fuertes de marihuana que contienen mayor cantidad de THC. Por lo pronto los establecimientos en que se permite la venta y consumo de marihuana se han transformado, por regulación gubernamental, en clubes cerrados. El acceso solamente está permitido a ciudadanos holandeses o residentes legales. Los extranjeros no podrán ingresar a los *coffee shops* como en el pasado.

En los Países Bajos se permite la venta de marihuana para uso recreativo en establecimientos específicos. El tráfico y la venta no autorizada se consideran delitos y se favorece el tratamiento de aquellos individuos que desarrollan un consumo problemático de la sustancia.

El porcentaje de consumidores de marihuana en los Países Bajos se encuentra en la media del resto de los países europeos. Algo relevante es que desde 1996, el consumo de drogas ilegales (incluyendo la marihuana) entre los estudiantes de bachillerato ha disminuido.

Respecto del impacto de la regulación de la venta de marihuana en los Países Bajos, las estadísticas muestran que la prevalencia del consumo de la marihuana en la población entre 15 y 64 años se incrementó de forma leve entre 1997 y 2001, después descendió, y para 2005 alcanzó el mismo porcentaje que se registró en 1997. En términos generales, el porcentaje de consumidores de marihuana de este país se encuentra en la media del resto de los países europeos. Algo relevante es que desde 1996 el consumo de drogas ilegales (incluyendo la marihuana) entre los estudiantes de bachillerato ha bajado en forma progresiva.²⁵

España

La legislación española es muy abundante sobre el tema de las drogas. Como prácticamente con todas las legislaciones, España adaptó sus leyes a las normas contenidas en el Convenio Único de la ONU de 1961.

En cuanto a la legislación penal, el código penal español establece las penas que corresponden a conductas como el cultivo, la elaboración o tráfico.²⁶ En los términos de esta disposición, el cultivo y la venta de marihuana están prohibidos. Se ha discutido, tanto judicialmente como en la doctrina, si la posesión para el autoconsumo y la donación encajan en las conductas que tipifica el código penal. Un sector mayoritario de la jurisprudencia y de la doctrina ha concluido que estas conductas no configuran el tipo penal. El consumo no es delito, como tampoco lo es la tenencia previa al consumo, salvo que el consumo sea en la vía pública.

Existe una tendencia a considerar la marihuana como de uso terapéutico. El Plan Nacional de Drogas, a cargo del Ministerio de Sanidad, ha señalado que “el potencial terapéutico de la marihuana ha sido revisado ampliamente en numerosas publicaciones científicas. Existe evidencia científica para su uso terapéutico en el caso de náuseas y vómitos secundarios al tratamiento con antineoplásicos, la pérdida del apetito en sida, cáncer terminal y el tratamiento del dolor neuropático en la esclerosis múltiple”.²⁷

Portugal

A partir de la ley 30/2000 se despenalizó la posesión, uso y compra de droga (incluida la marihuana) para consumo personal tanto de usuarios casuales como de adictos. Estas conductas se tratan como faltas administrativas. Si se encuentra a una persona en posesión de drogas, incluida la marihuana, se le confisca la sustancia y se le lleva a una comisión de tratamiento y rehabilitación.

La nueva legislación portuguesa generó muchas críticas, especialmente de los sectores conservadores. No obstante, los resultados han sido alentadores. Un estudio del Instituto Cato de los Estados Unidos demostró que las tasas de

consumo de drogas han disminuido notablemente, al igual que las infecciones causadas por el intercambio de agujas sucias en los adolescentes, mientras que el número de personas que acuden a tratamientos contra las adicciones se duplicó.²⁸

En España se ha empezado a considerar el uso terapéutico de la marihuana, y en Portugal la posesión, uso y compra de drogas para consumo personal se consideran faltas administrativas y se ofrece tratamiento a los sujetos con problemas en el consumo.

Uruguay

En agosto de 2013, Uruguay dio el primer paso entre los países latinoamericanos en legalizar el consumo, la producción y la venta de marihuana. La decisión impulsada por el presidente José Mujica comprende la creación de un monopolio de Estado en el negocio de la marihuana, y un régimen de concesiones o licencias a empresas para que produzcan y distribuyan el producto. Se ha aceptado que la medida tiene como propósito disminuir la violencia y la inseguridad y reiterar que la política de drogas es un asunto de salud pública. En Uruguay, la política represiva no tuvo éxito; entre más decomisos y más presos por narcotráfico, mayor resultaba el consumo de drogas y la violencia derivada de la confrontación militar con el crimen organizado.²⁹

El proyecto fue aprobado por el Senado a finales del 2013 y establece que las actividades necesarias para la legalización de la marihuana se harán en un marco de reducción de daños, con medidas que alerten tanto a la población general como a aquella potencialmente consumidora sobre las consecuencias y efectos perjudiciales del consumo de marihuana.

Uruguay aprobó en 2013 una reforma que despenaliza el consumo de marihuana y que apuesta por la legalización, en conjunto con medidas que alerten a la población sobre las potenciales consecuencias perjudiciales del consumo de esta sustancia.

DERECHO INTERNACIONAL

La Convención Única sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas, de 1961, establece que los extractos de marihuana están clasificados como estupefacientes sometidos a la fiscalización, de acuerdo con los anexos I y IV de dicha convención. Esta convención estuvo ratificada por 166 países, incluido México. La fiscalización de la marihuana está sujeta a las mismas medidas de inspección,

en el supuesto de que alguna de las partes signatarias de la convención permita el cultivo de la planta de cannabis. Los países signatarios aceptaron adoptar las medidas necesarias para impedir el uso indebido por tráfico ilícito de marihuana.³⁰ La misma convención establece que los países se obligan a adoptar las medidas necesarias para que, entre otras conductas, la posesión de estupefacientes se considere como delito, y que los delitos graves sean castigados con penas de prisión u otras penas de privación de libertad.³¹

El Convenio de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, que fue ratificado por 158 países, clasifica los principios activos de la marihuana (THC y el dronabinol) como sustancias psicotrópicas y confirma la obligación de las partes de considerar como delito todo acto contrario a cualquier ley o reglamento que se adopte en cumplimiento de las obligaciones impuestas por la convención y que se haga intencionalmente. La Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988 exige que se tipifique penalmente la posesión de drogas con fines de tráfico y la posesión para consumo personal.³²

La Convención Única sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas, de 1961, clasifica a los derivados de la cannabis (marihuana, hachís) como estupefacientes, y la posesión de este tipo de compuestos se considera un delito.

Algunos opositores (Raymond Yans) a la despenalización de la marihuana para fines recreativos aprobada a fines de 2012 por los estados de Washington y Colorado han señalado que el hecho constituye, además de una contradicción entre lo preceptuado por los niveles estatal y federal, una violación a los compromisos contraídos por los Estados Unidos en los tratados de control internacional de las drogas.³³

Desde su celebración en 1961, la convención y las subsecuentes reformas y adiciones que ésta ha sufrido no han logrado prevenir la producción ilícita y la utilización de la marihuana para fines recreativos. Es un hecho que el sistema internacional no ha sido capaz de mitigar los graves problemas que trae consigo el uso de las sustancias prohibidas: violación de derechos humanos de los usuarios, sobrepoblación carcelaria y violencia derivada del tráfico de la marihuana. Las políticas públicas se han tenido que mantener incólumes en razón de que los países signatarios a las convenciones internacionales sobre narcóticos están obligados a mantener políticas de criminalización a los usuarios. Un movimiento global para lograr que las políticas nacionales sufran un cambio que favorezca la prevención de riesgos por el uso de drogas ilícitas, o nuevos controles que eviten los problemas generados por la represión indiscriminada a usuarios (considerados más como delincuentes o trasgresores de las leyes que consumidores, algunos de los cuales podrían requerir atención), hará necesario

que se revisen los términos de los tratados existentes y que se genere un movimiento a favor de normas internacionales acordes con los desarrollos científicos y sociales del mundo globalizado.³⁴

Desde su celebración en 1961, la Convención Única sobre Estupefaccientes de la ONU y las subsecuentes reformas y adiciones que ha sufrido no han logrado prevenir la producción ilícita y la utilización de la marihuana para fines recreativos.

Expertos —como Robin Room y Peter Reuter— han señalado que las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud no han sido atendidas por la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, por sus siglas en inglés) ni por la Comisión sobre Drogas y Narcóticos. El director de la OMS, bajo presión de la UNODC, no transmitió a esta agencia (con sede en Viena) una recomendación del Comité número 33 de expertos, en el sentido de que el principal componente activo de la marihuana, el delta-9-tetrahidrocannabinol, debería reclasificarse al grupo II, el más bajo en términos de la Convención de 1971. Otra recomendación similar de otro comité de expertos también fue rechazada por la Comisión sobre Drogas y Narcóticos.³⁵

Llama la atención que en el derecho internacional no existan convenciones internacionales sobre sustancias como el alcohol, cuyos daños a la salud están globalmente aceptados. En el caso de la Convención sobre el Control del Tabaco, los expertos consideran sus disposiciones mucho más débiles que las contenidas en las Convenciones sobre Drogas.³⁶

De acuerdo con la convención de 1961, la marihuana pertenece al grupo IV de estupefaccientes, junto con la heroína, pero actualmente grupos de expertos han propuesto que podría ser clasificada en el grupo II, que incluye psicotrópicos con posibles aplicaciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

Una nueva aproximación legal al uso de la marihuana no resuelve el problema del daño que ocasiona a la salud de los usuarios, pero resolvería otras cuestiones. México tiene derecho a experimentar nuevas vías para regular el consumo de drogas, particularmente la marihuana. Se dice que la marihuana es la entrada al uso de otras drogas ilícitas. Lo cierto es que el mercado negro de la marihuana es el mismo que el de otros estupefaccientes, de manera que el usuario está en contacto con proveedores de marihuana y de otras sustancias ilícitas.³⁷

La implementación de nuevas políticas en materia de uso de la marihuana en

los países signatarios de las convenciones internacionales llevaría a un conflicto con el derecho internacional. Algunos países como Suiza y los Países Bajos han optado por retirarse de las convenciones y volverse a incorporar posteriormente con las reservas específicas. Bolivia ha utilizado esta estrategia para que su legislación permita el uso de hojas de coca para mascar.³⁸ Existe también la posibilidad teórica de que un grupo de países participe en un nuevo tratado que entre en contradicción con las convenciones anteriores y que sentaría un precedente.³⁹

La regulación legal del mercado de marihuana puede considerarse una alternativa para enfrentar con mayor responsabilidad un asunto que requiere de aproximaciones científicas, sociales, jurídicas e integrales para que se atienda de mejor manera una realidad a la vista.

QUINTA PARTE

PROGRAMAS PREVENTIVOS Y MANEJO TERAPÉUTICO INTEGRAL DEL USUARIO CON CONSUMO PROBLEMÁTICO DE MARIHUANA

Para enfrentar la problemática del consumo de sustancias a nivel mundial, se ha implementado un abordaje de dos frentes: por un lado tratando de reducir la oferta de las drogas a través de medidas que apuestan por la prohibición, a fin de reducir la disponibilidad y la exposición a las sustancias; y en el otro tratando de reducir la demanda de un bien de consumo (como lo es la marihuana) implementando estrategias de prevención y atendiendo a los sujetos consumidores.

Dentro de los mecanismos que se emplean para atacar la problemática del consumo de drogas se pueden distinguir dos tipos de estrategias: aquellas dirigidas a reducir la oferta de las sustancias y otras orientadas a reducir la demanda de un bien de consumo, en este caso, las drogas ilegales.

Hoy en día hay pocas dudas respecto de que, en cierto grupo de individuos, el consumo sostenido y regular de marihuana puede generar dependencia a esta sustancia así como daños a la salud biopsicosocial del sujeto, su familia y entorno.¹ No sólo el consumo regular puede resultar perjudicial, pues existen individuos que estando intoxicados con marihuana incurren en conductas que, dependiendo del contexto, pueden tener consecuencias sobre su salud y su funcionamiento social.

Como se expuso en el capítulo III, y para fines operativos de esta sección, dentro de los consumidores de marihuana distinguimos dos grupos: los “usuarios no problemáticos de marihuana”, en el que se incluye a los individuos consumidores de marihuana en quienes ni la cantidad utilizada de marihuana ni los periodos en el que comenzó a utilizarse o la regularidad de su uso, y por supuesto, ni la sumatoria de las vulnerabilidades individuales, han condicionado repercusiones en el funcionamiento del individuo; y los “usuarios problemáticos de marihuana”, ya sea porque presentan dependencia a esta sustancia o porque cursan un patrón de consumo congruente con abuso o consumo perjudicial, debido a que el empleo de marihuana ha ocasionado efectos nocivos en alguna de las esferas de funcionamiento del individuo.

Las estrategias dirigidas a reducir la oferta de las drogas apuestan por la prohibición, a fin de reducir la disponibilidad y la exposición a las sustancias, mientras que el enfoque de reducción de la demanda se orienta hacia la prevención del consumo y la atención de aquellos sujetos con un consumo problemático.

Desde esta perspectiva, no todo uso puede ser considerado patológico ni todo consumo lleva irremediablemente a la dependencia. Si dejamos de considerar al usuario esporádico y sin daño asociado como sujeto blanco de tratamiento, “curamos” a la mayor parte de los usuarios.

Acorde con esta visión se encuentra el trabajo de la doctora B. Acevedo, en el Reino Unido, “creando al usuario de marihuana, un análisis postestructuralista de la reclasificación de la marihuana en el Reino Unido 2004-2005”.² La colega acierta al afirmar que el cambio de enfoque resuelve un problema que no debiese existir.

Expuesto esto, en el capítulo se sustituirá el término “adicto/adicción” por “usuario problemático”, ya que consideramos que delimita en forma más clara las necesidades de atención y prevención, por un lado, y por otro porque el primero resulta peyorativo, e incluso prejuicioso.

Vale la pena preguntarse si los esfuerzos preventivos podrían ser más eficaces si, más que orientarse a evitar cualquier tipo de consumo, se centraran en los grupos vulnerables y buscaran atacar aquellos factores que facilitan que el sujeto desarrolle un consumo problemático. De igual forma plantearse si, en la esfera del tratamiento, aquellos sujetos “usuarios problemáticos de marihuana” son los que

requieren verdaderamente de una intervención clínica, y si ésta debería adecuarse dependiendo del tipo de afección que complica el consumo de marihuana.

X. SOBRE LA PREVENCIÓN DEL USO Y DEL CONSUMO PROBLEMÁTICO DE MARIHUANA

UNO de los problemas que enfrentamos al abordar preventivamente a los usuarios de marihuana o a los usuarios potenciales es el ángulo desde el cual observamos a los consumidores, y qué es lo que debemos hacer por ellos, como médicos y como fuerzas del orden público que cuidan su salud y su seguridad.

En términos generales, las intervenciones preventivas pueden ser de diversa índole, dependiendo de la población a la cual se dirijan, del objetivo que persigan y de la estrategia que implementen. En el caso del consumo de sustancias, incluyendo la marihuana, la prevención primaria clásicamente ha tenido por fin el disminuir los primeros contactos en usuarios vírgenes a la sustancia, que si bien siempre va a ser un objetivo vigente en nuestra sociedad (como debería serlo también para el alcohol y el tabaco), no debería ser el único propósito, ni el más importante.

La prevención en materia de drogas puede tener distintos objetivos: prevenir el primer consumo, postergar el inicio del mismo y evitar el desarrollo de un consumo problemático.

Tanto uno de los estudios de mayor envergadura y relevancia en los Estados Unidos, el National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), como la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) en México, sugieren que la mayoría de los usuarios que informan haber utilizado por primera vez en la vida alguna sustancia, no siguen usándola un año después de haber experimentado con ella.

El informe de la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) describe que al año de haber experimentado diversas drogas, la proporción de sujetos que se había convertido en dependientes resultó 1% para los experimentadores de inhalables hidrocarburos, 1% para tranquilizantes, 2% para alucinógenos, 2% para sedantes, 3% para analgésicos, 13% de los experimentadores de heroína —el más alto—, 9% en segundo lugar para el crack-cocaína, 6% para la marihuana, 5% para los estimulantes, 4% para la cocaína en polvo y 3% para etanol.¹

Se estima que a un año del primer consumo de marihuana 6% de los sujetos desarrollará dependencia a esta sustancia, y que aproximadamente 9% de los individuos que emplean marihuana es dependiente.

Con respecto a los usos subsecuentes de la sustancia durante el primer año a partir del primer contacto, sólo el etanol y la marihuana rompieron la media con 71 y 52%, respectivamente.²

Considerando que una proporción menor de los experimentadores desarrollará en un consumo problemático, una forma mucho más efectiva de prevenir el consumo problemático, más que la persecución y los encierros, es postergar el consumo, pues el inicio temprano en el empleo de marihuana incrementa la probabilidad de que el sujeto desarrolle dependencia, así como otras complicaciones, incluyendo psicopatología secundaria y deterioro cognitivo.³

La prevención del consumo problemático podría lograrse a través de intervenciones que reduzcan otros factores de riesgo distintos a la edad de inicio, y que fortalezcan los elementos protectores. En este sentido, resulta fundamental investigar y reconocer aquellos elementos que incrementan la probabilidad de que un usuario de marihuana escale para desarrollar dependencia y consumo problemático. Como se explica en el capítulo IV, la violencia, la marginación y la adversidad económica son los factores de riesgo de mayor impacto.

La penalización de los usuarios de marihuana hace al individuo más vulnerable a ser violentado y marginado, factores que a su vez, irónicamente, aumentan la posibilidad de que en forma eventual desarrolle un problema de salud vinculado con el consumo de marihuana.

Postergar el inicio del consumo de marihuana debe ser una meta fundamental de la prevención, pues el empleo de marihuana durante la adolescencia incrementa la probabilidad de que el individuo desarrolle un consumo problemático, además de otras complicaciones.

La prevención del consumo problemático podría lograrse a través de intervenciones que reduzcan factores de riesgo como la violencia, la marginación y la adversidad económica.

A partir de los primeros consumos en aquellos sujetos que elijan continuar con el uso y que sean reticentes al abandono por sugerencia médica, la prevención en forma de reducción de riesgo y daño es la forma de prevenir daños a la salud y a la integridad del individuo, sin que necesariamente se le obligue para que abandone inmediata e irrefutablemente la marihuana. Hay tierra fértil en este campo preventivo, cuyo propósito es ofrecer a los usuarios una protección real a su salud y a su integridad física y mental.

Se ha postulado que el consumo de marihuana aumenta por sí mismo la probabilidad de que un sujeto avance en la experimentación y el empleo de otras

drogas. Esta teoría de la marihuana, conocida como “droga de entrada”, ha sido arena de debates interminables y de matices y posturas siempre contrapuestas, pero muchos de los estudios fallan al tratar de demostrar que el usuario de marihuana terminará por volverse usuario de otras drogas ilegales.

Nuevamente, el inicio el consumo durante la adolescencia aumenta la probabilidad de que se progrese en el empleo de otras sustancias. Una parte importante de los investigadores que se han abocado al estudio de este tema se inclina por opinar que el fenómeno de progresión de consumo responde a constructos sociales asociados a la ilegalidad y la clandestinidad, así como a la vulnerabilidad que algunos usuarios expresan en la experimentación con distintas sustancias, más que a un cerebro que se torna ávido y hambriento de drogas cada vez más fuertes por haber sido expuesto a la marihuana.⁴ En el capítulo VII se desarrolló el tema de la marihuana como droga de entrada.

LAS INTERVENCIONES PREVENTIVAS Y SU EFECTO

A continuación se exponen en forma breve los resultados de algunos metaanálisis recientes que evalúan la eficacia de los programas preventivos en materia de inicio en el consumo y uso de marihuana, ya que mucha de la información científica disponible se refiere a intervenciones basadas en la prevención primaria. En la mayor parte de los casos las medidas adoptadas se orientan no sólo a disminuir el uso de marihuana, sino que también tienen como fin aminorar el empleo de otras sustancias, legales e ilegales.

Existen distintos tipos de programas y mecanismos orientados a prevenir el consumo de alcohol y de sustancias ilícitas, entre ellos las intervenciones familiares, las intervenciones escolares, los programas comunitarios y la difusión de mensajes en los medios de comunicación.

Los programas preventivos basados en intervenciones familiares tienen por objetivo promover la cohesión familiar, la resolución de problemas y el desarrollo de aptitudes sociales, factores que se consideran protectores para el consumo de sustancias psicoactivas. Se han publicado dos metaanálisis que exploran el efecto de las intervenciones familiares, en los que se incluyeron investigaciones que implementaron distintos modelos. Los resultados indican que este tipo de modelos pueden ser útiles para reducir el uso de sustancias en menores de edad. Los modelos que incluyeron la participación activa de los padres, el desarrollo de competencias sociales y de habilidades de autocontrol y parentaje resultaron ser los más efectivos para disminuir el uso de alcohol y marihuana (por ejemplo, los programas Iowa Strengthening Families Program, ISFP, y Preparing for the Drug-Free Years Program, PDFY).⁵

La utilidad de las intervenciones escolares para disminuir el empleo de sustancias ilícitas también ha sido evaluada. Un metaanálisis que incluyó 29 ensayos clínicos aleatorios y tres estudios controlados prospectivos clasificó a los estudios en tres tipos: focalizados en habilidades (habilidades de resistencia y habilidades de seguridad), focalizados en el afecto (autoestima, autosuficiencia) y focalizados en la información. Las intervenciones basadas en el desarrollo de habilidades personales reducen ligeramente el empleo de drogas respecto de las actividades habituales en el aula. Los programas que sólo se basan en la transmisión didáctica de información respecto al uso de sustancias psicoactivas no tienen repercusión.⁶

Entre las intervenciones familiares, aquellos modelos que incluyen la participación activa de los padres, el desarrollo de competencias sociales y de habilidades de autocontrol y parentaje resultan ser los más efectivos para disminuir el uso de alcohol y de marihuana.

Las intervenciones escolares basadas en el desarrollo de habilidades personales reducen ligeramente el empleo de drogas.

Considerando el efecto combinado de distintos modelos basados en el desarrollo de habilidades sociales, se estima que estas intervenciones reducen entre 1 y 23% la probabilidad de consumir marihuana, y entre 34 y 85% la probabilidad del consumo de otras drogas tras siete años de que el estudiante haya participado en el programa.⁷

Un ejemplo de los programas basados en la transmisión de información en el aula es el proyecto DARE (Drug Abuse Resistance Education). Vale la pena hacer mención del mismo, pues se trata de una de las intervenciones preventivas empleadas con mayor frecuencia no sólo en los Estados Unidos de América (de donde es originario el proyecto), sino adoptada también en otros países, incluyendo México.

Diseñado en California en la década de los ochenta, este proyecto tenía por objetivo la población de adolescentes de las escuelas y otros centros afines e incluía el que una persona disfrazada como policía de fuerzas especiales acudía al aula, advirtiéndoles a los menores que si llegaban a preguntar sobre cualquier tipo de sustancia psicoactivas, o a involucrarse con ellas, las peores calamidades les sucederían. DARE fue implementado como programa federal en los Estados Unidos. Los estudiosos empezaron a cuestionarse sobre los resultados del programa y del trasfondo científico que le daba sustento. La polémica terminó al probar que esta intervención era ineficaz, e incluso el programa fue calificado como “el mayor dispendio de recursos federales en salud en toda la historia de la Unión”.

Los programas escolares como el DARE, que sólo se basan en la transmisión didáctica de información respecto al uso de sustancias psicoactivas, no tienen una repercusión significativa sobre el consumo de drogas.

En muchos estados de nuestro país, este programa, que tiene un valor protector igual a cero, se sigue implementando, lo cual implica que se invierten recursos que no logran traducirse en una disminución en el consumo de sustancias psicoactivas por parte de los jóvenes.⁸

Los estudios prospectivos que evalúan las intervenciones preventivas han permitido obtener información sobre el impacto de los programas a lo largo del tiempo. En un metaanálisis que evaluó la utilidad de distintos modelos de prevención (familiares, escolares, comunitarios) a corto y mediano plazo no se encontró evidencia suficiente para apoyar el uso de algún tipo de intervención en particular para disminuir o aplazar el consumo de marihuana. Sin embargo, la intervención familiar ISFP sí se asoció a un menor uso nocivo de alcohol en el largo plazo.⁹

El tamizaje aleatorio de los estudiantes para detectar el consumo de drogas es una estrategia que no ha mostrado ser útil para reducir el consumo de sustancias psicoactivas, por lo que no existe un sustento que apoye la aplicación de este tipo de programas.¹⁰

La tutoría tiene un impacto modesto, y la evidencia que respalda su uso es pobre. Se considera que, en todo caso, este tipo de intervenciones podría ser útil en menores pertenecientes a grupos vulnerables o minorías.¹¹

La difusión de mensajes a través de medios masivos de comunicación, orientados a disuadir a los jóvenes del uso de drogas, no es útil como estrategia de prevención, de acuerdo con una revisión realizada por la OMS sobre la campaña antidrogas en los Estados Unidos.¹²

El tamizaje aleatorio de los estudiantes para detectar el consumo de drogas y la difusión de mensajes orientados a disuadir a los jóvenes del uso de drogas a través de los medios masivos de comunicación son estrategias que no resultan efectivas para reducir el consumo de sustancias.

El mercadeo social busca producir cambios sociales mediante la utilización de conceptos provenientes de la publicidad y el mercadeo, haciendo que los mensajes y servicios estén orientados a los consumidores para que, en consecuencia, sean más adecuados a las necesidades individuales. Una evaluación de la intervención de mercadeo social informó que esta estrategia logró disminuir la probabilidad de iniciar el consumo de marihuana entre 10 y 72% a dos años de la intervención. Sin embargo, es prematuro afirmar que el mercadeo social es una estrategia de prevención efectiva, ya que los datos

derivan de un solo estudio.¹³

LAS INTERVENCIONES PREVENTIVAS EN MÉXICO

En 2011 se crearon la Comisión Nacional Contra las Adicciones (Conadic) y el Centro Nacional para la Prevención y el Control de las Adicciones (Cenadic), como parte de los esfuerzos en materia de prevención en México. De acuerdo con la *Encuesta nacional de adicciones 2011*, para el año 2010 existían 335 centros de atención primaria llamados “Centros Nueva Vida” en toda la República, instancias que junto con los Centros de Integración Juvenil tienen dentro de sus objetivos la implementación de intervenciones que prevengan o retrasen el uso de sustancias ilegales.¹⁴

Conocemos poco acerca de cómo han operado estas estrategias de prevención. Puede citarse un informe publicado en 2011, en el que se evaluó el diseño del Programa de Prevención y Tratamiento de las Adicciones implementado por el Centro Nacional para la Prevención y el Control de las Adicciones, el cual señala que aunque la estrategia es asertiva (en la medida en que incluye a diversas instancias de salud), el modelo no cuenta con indicadores de las metas de proceso y de los resultados del programa. También se señalan en él la falta de reglas de operación y lineamientos del programa en cuanto a la población a la que da cobertura, y la ausencia de los procedimientos que deben seguirse para el control y evaluación del mismo.¹⁵

Sabemos que en los Centros de Integración Juvenil y en los Centros Nueva Vida se aplican estrategias para la prevención del consumo de drogas; sin embargo, los datos referentes a los tipos de modelos que utilizan son muy limitados y tampoco hay estudios o informes que den cuenta objetiva de la verdadera eficacia que tienen dichas intervenciones.

Entre las pocas fuentes de información sobre la prevención del consumo de drogas en nuestro país se encuentra la *Encuesta nacional de adicciones 2011*, en la que se refiere que 64.1% de los hombres y 70% de las mujeres entre 12 y 17 años, han estado expuestos a algún tipo de intervención preventiva, lo cual indica que entre 2008 y 2011 la cobertura preventiva se incrementó 14 por ciento.¹⁶

La intervención preventiva se recibió en el ambiente escolar en 89% de los casos, 5.5% en el centro de salud y 2.3% en la comunidad. Aparentemente, el consumo de sustancias ilegales entre los sujetos que estuvieron expuestos a una medida preventiva fue menor respecto a la prevalencia registrada en los que no recibieron la intervención (1.2 vs. 2.6 por ciento).¹⁷

En los Centros de Integración Juvenil y en los Centros Nueva Vida se aplican estrategias para la prevención del consumo de drogas; sin embargo, no se cuenta

con estudios rigurosos y confiables que den cuenta objetiva de la eficacia que tienen esas intervenciones.

El gasto público destinado a la prevención del consumo de sustancias psicoactivas es mínimo en comparación con los recursos que se invierten en otras medidas orientadas a atacar el problema de las drogas.

Los resultados del informe “Políticas de drogas en México y Chile: Estimación de los costos sociales y de escenarios alternativos” indican que el gasto público en prevención del consumo de sustancias psicoactivas es mínimo en comparación con los recursos que se invierten en otras medidas orientadas a atacar el problema de las drogas. Para la elaboración de dicho informe se realizó un estimado del costo de la política de drogas operante en nuestro país durante 2008 y 2009, incluyendo los gastos derivados de la atención a los problemas de salud por estas sustancias, la aplicación de medidas preventivas, las pérdidas de la productividad y los daños a la propiedad como consecuencia de las estrategias de lucha contra el crimen organizado, así como los costos derivados de las estrategias aplicadas al control de la oferta.

Los resultados de este informe indican que en ambos años la categoría que generó más costos fue el control de la oferta (alrededor de 74% del gasto total). Se estima que las estrategias orientadas a combatir a las organizaciones delictivas dedicadas al tráfico de drogas hacia los Estados Unidos consumen 70% de los costos en materia de política de drogas, y que solamente 30% se orienta a la atención de los problemas generados localmente.

Respecto del gasto en las medidas de prevención, para 2009, 1.4% del presupuesto se dedicó a medidas orientadas a la reducción de la demanda, del cual sólo 0.02% fue destinado a programas de prevención en salud y 0.58% al programa Escuela Segura.¹⁸

Se estima que en 2009, 74% del gasto en materia de drogas se orientó al combate de las organizaciones delictivas dedicadas al tráfico de sustancias ilícitas hacia los Estados Unidos, y que sólo 0.02% fue destinado a programas de prevención en salud.

CONCLUSIONES

Existen distintos enfoques a partir de los cuales se puede abordar la prevención del consumo de marihuana. En general, el objetivo de las estrategias preventivas se ha orientado a evitar el inicio del consumo. Ya que un mínimo porcentaje de individuos progresarán del uso experimental de marihuana hacia un patrón de

consumo problemático, una posibilidad es que la prevención sea dirigida a los individuos o grupos que tienen una mayor probabilidad de presentar complicaciones derivadas del consumo de marihuana, como es el caso de los adolescentes, de manera que más que perseguir el ideal de que el individuo se mantenga virgen al consumo de marihuana, se concentren los esfuerzos en retrasar la edad de inicio y en atacar otros factores de riesgo que posibilitan que un individuo avance hacia un consumo problemático.

Entre los modelos preventivos que han resultado moderadamente eficaces para evitar o retrasar el consumo de marihuana se encuentran los modelos orientados hacia la familia (en los cuales se favorece la participación activa de los padres) y el desarrollo de competencias sociales y de habilidades de parentaje. Otras intervenciones preventivas que logran disminuir el inicio en consumo de drogas son aquellas que se focalizan en el desarrollo de habilidades personales. La mera transmisión de información en el aula de clases, las campañas en medios de comunicación y el tamizaje forzado son medidas que no funcionan.

El estatus de los programas de prevención para el consumo de marihuana y de otras drogas en nuestro país es incierto, pues no hay fuentes que proporcionen información suficiente y objetiva acerca del tipo de modelos que se están implementando, así como el resultado de los mismos.

Los estudios de costos informan que la mayor parte de los recursos en materia de lucha contra las drogas se destina al control de la oferta, específicamente al combate de los grupos de delincuencia organizada. El 1.4% del gasto se utiliza en medidas de reducción de la demanda, y sólo 0.02% se invierte en programas de prevención en salud.

Resulta irónico que justamente la violencia y la marginación sean factores que incrementan el riesgo de que un individuo desarrolle un consumo problemático de marihuana, por lo que cabría preguntarse cuáles son las verdaderas consecuencias que la violencia derivada del crimen organizado puede tener sobre el consumo de drogas.

Existe la necesidad de implementar modelos de prevención basados en evidencia científica y sujetos a evaluación, idealmente dirigidos a los grupos vulnerables y enfocados a reducir aquellos factores que incrementan la probabilidad de que el individuo desarrolle un consumo problemático de marihuana.

Idealmente, el objetivo principal de una política de prevención tendría que ser la disminución de los daños sociales que producen el abuso y la dependencia de las sustancias ilícitas, así como la protección del bienestar individual y colectivo.¹⁹ Este objetivo sólo puede cumplirse si se adoptan estrategias preventivas eficaces, en lugar de medidas que no han resultado exitosas y que incluso han derivado en consecuencias perjudiciales para la sociedad.

XI. EL MANEJO TERAPÉUTICO INTEGRAL DEL USUARIO PROBLEMÁTICO DE MARIHUANA

CONSIDERANDO los costos en salud y el sufrimiento de las personas y las respectivas familias afectadas por un consumo problemático de marihuana, resulta indispensable configurar e implementar medios para atender a los usuarios problemáticos con el propósito de abatir la dependencia como tal y dar respuesta a las necesidades de salud particulares de cada persona afectada.

Aun cuando existe una oferta tan amplia de información en lo que se refiere al tratamiento de las toxicomanías, y de la marihuana en particular, este capítulo busca adecuar el conocimiento médico y psiquiátrico a la realidad mexicana, que tiene diferencias insoslayables tanto con el panorama europeo como con los norteamericanos y sudamericanos, quienes producen parte importante de la literatura que se consume en México en relación con este tópico. También resulta importante actualizar los datos existentes con aquellos que se generan diariamente en el campo de las neurociencias, esto es, los nuevos conocimientos acerca del funcionamiento de los receptores, los neurotransmisores y del sistema cannabinoide en general.

EL PANORAMA A NIVEL GLOBAL

El manejo de los problemas relacionados con sustancias psicoactivas no sólo constituye un pendiente primordial por resolver en términos de salud pública para la mayoría de los países del planeta, sino que la misma medición del fenómeno es poco clara y alude a métodos metaanalíticos convencionales, por lo heterogéneo de las sustancias, por la población que las consume, por los motivos de dicho uso y, especialmente, por las razones que llevan a que algunos busquen atención clínica y otros no, además de los diversos métodos de tratamiento de los que se dispone hoy en día.¹

La dependencia a la marihuana dentro de este grupo de padecimientos agrupados como dependencias (quizá un tanto arbitrariamente), no sólo carece de un tratamiento comprobado y efectivo tanto a nivel psicofarmacológico como psicoconductual, además, en todo el mundo persiste aún la discusión sobre cómo determinar quién está enfermo y quién no (de un proceso psicoadictivo), quién requiere de tratamiento, así como las formas en las que definimos esa línea entre el libre albedrío y lo que significa la adicción y el uso compulsivo de la marihuana.

Centrándonos en la población que consume problemáticamente y aquella

que podría requerir un uso médico de la marihuana, en diversas naciones se han desarrollado modelos que pretenden fijar lineamientos y manejos más o menos estandarizados y que emanan de protocolos bien conducidos y sancionados por órganos que tienen la competencia para afrontar los problemas derivados del uso de la marihuana en los sujetos que buscan atención.

No todos los usuarios de marihuana requieren de una intervención clínica. El tratamiento debe orientarse hacia aquellos que tienen un uso problemático.

En el panorama internacional, la Comunidad Europea, a través del European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, edita un informe que, como en él mismo se admite, no tiene un carácter prescriptivo. Implícita y explícitamente, este documento señala que la dificultad a la que se enfrentan los usuarios problemáticos de marihuana no puede ser manejada con cartabones, y que requiere de modelos flexibles y fluidos. Ya desde la edición del año 2008 empieza a notarse la presencia de elementos más racionales y contrarios a las aproximaciones y normativas prevalentes. En el informe se comenta además que, después de utilizar métodos sofisticadísimos de matemática y estadística, sin importar la denominación, cualquier tratamiento funciona.² Se había dicho antes que “algún tratamiento es mejor que ningún tratamiento”.³

Un manual interesante generado en Suecia (y con una notable traducción al español) es el elaborado en el Hospital de la Universidad de Lund: *Guía para terminar: una guía para salir de la marihuana y el hachís*. Ésta, que se describe como parte de una “consejería en asuntos del tratamiento de la drogadicción”, es similar a las realizadas en Norteamérica; su matriz viene de un modelo de la Universidad en Wales, Australia, y tiene como virtud el hecho de que logra recoger elementos cognitivos del paciente, usualmente ocultos y frente a los que se desarrollan resistencias, además de ofrecer un esquema paso a paso para supervisar la evolución del paciente en función de la recuperación del desempeño, la capacidad cognitiva, la sensualidad y la afectividad.⁴

La dificultad a la que se enfrentan los usuarios problemáticos de marihuana no puede ser manejada con cartabones; se requiere de modelos flexibles y fluidos.

En Oceanía, donde se encuentran dos países (Australia y Nueva Zelanda) que tienen un consumo intenso y diseminado de marihuana, la actitud también refleja cómo la sociedad civil organizada y los gobiernos, con sus alas sanitaristas, han ido modificando paulatinamente sus discursos, sus objetivos y su quehacer. En un documento editado por el New Zealand Drug Foundation se hace una reflexión sobre los mitos de la marihuana, llamándole a la prohibición punitiva

de la marihuana literalmente “no longer a healthy option”. En este documento se describe cómo la clandestinidad ha hecho que los problemas de los usuarios se agraven; hace un énfasis importante en las características medicinales de la planta (en especial en torno al cannabidiol), y finalmente termina con un inciso en el que se refiere a la marihuana como una “droga de salida” y como piedra angular en las aproximaciones de reducción de daño a los problemas de abuso y dependencia de sustancias psicoactivas.⁵

Fueron también los australianos quienes emitieron en 2008 una guía que pone énfasis en la detección de la población vulnerable frente a la marihuana, para evitar psicopatologías a largo plazo, y en donde se reconoce que no hay instructivos en la materia como tampoco medicamentos o psicoterapias que tuvieran la efectividad deseada.⁶

La cara que los norteamericanos normalmente dan al mundo expone de manera constante una línea bastante orientada a las terapias psicoconductuales y a los algoritmos y mediciones totalmente formateados. En un documento de 200 páginas intitulado “Brief Counseling for Marijuana Dependence: A Manual for Treating Adults”, el U.S. Department of Health and Human Services, mediante el Substance Abuse and Mental Health Services Administration, hace su propuesta terapéutica dirigida al usuario y a los legos y clínicos que participan en los manejos de los sujetos que consumen marihuana. El manual, conforme se esperaría de un instructivo con ánimo cognitivo-conductual, inicia con una monografía muy detallada y técnicamente extensa que nos habla de los efectos nocivos de la marihuana en el organismo y en la sociedad. Posteriormente propone cartabones para diarios y escalas que ayudarán al clínico y al paciente a medir la evolución del tratamiento, que usualmente se entiende única y exclusivamente como la abstinencia absoluta. Es interesante que este documento no reflexione sobre cuestiones medicinales de la planta, aún cuando existen ya 23 estados de la Unión Americana que permiten el uso medicinal de la marihuana e incluso en algunos de ellos han optado por la total despenalización.⁷

En países como Australia, Suecia y Nueva Zelanda se han implementado programas que se alejan de los esquemas punitivos, orientados hacia la población vulnerable y que ofrecen un esquema para seguir paso a paso la recuperación de los sujetos con un consumo problemático de marihuana.

Todo el mundo coincide en que los menores de edad deben abstenerse del consumo de marihuana, por lo que tanto norteamericanos como europeos se han enfocado en la población de adolescentes, que en términos generales tiene menos margen para la toma de decisiones, con el objetivo de disminuir el empleo de marihuana en este grupo etario y aplazar lo más posible el inicio en el

consumo. Debido a esto en Europa se ha diseñado, implementado y calificado bajo varios parámetros el programa International Marijuana Need of Treatment (Incant). El Incant es un estudio que se realizó en cinco países de la Unión Europea (Bélgica, Francia, Alemania, los Países Bajos y Suiza) en 2003, a partir de la experiencia obtenida en los Estados Unidos, empleando un modelo específico para el manejo del adolescente usuario de marihuana denominado Multidimensional Family Therapy (MDFT) —Terapia Familiar Multidimensional (TFM), en español—, que además de abarcar el consumo de marihuana en los menores, tiene un enfoque ecológico, multimodal y humanista. Este tipo de intervención podría aplicarse, con ciertas adecuaciones, en la atención del adulto con consumo problemático de marihuana.⁸

Los Estados Unidos y algunos países de la Unión Europea han puesto en marcha estudios que tienen la finalidad de evaluar programas específicos para el tratamiento de los adolescentes usuarios de marihuana, como la Terapia Familiar Multidimensional.

EL PANORAMA EN MÉXICO

México ha respondido a los acuerdos internacionales para la fiscalización de las sustancias psicoactivas, de los que nos hicimos signatarios, con la implementación de los Centros de Integración Juvenil (CIJ), que fueron durante décadas la única opción para las personas con problemas en el manejo de otras sustancias más allá del etanol, ya que los grupos de autoayuda Alcohólicos Anónimos (AA) y la Secretaría de Salubridad no habían implementado modelos de tratamiento. En fechas más recientes, a las instancias de atención gubernamental también se agregaron los Centros Nueva Vida.

Los Centros de Integración Juvenil y los Centros Nueva Vida son instancias con apoyo gubernamental que brindan atención a los usuarios problemáticos de marihuana.

Es difícil juzgar la eficacia de las intervenciones y los tratamientos impartidos, pues tanto los CIJ como los Centros Nueva Vida funcionan bajo la batuta del gobierno y no son evaluados por organismos independientes, y por ello la información que ellos emiten es susceptible de encontrarse sesgada. Tampoco se cuenta con publicaciones indexadas que permitan conocer a fondo las distintas intervenciones que se aplican y los resultados obtenidos.

Hace falta información acerca de los modelos de tratamiento para los usuarios

problemáticos de marihuana que se implementan en los Centros de Integración Juvenil y en los Centros Nueva Vida, así como estudios formales que evalúen su eficacia.

Al darse el debate nacional sobre la modificación al estatus de la marihuana, los CIJ (teóricamente diseñados para ayudar a los jóvenes mexicanos) editaron un documento titulado *Por qué no legalizar las drogas en Mexico*.⁹ Lamentablemente, este documento está sustentado en una línea ideológica y dista de ser objetivo y global, ya que no presenta un análisis científico de las verdaderas consecuencias que el empleo de marihuana tiene sobre la salud, no reflexiona sobre la realidad en torno a la prevalencia del consumo, sus implicaciones sociales y éticas, y tampoco menciona nada sobre las intervenciones preventivas y terapéuticas que han mostrado, a través del estudio y la evidencia, ser más eficaces.

Los grupos de Alcohólicos Anónimos en México, que son otra de las instancias socorridas por los consumidores de marihuana que buscan atención, no parecen tener formatos específicos para este tipo de usuarios. En el año 2008, la organización AA emitió un manual en inglés llamado *The Marijuana Anonymous World Service: A 12-Step Workbook*, el cual no ha sido ni implementado ni validado en nuestra población, por lo menos de forma abierta y diseminada.¹⁰

Cabe mencionar que en los llamados “anexos” de estos AA con frecuencia se recluyen, en contra de su voluntad, a los sujetos con dependencia al alcohol y a otras sustancias. Lamentablemente, estos centros pocas veces se apegan a las normas oficiales y en cambio se transgreden los derechos de los pacientes. No existe un afán comparativo como tal, pero se sabe que un sujeto con problemas reales de alcoholismo, por el mero consumo puede morir o perder sus funciones; en ese sentido se entiende (mas no se recomienda ni se justifica) a la familia de un bebedor grave que, desesperada, opta por ingresar forzosamente a un familiar. En el caso de la marihuana, cabe preguntarse ¿qué complicación o efecto derivado del empleo de esta sustancia podría justificar que un sujeto consumidor sea recluido en contra de su voluntad? En el libro *Treated with Cruelty* se brinda testimonio de los actos inhumanos a los que nuestros connacionales pueden estar expuestos al ingresar a algunos de los llamados “anexos”.¹¹

Los usuarios problemáticos de marihuana también recurren a los grupos de Alcohólicos Anónimos y a los llamados “anexos”, en los cuales frecuentemente se recluye a los individuos en contra de su voluntad, medida que ética y terapéuticamente es muy cuestionable.

Debido a que el enfoque y el horizonte de esta sección se restringe al tratamiento, y a que la información neurofisiológica se encuentra apropiadamente descrita en otros apartados de este informe (y en muchos otros extensos y detallados documentos académicos), en este capítulo no se incluye un apartado que explique la fisiología del sistema endocannabinoide (necesaria para comprender la farmacología del sistema, para lo cual se refiere al lector al capítulo II, o a los trabajos el profesor Mechoulam, padre de la química de la marihuana).¹²

Dentro del arsenal utilizado habitualmente en el plano de la psicofarmacología, los médicos psiquiatras y psicofarmacólogos han intentado todas las herramientas disponibles en busca de un tratamiento efectivo para los usuarios con consumo problemático de marihuana (CPM): se han probado, por ejemplo, medicamentos antiguos y poderosos que conllevan riesgos colaterales importantes, virtualmente todos los antidepresivos en sus distintas variantes y con mecanismos de acción diversos, neurolépticos y otras moléculas que actúan en el dominio de la dopamina, y en general todos los tranquilizantes conocidos. Sin embargo, estos esfuerzos han sido en su mayoría ineficaces, y rara vez se utilizan, hoy en día, esquemas psicofarmacológicos como monoterapia para el manejo exitosos de usuario con CPM.

Resulta prometedor que en la última década hayamos visto el surgimiento de las medicaciones análogas al THC y a transmisores del sistema endocannabinoide que se han usado para sustituir los compuestos exógenos, tal como lo haríamos para la nicotina o la heroína, con vareniclina y con metadona, respectivamente.

Se han desarrollado también una serie de medicamentos y prototipos de moléculas, mismas que se encuentran en distintas fases de experimentación básica, preclínica y clínica, pero que ciertamente siguen quedándose cortas en cuanto a su utilidad clínica, ya sea por ineficaces o por poseer efectos negativos que superan sus beneficios.

El tratamiento farmacológico de los usuarios con consumo problemático de marihuana rara vez resulta exitoso como monoterapia, por lo que esta medida debe acompañarse de otro tipo de intervención.

Medicación para la fase de intoxicación/desintoxicación

En primera instancia, aunque sea un evento más bien inusual, algunas personas desarrollan cuadros de intoxicación atípicos que se caracterizan por estados ansiosos, o incluso paranoides, así como otras manifestaciones psicopatológicas, para lo que sería necesario un revertidor puro, es decir, un medicamento que revierta la unión del agonista con el receptor; en la práctica médica diaria la

analogía farmacológica sería lo que el flumazenil hace en las intoxicaciones por benzodiacepinas o la naloxona en los opiáceos.

Es también necesario contar con un medicamento para la fase de desintoxicación, o dicho de otra forma, uno para evitar los síntomas que surgen ante la suspensión del uso consuetudinario —o por la disminución de la dosis— y que generan un síndrome de abstinencia a la marihuana que, como se ha comentado en el capítulo v, se presenta en la minoría de los pacientes dependientes.

En consideración a esta última necesidad, se recordará que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la marihuana hacen que una vez suspendido el consumo, la caída de los niveles séricos de los cannabinoides activos (en especial del THC) se presente en forma lenta y gradual. Dicho en léxico farmacológico, la vida media de los cannabinoides (el Δ^9 -THC específicamente) y la naturaleza lipofílica del compuesto generan reservorios en el tejido graso, que libera cannabinoides exógenos, haciendo del síndrome de abstinencia a la marihuana un evento con poco impacto en la mayoría de los sujetos con CPM, aunque en una parte de la población este síndrome definitivamente está presente y puede ser una experiencia muy negativa y un estado difícil de manejar en términos clínicos.¹³ Estos síntomas también son el típico motivo que el sujeto dependiente utiliza como argumento para volver al consumo y perpetuarlo.¹⁴

El síndrome de abstinencia a la marihuana es un evento de poco impacto en la mayoría de los sujetos; sin embargo, en algunos de los usuarios este síndrome puede ser una experiencia negativa, que requiere de un manejo clínico.

Una intervención posible para tratar los síntomas de abstinencia es la de la sustitución por otro agonista, como cuando atenuamos el síndrome de abstinencia del etanol en el alcoholodependiente con barbitúricos o benzodiacepínicos, todos activadores del receptor GABA. Esta aproximación se puede trasladar al ambiente clínico con el medicamento dronabinol (Marinol®), que se ha aprobado en los Estados Unidos como orexigénico y antiemético, y que ha demostrado reducir marginalmente la cantidad de marihuana consumida y disminuir, a su vez, la intensidad de los síndromes supresivos cuando se utilizan dosis iguales o mayores a 30 mg.¹⁵

El dronabinol, aprobado en los EUA como orexigénico y antiemético, logra atenuar la intensidad de los síntomas de abstinencia y reducir marginalmente la cantidad de marihuana empleada por un consumidor problemático.

Algunos medicamentos con larga historia y tradición en la psiquiatría como

las sales de litio han sido utilizadas con resultados escuetamente positivos para eliminar los síntomas de abstinencia y para prolongar el tiempo que el sujeto se mantiene en abstinencia, y aunque no se justifica su uso cotidiano en la clínica, siguen representando una opción farmacológica dentro de los tratamientos multimodales.¹⁶

De la misma forma se han probado fármacos que afectan aquellos circuitos cerebrales entretejidos con el sistema endocannabinoide y que participan en la génesis de algunos padecimientos psiquiátricos. No obstante, con estos medicamentos (como el divalproex) también se han obtenido resultados desfavorables tanto para la disminución de los síntomas de abstinencia como para el mantenimiento de la misma.¹⁷

El bupropión o anfebutamona es un medicamento que puede intensificar los síntomas de abstinencia a la marihuana.

El bupropión o anfebutamona, que se usa de manera sobresalientemente efectiva para el tratamiento de la dependencia a la nicotina, no sólo no resuelve la abstinencia de los dependientes a la marihuana, sino que, tal como los estudios indican, la situación empeora, pues precipita o agrava la disforia que normalmente se presenta durante la abstinencia a esta sustancia.¹⁸

Algunos sujetos intoxicados con marihuana pueden presentar cuadros ansiosos, ideas paranoides y síntomas disociativos. En estos casos puede resultar útil el tratamiento con propranolol y con rimonabant, un antagonista de los CB1R.

Algunos pacientes (en particular aquellos que han experimentado por primera vez con la sustancia o que la han empleado en contadas ocasiones) llegan a presentarse en los servicios de urgencias con cuadros agudos muy intensos y aparatosos, que pueden ser de tipo ansioso, con ideas paranoides, síntomas disociativos u otros. Para tratar dichos cuadros se requiere de moléculas como el rimonabant o el propranolol, que revierten de forma inmediata la unión de los receptores con el cannabinoide exógeno, frenando la intoxicación aguda.¹⁹

El síndrome de abstinencia a la marihuana no pone en peligro la vida del sujeto y no requiere de un abordaje médico inmediato o de supervisión médica continua.

Así como la marihuana nunca ha sido la responsable directa de una muerte por sobredosis, por daños adversos directos y/o por anafilaxis, el estado de supresión a esta sustancia no pone en peligro la vida del sujeto y no requiere de

un abordaje médico inmediato o de supervisión médica.

Medicación para la prevención de recaídas

Existe la necesidad imperante de encontrar un medicamento que evite las recaídas, es decir, que permita al sujeto no volver al consumo de marihuana, toda vez que el paciente, con la ayuda del médico, hubiera decidido la suspensión del empleo de esta sustancia de manera indefinida. Y es que de la misma forma que sucede con otros procesos adictivos, al haber traspasado el umbral de la dependencia es posible que no exista un camino de retorno y que este cerebro neuroadaptado a cannabinoides exógenos regrese eventualmente a un consumo crónico, similar al que tenía antes de la desintoxicación.

Para evitar la reincidencia en el consumo se proponen tres métodos generales: los antagonistas, la sustitución de agonistas y la modulación de sistemas concomitantes.

Sobre los antagonistas comentaremos que su utilidad se ha restringido a la fase de la desintoxicación (básicamente en ambientes experimentales), y que no se ha logrado replicar el alcance clínico que, por ejemplo, tiene la naltrexona en el caso del alcohol o los opiáceos.

La sustitución con agonistas es un área donde se han logrado algunos aciertos: el dronabinol (10-50 mg diarios), como se ha citado anteriormente, puede reducir la severidad de los síntomas de abstinencia; en un régimen de 20 mg por ocho semanas, los pacientes permanecen mayor tiempo en tratamiento, pero aun así no logra prolongar de manera realmente significativa el periodo de abstinencia.²⁰

La entacapona (sustancia inhibidora de la COMT, enzima metabolizadora de catecolaminas y reguladora de la dopamina en la sinapsis) mostró en un estudio abierto la disminución del *craving* por la marihuana en la mitad de los pacientes del ensayo, con muy buena tolerancia al medicamento.²¹

La N-acetilcisteína (NAC) revierte la “regulación a la baja” o *down-regulation* de la bomba de intercambio cistina-glutamato (cambio que se sabe presentan los animales después de la exposición crónica a sustancias con propiedades reforzadoras), modificando así la liberación de glutamato, lo cual a su vez reduce la búsqueda compulsiva de drogas. En un estudio abierto con 24 pacientes dependientes a la marihuana, la administración de 1 200 mg de NAC al día durante un mes logró reducir significativamente el consumo de marihuana, de acuerdo con lo referido por los pacientes en un autoinforme, así como el *craving* por el uso de esta droga.²²

En un estudio realizado en Israel en sujetos dependientes se comparó la efectividad del bromazepam, la anfebutamona, el escitalopram y la naltrexona para mantener la abstinencia a largo plazo. De éstos, sólo la naltrexona demostró

cierta utilidad e incrementó el número de pacientes que se mantuvo en tratamiento.

Medicamentos como la entacapona, la N-acetilcisteína y la naltrexona han mostrado que pueden reducir el *craving* (o deseo de consumir marihuana) y el empleo de la sustancia, además de mejorar la permanencia de los pacientes en tratamiento. Sin embargo, la evidencia que respalda su eficacia es aún escasa.

Modelos para el aprovechamiento de los beneficios medicinales de la marihuana en pacientes bajo regímenes de abstinencia

Si se toma en cuenta que existen individuos que utilizan cannabinoides con un fin meramente terapéutico, es posible que algunos de los que logran mejorar sus padecimientos usando marihuana, sus derivados o alguna molécula con acción cannabinoide desarrollen paulatinamente cierto grado de dependencia. También es probable que se presenten pacientes que en algún momento hubiesen sido dependientes a la marihuana, y que después de someterse a una fase de abstinencia prolongada, ahora por motivos de salud requieran emplear esta sustancia. Estos sujetos se verían ante la disyuntiva de evitar su uso para no recaer, aunque esto implique declinar el empleo de un potente medicamento. Aunque se contraponga al paradigma antiadictivo actual, parece necesario encontrar una vía para que esta población pueda reaprender a usar la marihuana de manera restringida, ya que para algunos individuos se trata de una intervención farmacológica con beneficios clínicos significativos.²³

Otras intervenciones farmacológicas bajo investigación

Hay un número extenso de moléculas bajo investigación, en distintas fases de ensayos básicos y clínicos. Dentro de estos fármacos se encuentran algunos anticomiciales, como la gabapentina, que ha mostrado puede disminuir el consumo de marihuana en usuarios con un patrón de dependencia.²⁴

Las hipocretinas, también conocidas como orexinas, son peptídicos hipotalámicos que actúan como neuromoduladores y que se relacionan con el circuito de la recompensa. Usando animales de experimentación, investigadores ibéricos han demostrado que al bloquearse el receptor a hipocretina-1, y también en los ratones con *knockout* para el gen que codifica este receptor, se eliminan las propiedades reforzadoras de la marihuana, las cuales explican la adicción a esta sustancia (véase el capítulo v para profundizar en estos mecanismos).²⁵

Las vacunas antiadictivas no son una opción útil para el tratamiento de los sujetos con dependencia a la marihuana, pues el bloqueo de los receptores de cannabinodios puede tener graves consecuencias.

Pareciera que las vacunas antiadictivas que tanto fervor han causado desde hace ya dos décadas, aunque con mínimos o nulos beneficios para los humanos, son imprácticas para el tratamiento de los sujetos con dependencia a la marihuana, ya que el bloqueo del sistema endocannabinoide a nivel cerebral puede tener implicaciones peligrosas y aún poco entendidas. Como ejemplo puede citarse el caso del Rimonavant (o rimonabant), antagonista inverso del receptor CB₁R, muy útil para disminuir la ingesta de alimentos pero capaz de inducir cuadros depresivos graves en algunos sujetos.²⁶

LOS MANEJOS PSICOTERAPÉUTICOS

Desde el inicio de lo que actualmente denominamos psicoterapia, sin estar seguros de cómo se define claramente en este momento, es posible decir que nuestros antepasados terapeutas tuvieron que enfrentarse a diversas problemáticas debidas al empleo de sustancias psicoactivas; por ejemplo, puede citarse el caso de Sigmund Freud, que trataba de ayudar y aliviar a su colega y amigo Ernst von Fleischl-Marxow, un dependiente de la morfina. Curiosamente, la propuesta de facto del padre del psicoanálisis para combatir la opiomanía fue sugerir el uso de la cocaína, un psicofármaco.²⁷ La marihuana no había sido objeto de aquellos esfuerzos incipientes por atender la problemática de los adictos mediante la palabra y la terapia hablada. Los sujetos que la consumían recreativamente requirieron tratamiento cuando se declaró a la marihuana como ilegal, *ergo*, se dio por hecho que cualquier sujeto que usara marihuana requeriría de tratamiento.

Ya se ha hecho un ejercicio de reconocimiento y demarcación de la población de sujetos que ameritan tratamiento por un uso problemático de marihuana; para ellos, distintos enfoques psicoterapéuticos han estado disponibles, mismos que han evolucionado a través del tiempo, de forma muy dialéctica y con frecuencia demasiado influenciados por medidas coercitivas, lo cual ha evitado que tengamos un conocimiento más objetivo de cómo perciben los sujetos con dependencia a la marihuana este trastorno y cuáles son las motivaciones reales que tienen para discontinuar su uso.²⁸

Dicho de otra forma, ofrecer a un usuario la decisión de optar por una condena en prisión o por un tratamiento médico coercitivo genera una variable con la que es difícil contender en términos de veracidad y de resultados (abstinencia), especialmente a largo plazo. Al menos eso puede decirse de los

datos obtenidos de las investigaciones realizadas en los Estados Unidos, lugar donde tal práctica está ampliamente difundida, y donde los datos que derivan de este tipo de intervenciones son frecuentemente rebatidos, difíciles de replicar, y se convierten en objeto de inconformidad por parte de investigadores, quienes señalan defectos tanto en su diseño como en su metodología, conflictos de intereses, además de sesgos al momento de presentar los resultados de los programas.²⁹

El tratamiento médico obligado de los sujetos con consumo problemático de marihuana es una práctica común en los EUA. La verdadera utilidad a largo plazo de esta maniobra no se conoce, pues las investigaciones que han buscado evaluarla tienen sesgos metodológicos importantes.

En los ambientes clínicos, las técnicas psicodinámicas (también llamadas de profundidad) han ido perdiendo paulatinamente su popularidad frente a los enfoques conductuales, de elevación de la motivación, de la autoeficacia y de las técnicas grupales. Pero vale la pena decir que las aproximaciones psicoanalíticas no han dejado de ser valiosas, pues aunque actualmente sabemos que la dependencia a sustancias psicoactivas es un proceso mediado biológicamente, resulta útil determinar si existen causas subyacentes al consumo, vulnerabilidades psicológicas o condicionantes biográficos que ayuden a explicar el uso patológico de la marihuana.³⁰

Incluso se ha retomado con cierto éxito el uso de la hipnosis individual y grupal en ciertas poblaciones usuarias de marihuana, así como en poliusuarios; de ello existen experiencias en países como Israel, y en México, en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.³¹

En la próxima sección se describirá (no de forma exhaustiva) lo más relevante en cuanto a técnicas psicoterapéuticas que han demostrado empíricamente resultados positivos. Sobre este tema en particular se han realizado múltiples estudios de gran envergadura, con formatos de metaanálisis y revisión, que incursionan con mayor amplitud en la materia, por lo que en este capítulo no se agotará dicha revisión, pues dada la extensión designada a este documento esto resultaría imposible.

A continuación se presentan los estudios con mayor calidad y con un diseño adecuado, así como las técnicas que han mostrado ser las más eficientes, a bajo costo, para interrumpir o disminuir el consumo de marihuana y para evitar las recaídas.

La terapia cognitivo conductual (cc)

Se funda en el hecho de que el consumo crónico y las recaídas son consecuencia

de la ausencia de habilidades para confrontar los elementos afectivos, cognitivos y medioambientales que disparan el consumo. La meta de esta técnica es proveer a los usuarios de las habilidades necesarias para que puedan contenerse frente a situaciones estresantes y de alto riesgo; en la medida en que estas habilidades se desarrollan y se practican, el sujeto se percibe como más eficiente para rehusarse al uso de la marihuana. Las experiencias exitosas conllevan una mayor sensación de logro y consecución, que derivarán en una mayor utilización de estas habilidades y, finalmente, en una mayor abstinencia a lo largo del tiempo.

La terapia cognitivo conductual es efectiva en las intervenciones breves y en el tratamiento de pacientes con trastorno dual (es decir, cuando la dependencia a la marihuana se acompaña de otro trastorno psiquiátrico).

Estudios diversos han demostrado que la terapia CC es efectiva cuando se aplica dentro de las intervenciones breves y también para el tratamiento de pacientes con trastorno dual (comorbilidad de un trastorno psiquiátrico con una toxicomanía).³²

La aproximación de incremento motivacional (AIM)

La AIM es una aproximación no confrontacional que busca sacar al usuario de la ambivalencia que normalmente se presenta ante la suspensión del consumo o en busca de la no reincidencia, de tal manera que incrementa la motivación del individuo para frenar el uso de la sustancia. Sus características principales son:

- a) Crea empatía y un espacio libre de prejuicios para trabajar terapéuticamente con preguntas encauzadas a una respuesta específica (por ejemplo: “¿Crees que usar marihuana te ha desgastado económicamente?”), validando con un análisis el valor de dicha respuesta.
- b) Incita el debate cognitivo a través de la identificación de las metas que son significativas para el paciente, ligando éstas a las conductas contrarias (por ejemplo: “Entonces no puedes dejar de fumar marihuana tan fácilmente como quisieras, ¿verdad?”).
- c) Evita las confrontaciones que llevan al paciente a adoptar posturas defensivas, dejándolo trabajar bajo sus perspectivas.
- d) Cede frente a las resistencias mediante el uso de interpretaciones sobre las conductas del paciente, más que confrontarlo abiertamente.
- e) Favorece y fomenta la autoeficacia (véase más adelante) para generar la confianza de que existe la capacidad de mejorar y cambiar, reconociendo y validando los avances del paciente.

Apegándonos estrictamente a los números, y aunque las terapias de este corte son buenos ejemplos de tratamientos integrales, su efectividad sólo se ha podido demostrar de manera tenue.³³

La AIM es una aproximación que busca ayudar al usuario a superar la ambivalencia que comúnmente se presenta al suspender el consumo, fortaleciendo la motivación para frenar el empleo de la marihuana. Este enfoque ha mostrado ser levemente efectivo.

El manejo por contingencia (MC)

Trata a la abstinencia como una condición operante, susceptible de ser manipulada con un reforzador positivo. Este modelo busca incrementar la probabilidad de que el sujeto suspenda el consumo reforzando positivamente la abstinencia; usualmente se dan *vouchers* o algún sistema de cupones, de forma que la abstinencia se premia con bienes u otro tipo de recompensa.

Esta técnica ha mostrado ser efectiva a corto plazo debido posiblemente a dos motivos: 1) mayor retención en el tratamiento, y 2) mayor abstinencia durante el tratamiento. No está del todo claro si el MC protege contra las recaídas a largo plazo o modifica las habilidades de enfrentamiento.³⁴

El MC busca que el sujeto alcance la abstinencia a través de estímulos positivos que refuerzan esta conducta. El MC ha mostrado ser útil a corto plazo, pero se desconoce si a largo plazo logra proteger contra las recaídas.

La autoeficiencia (AE)

Es un factor independiente estudiado de forma reciente y cada vez con mayor interés, que parte de la psicoterapia pero que también está intersectado con el aprendizaje y la pedagogía. El constructo del *self-efficacy* (que se traduce en este trabajo como “autoeficiencia”) alude a la capacidad de modificar las expectativas del uso, de la abstinencia y de la interrupción del consumo, bajo el entendido de que la realidad, incluyendo las expectativas del usuario, puede ser evaluada de una manera renovada y distinta. Éstos son conceptos provenientes de los modelos de la aproximación de la teoría social cognitiva, e incluidos en ella.³⁵

La autoeficiencia (AE) es una técnica que alude a la capacidad que tiene el usuario para modificar las expectativas del uso y de la interrupción del consumo de marihuana.

Otras aproximaciones

Otros abordajes modernos que se dan en el contexto de un mundo global y que parten del sincretismo que existe entre las técnicas occidentales de psicoterapia y las disciplinas de Oriente (como la meditación y el yoga) han tomado cuerpo en una corriente con precursores humanistas y una pizca de cosmovisión oriental denominada *Mindfulness*, misma que ha sido utilizada para muy diversas condiciones de salud mental, entre las que se incluyen la dependencia a sustancias.³⁶

Una característica distintiva del momento histórico que atravesamos es el matiz que la tecnología, el acceso ilimitado a la información y las redes sociales imprimen en nuestra sociedad y en nuestros hábitos y conductas; en función de ello, es necesario considerar los tratamientos que están comenzando a ser implementados por estos vehículos.

En la actualidad, hay sitios donde los usuarios tienen acceso a información de todo tipo, a sesiones a distancia con terapeutas y a grupos de apoyo en tiempo real y de forma simultánea.³⁷

En un metaanálisis que incluye 10 investigaciones con un diseño equiparable se identificó que en un mediano plazo la terapia a distancia puede reducir en forma leve el consumo. Vale la pena mencionar que dentro de las desventajas de esta herramienta está la posibilidad de que se dé una ruptura en la confidencialidad de la información brindada por el paciente, debido a las debilidades propias de los sistemas cibernéticos.³⁸

Con los nuevos vientos que soplan y empiezan a mover en una dirección ligeramente distinta el manejo de los dependientes a la marihuana (donde queda atrás la mano dura y se transita hacia el humanismo, donde nos alejamos de la reclusión forzada de los usuarios y nos acercamos al hospital), nuevas técnicas integrales, efectivas y de bajo costo se han ido sumando a los manejos en aquellos países que tienen programas de vanguardia para tratar la dependencia a la marihuana. En este sentido, una pieza importantísima es la psicoeducación, cuyas técnicas, variadas en formatos, son usadas muy frecuentemente no sólo en la adictología sino en la psiquiatría y la medicina en general.

Las intervenciones terapéuticas a distancia pueden ser efectivas a mediano plazo para reducir levemente el consumo de marihuana.

La idea básica de la psicoeducación es conformar un espacio intermedio entre la enseñanza y la terapia grupal, donde se capacita a los enfermos y a sus familias para enfrentar de una mejor manera la patología en cuestión. Así, los familiares se convierten en personas más aptas para ayudar al paciente, se mejora la adherencia al tratamiento y se fomenta la catarsis y el aprendizaje solidario y

recíproco. El proceso también evidencia el hecho de que se requiere adecuar el tratamiento a las necesidades de cada paciente, y cómo en esta área no existe una talla para todos sino lo contrario: se requiere de un sastre que genere, para cada quien, un abordaje terapéutico según variables como las motivaciones del paciente para consumir, su entorno, su genética, la disponibilidad de la sustancia y la salud mental previa, entre otros factores.³⁹

La psicoeducación del usuario y de su familia es un elemento fundamental en el tratamiento de los individuos con uso problemático de marihuana.

Un punto en el que no parece haber discordia es el que se refiere al manejo de la población adolescente, básicamente porque es la población más vulnerable y el estrato etario que contiene a la gran mayoría de los que inician el consumo de marihuana, pues como ya se ha comentado, el uso temprano de la marihuana se asocia con dependencias más severas y con más complicaciones a largo plazo. Para este grupo se han desarrollado técnicas que representan un híbrido de las técnicas CC (descritas con anterioridad), la MC y las intervenciones psicofamiliares y psicoeducativas, que persiguen objetivos clínicos más allá de la mera abstinencia (como detectar anomalías en la dinámica de la familia) y que abordan los sistemas comunitarios, vecinales y escolares en los que se desarrolla el joven. Dos de ellas son las más importantes: el Adolescent Community Reinforcement Approach (ACRA), que combina las técnicas CC y CM, y el MDFT (o terapia familiar multidimensional), que es la más integral de todas, pues involucra una mayor participación de la familia y del medio en el que se desenvuelve el adolescente, y es la que mejores resultados arroja al comparársele con las otras intervenciones.⁴⁰

Para el tratamiento de los adolescentes usuarios de marihuana se han desarrollado modelos que combinan técnicas cognitivo conductuales (CC) y el manejo de contingencias (MC), y que integran también intervenciones familiares y psicoeducativas.

CONCLUSIONES

Entre los usuarios de marihuana pueden distinguirse a los usuarios no problemáticos de marihuana de aquellos con un uso problemático, siendo este último grupo de individuos los que requieren atención clínica.

El panorama de la atención al usuario problemático de marihuana a nivel global es heterogéneo. Mientras que en algunos países ya se considera el tratamiento de los consumidores de marihuana desde una óptica alejada del

prohibicionismo, en otras naciones la prohibición continúa siendo el punto de partida para las intervenciones terapéuticas.

Nuestro país ha respondido a los acuerdos internacionales a través de la implementación de los Centros de Integración Juvenil, con la finalidad de dar una alternativa a los usuarios de marihuana que solicitan tratamiento. Lamentablemente, no se cuenta con información objetiva, a partir de la evaluación de terceros, que permita conocer si las estrategias implementadas en los CIJ funcionan y hasta qué punto.

Dentro de las intervenciones para el manejo de los pacientes con dependencia a la marihuana se incluye el tratamiento farmacológico. Se ha intentado el uso de múltiples agentes, aunque con poco éxito. La sustitución con agonistas de los receptores CB₁R, como el dronabinol, es una estrategia que parece promisoría para que los pacientes con dependencia a la marihuana se mantengan en abstinencia. Respecto de las intervenciones terapéuticas, existen múltiples aproximaciones dentro de las cuales la terapia cognitivoconductual ha mostrado ser efectiva para las intervenciones breves y para el abordaje de pacientes con trastorno dual.

Resulta urgente que en nuestro país se implementen modelos que permitan dar atención a los usuarios con consumo problemático de marihuana, fundamentados en aquellos tratamientos que han mostrado ser de mayor utilidad. Del mismo modo, es necesario contar con fuentes fidedignas de información que den a conocer en qué medida las intervenciones utilizadas realmente funcionan a fin de lograr que el tratamiento de los usuarios problemáticos de marihuana sea exitoso.

Es necesario que en nuestro país se implementen modelos para dar atención a los sujetos con uso problemático de marihuana, fundamentados en las estrategias que han mostrado ser más efectivas.

SEXTA PARTE

LA MARIHUANA MEDICINAL

La *Cannabis sativa*, como remedio herbolario, ha sido utilizada desde hace varios siglos para tratar diversas enfermedades. Como se describe en el capítulo I de esta obra, fue en la década de 1960 cuando se identificaron sus ingredientes activos más importantes, el Δ^9 -THC y el cannabidiol, y fue más adelante (al conocerse la existencia de receptores y ligandos endógenos para estos receptores) cuando se disparó el interés en sus propiedades medicinales y se reconoció formalmente su potencial terapéutico.¹ Así, a partir de los años noventa se multiplicaron los estudios experimentales y los ensayos clínicos que han pretendido identificar sus efectos farmacológicos, establecer formalmente sus usos terapéuticos y conocer los riesgos cuando la cannabis se consume regularmente como medicamento.²

XII. USOS MEDICINALES DE LA *CANNABIS SATIVA*

EN ESTE capítulo se describen las propiedades medicinales de la *Cannabis sativa* y el estado actual de las investigaciones encaminadas a definir formalmente sus usos terapéuticos, y se mencionan las características de algunos cannabinoides naturales y sintéticos en uso clínico. Cabe aclarar que el término marihuana medicinal (cannabis medicinal) se utiliza en esta obra, al igual que en la literatura internacional, para describir el uso de la *Cannabis sativa* (planta cruda) como medicamento, término que es sinónimo de cannabis botánica y que contrasta con el de cannabis farmacéutica, que se refiere a las formulaciones procesadas por la industria que contienen cannabinoides.¹

La *Cannabis sativa*, como remedio herbolario, ha sido utilizada desde hace varios siglos para tratar diversas enfermedades.

LA *CANNABIS SATIVA* COMO REMEDIO HERBOLARIO

El conocimiento popular y anecdótico refiere que la marihuana tiene muy diversas propiedades farmacológicas:² analgésicas, anoréxicas, sedantes, ansiolíticas, antidiabéticas, antieméticas, antiepilépticas, antiespasmódicas, antiinflamatorias, antimicrobianas, antitumorales, antipsicóticas, estimulantes del apetito, inmunosupresoras, neuroprotectoras y vasorrelajantes, entre otras. Por ello, se asegura que su consumo tiene efectos benéficos en pacientes con ansiedad, depresión, obesidad, diabetes mellitus, esclerosis múltiple, glaucoma, asma, enfermedades autoinmunes y cáncer. También se señala su utilidad en casos de dolor, inflamación, insomnio, falta de apetito, náusea, vómito e isquemia cerebral.³

Con base en ese conocimiento popular, el consumo de marihuana para el control de dichas enfermedades, aun cuando ilegal, está muy extendido en todo el mundo. No se puede saber cuántas personas recurren a la marihuana medicinal, sólo se estima que en cada país miles de pacientes la consumen de manera regular, ya sea fumada o por vía oral. Se piensa que 10 a 15% de los pacientes con dolor crónico, en especial de tipo neuropático y artrítico, acuden a ella porque los tratamientos convencionales no logran un control satisfactorio de su dolencia.

Un estudio específico revela que en Inglaterra se le utiliza más frecuentemente en casos de depresión, esclerosis múltiple, infección por VIH,

migraña, asma, dolor de espalda, hepatitis C, trastornos del sueño, epilepsia, cefalea, alcoholismo, glaucoma, náusea y vómito; asimismo, que los productos de cannabis más utilizados son, en ese orden: marihuana, hachís y tintura de alcohol.⁴ Desde luego, la inhalación es la vía de administración preferida (49.2%), seguida de la oral (14.3%); 36.5% de los pacientes usa ambas vías.

En México sólo se tiene información no confirmada de que el consumo no oficial de marihuana con fines medicinales es muy frecuente, especialmente en pacientes con dolor crónico (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer).

En la interpretación del conocimiento popular sobre los usos de la marihuana deberá tenerse en cuenta que no se tiene control de la variedad de la *Cannabis sativa* empleada.⁵

PROPIEDADES TERAPÉUTICAS CONFIRMADAS

La información derivada de ensayos clínicos controlados sustenta que la marihuana tiene las aplicaciones terapéuticas que se describen en las siguientes páginas.

Dolor crónico

Los estudios en animales de laboratorio revelan que, efectivamente, la marihuana y los cannabinoides tienen propiedades analgésicas.⁶ Su efecto antinociceptivo es evidente en modelos de dolor agudo (sacudida de la cola, plancha caliente, calor radiante), en modelos de dolor por lesión tisular persistente (formalina, carragenina, capsaicina) y en modelos de dolor neuropático (lesión nerviosa, ligadura del nervio espinal). La magnitud de su efecto depende de la dosis y del modelo empleado;⁷ su efecto antinociceptivo parece estar mediado por los receptores CB₁R ubicados en el cerebro, médula espinal y nervios periféricos,⁸ siendo el tálamo, amígdala, médula rostral ventromedial y sustancia gris periacueductal las estructuras más involucradas en dicho efecto.⁹

En la clínica, los ensayos controlados de los últimos años confirman que la marihuana inhalada y los cannabinoides tienen propiedades analgésicas, y que su efecto es significativo en pacientes con dolor crónico, especialmente de tipo neuropático;¹⁰ también revelan que su eficacia analgésica es relativamente modesta y que carece de efectos analgésicos útiles en pacientes con dolor agudo.¹¹

En la clínica, los ensayos controlados de los últimos años confirman que la marihuana inhalada y los cannabinoides tienen propiedades analgésicas y que su

efecto es significativo en pacientes con dolor crónico.

Los mismos estudios establecen que en pacientes con dolor crónico, la marihuana es un producto relativamente eficaz y seguro; además de reducir la intensidad del dolor, mejora el sueño y la calidad de vida de los pacientes.¹² Sus reacciones adversas son relativamente modestas y transitorias e incluyen sedación, mareo, sequedad de boca, náuseas y dificultad para concentrarse.¹³ Los metaanálisis concluyen que se requieren estudios de más larga duración y una población más homogénea para obtener información más precisa sobre el verdadero valor terapéutico y seguridad de la marihuana en el manejo del dolor crónico.

Al respecto, se debe hacer notar que el dolor crónico es un cuadro clínico muy frecuente e incapacitante. Se trata de un verdadero problema de salud pública, cuya prevalencia aumenta en paralelo al envejecimiento de la población; es decir, es más propio de la edad avanzada. Algunas de las cifras disponibles son alarmantes: en Europa, el dolor crónico incapacitante, de tipo musculoesquelético, está presente en uno de cada cuatro adultos mayores;¹⁴ en Australia, aproximadamente la mitad de los individuos mayores de 60 años sufre de dolor persistente, y cerca de 80% de los ancianos que viven en asilos tienen esta dolencia.¹⁵ En los Estados Unidos, 19% de la población mayor de 60 años sufre de dolor crónico.¹⁶

Un punto por considerar es que el dolor crónico de tipo neuropático suele ser resistente a los tratamientos convencionales, que incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINES), opioides y adyuvantes (antidepresivos, anticonvulsivos).

Otro aspecto muy importante es que el dolor crónico de tipo neuropático suele ser resistente a los tratamientos convencionales, que incluyen AINES, opioides y adyuvantes (antidepresivos, anticonvulsivos); de hecho, se tienen pocas opciones terapéuticas.¹⁷

De 10 a 15% de los pacientes con dolor crónico, en especial de tipo neuropático y artrítico, recurre a la marihuana porque los tratamientos convencionales no logran un control satisfactorio de su dolencia.

El dolor crónico es parte medular del cuadro clínico en los padecimientos que se mencionan a continuación.

a) *Fibromialgia*. Padecimiento que se caracteriza por dolor sordo, persistente, generalizado, y aumento en la sensibilidad a la presión mecánica. Se acompaña

de cansancio, rigidez muscular, dificultad para dormir, rigidez matutina, cefalea y alteraciones del pensamiento y la memoria (lagunas mentales); manifestaciones que suelen impedir el funcionamiento rutinario del paciente y alteran su calidad de vida. Se presenta en 3 a 6% de las mujeres jóvenes, comúnmente entre los 20 y los 50 años de edad. No se conocen las causas de esta dolencia; las alteraciones del ciclo sueño-vigilia y algunos cambios neuroendocrinos (serotonina, sustancia P, hormona de crecimiento y cortisol) sugieren que es un desorden general del sistema vegetativo. A la fecha, el tratamiento de la fibromialgia es meramente sintomático, pero en la mayoría de los pacientes los tratamientos convencionales son poco efectivos. Los estudios clínicos controlados revelan que en estos pacientes, la marihuana produce un alivio significativo del dolor, acompañado de una mejoría en la rigidez muscular y sensación de bienestar.¹⁸

Los estudios clínicos controlados revelan que en los pacientes con fibromialgia, la marihuana produce un alivio significativo del dolor, acompañado de una mejoría en la rigidez muscular y sensación de bienestar.

b) Polineuropatía distal simétrica en pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aun cuando el dolor en pacientes con VIH/sida puede tener varios orígenes y ser de varios tipos, es el dolor neuropático el que predomina en la mayoría de ellos, en especial con enfermedad avanzada. Típicamente, el paciente se queja de dolor quemante en las extremidades inferiores, pinchazos, parestesias, hormigueo, adormecimiento y disminución de la sensación térmica. En muchos casos el alivio del dolor se logra con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, opioides, o bien con adyuvantes, como amitriptilina y carbamazepina. En otros, el alivio es mínimo y los pacientes exigen al médico un tratamiento más eficaz.¹⁹ Los estudios clínicos controlados revelan que la marihuana (fumada) y los cannabinoides representan una buena alternativa en pacientes con polineuropatía distal simétrica resistente a la terapia convencional.

Los estudios clínicos controlados revelan que la marihuana (fumada) y los cannabinoides representan una buena alternativa en pacientes con polineuropatía distal simétrica resistente a la terapia convencional.

Esclerosis múltiple

Es la enfermedad neurológica discapacitante más frecuente en adultos jóvenes. Se le clasifica como una enfermedad autoinmune inflamatoria de tipo neurodegenerativo, que se caracteriza por inflamación crónica, desmielinización y

gliosis (cicatrización). Las lesiones de la esclerosis múltiple están diseminadas, afectan cualquier parte del sistema nervioso central, en especial la sustancia blanca en hemisferios cerebrales, nervios ópticos, tallo cerebral y médula espinal, lo que determina una gran variabilidad en su expresión, en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento. En un porcentaje elevado de casos se manifiesta por una disfunción neurológica abrupta (neuritis óptica, mielitis transversa incompleta, síndrome cerebeloso); en otros, el inicio es insidioso y las manifestaciones se instalan lentamente (fatiga, debilidad, adormecimiento de las extremidades, visión borrosa o doble, vértigo, etc.), o se presenta debilidad facial, neuralgia del trigémino, disfunción vesical.

Un estado generalizado de espasticidad, acompañado de un dolor sordo, es la manifestación prevalente de la esclerosis múltiple, y causa importante de discapacidad y deterioro en la calidad de vida de los pacientes. No se conoce su etiología; sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren que este padecimiento ocurre en una población genéticamente susceptible expuesta a ciertos factores desencadenantes (infecciones virales). No existe cura para este padecimiento y el manejo es solamente paliativo. Se busca alivio sintomático de la espasticidad, fatiga, disfunción vesical y mejoría en la capacidad ambulatoria.

Los ensayos clínicos controlados, así como los estudios de extensión en diseño abierto a más largo plazo, han mostrado que los extractos de cannabis reducen significativamente la espasticidad y los síntomas relacionados con ella (espasmos, rigidez, dolor, alteraciones del sueño, etc.). El efecto benéfico parece derivarse tanto de una acción relajante muscular como de un efecto neuroprotector y antiinflamatorio.²⁰ En estos pacientes se aprecia un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, sin evidencias de tolerancia, abuso o adicción;²¹ de hecho, la formulación farmacéutica (Sativex) que combina Δ^9 -THC y cannabidiol (ambos componentes primarios de la *Cannabis sativa*) en proporción de 1 a 1, administrada mediante pulverizaciones bucales, ya ha sido autorizada en varios países, entre ellos España, para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En los pacientes con esclerosis múltiple, los extractos de cannabis pueden reducir la espasticidad y los síntomas relacionados con ella (espasmos, rigidez, dolor, alteraciones del sueño, etcétera).

Náusea y vómito

Para este padecimiento, la marihuana ha tenido un uso medicinal recurrente. Ahora se sabe que, efectivamente, la marihuana tiene propiedades antieméticas significativas. Es capaz de atenuar el vómito inducido experimentalmente en diversas especies de animales, como gatos, cobayos y hurones.

El efecto antiemético se atribuye a una activación tanto central (tracto

solitario) como periférica (gastrointestinal) de los receptores CB₁R, lo que disminuye claramente la motilidad gastrointestinal.²² El efecto antiemético no sólo depende de la presencia de Δ^9 -THC; se ha demostrado que el cannabidiol, que no actúa primariamente en los receptores CB₁R, controla el vómito y el arqueo producido experimentalmente con cisplatino, un quimioterápico de uso frecuente.²³

Los ensayos clínicos controlados confirman que la marihuana tiene propiedades antieméticas. En la clínica, el control de la emesis aguda producida por quimioterapia se logra con bloqueadores serotoninérgicos 5-HT₃ (ondansetrón) en combinación con dexametasona, tratamiento que reduce la incidencia de vómito hasta en 70%;²⁴ sin embargo, es poco efectivo contra la náusea, manifestación que constituye la más estresante y rechazada por los pacientes, por lo que se requieren nuevas opciones terapéuticas.²⁵ La investigación clínica señala claramente que la marihuana es una excelente opción en pacientes con náusea y vómito que no responden satisfactoriamente a los tratamientos convencionales.

La marihuana es una excelente opción en pacientes con náusea y vómito que no responden satisfactoriamente a otros tratamientos.

Síndrome de Tourette

Trastorno neuropsiquiátrico heredado con inicio en la infancia, caracterizado por múltiples tics físicos (motores) y vocales (fónicos). Los tics más comunes son parpadeo de ojos, tos, carraspeo, olfateo y movimientos faciales. La prevalencia de tics en niños en edad escolar es alta, en la mayoría de los casos son leves o moderados, y su frecuencia y severidad disminuyen al llegar a la adolescencia. El síndrome de Tourette puede afectar a personas de cualquier grupo étnico y de cualquier sexo, aunque los varones lo sufren unas tres o cuatro veces más que las mujeres.

No se conocen las causas de este padecimiento y las investigaciones recientes revelan la existencia de anomalías en ciertas regiones del cerebro (ganglios basales, lóbulos frontales y corteza cerebral), en los circuitos que hacen interconexión entre esas regiones y en varios sistemas de neurotransmisión (dopaminérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos). Por el hecho de que los síntomas no limitan las actividades cotidianas, la mayoría de las personas con síndrome de Tourette no requiere medicamentos. En otros pacientes es necesario un tratamiento y se utilizan dosis bajas de antipsicóticos (haloperidol, pimozida), que reducen la frecuencia e intensidad de los tics; sin embargo, el uso de estos fármacos no está exento de reacciones adversas (rigidez muscular,

temblores, falta de expresión facial, movimiento lento). Los estudios clínicos controlados ya confirmaron el efecto benéfico de la marihuana inhalada en pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette.²⁶

Algunos estudios clínicos controlados han mostrado que la marihuana inhalada tiene un efecto benéfico en pacientes con síndrome de Tourette.

Enfermedad terminal

Cabe insistir en que la inhalación de marihuana da lugar a la absorción de muy diversas sustancias químicas biológicamente activas (véase el capítulo 1). Por ello, no se puede esperar un efecto selectivo, específico, de la marihuana; se tiene que aceptar que sus efectos biológicos son muy diversos. Lo que parece muy pertinente es determinar si ese conjunto de efectos es útil en medicina. De hecho, desde hace varios años están en curso, en otros países, estudios formales para validar la eficacia de la marihuana fumada que mitiga el sufrimiento y mejora la calidad de vida de pacientes con enfermedad grave, terminal.²⁷

Cabe insistir en que la inhalación de marihuana da lugar a la absorción de muy diversas sustancias químicas biológicamente activas, por lo que es necesario determinar si el conjunto de efectos derivado de estos compuestos es útil en medicina.

En medicina, una enfermedad terminal implica que no puede ser curada o tratada apropiadamente, y en la que se espera la muerte del paciente en un lapso relativamente corto (semanas-meses). El cuadro clínico suele ser característico: angustia, desesperanza, dolor, sufrimiento, depresión, insomnio, pánico y terror ante la muerte, abandono, fatiga, desfallecimiento, rechazo al tratamiento, falta de apetito, pérdida de peso. En estas circunstancias, el uso de marihuana puede ser una de las mejores alternativas de tratamiento.

La mayoría de los efectos atribuidos a la marihuana parecen pertinentes a ese cuadro clínico: analgesia, ansiolisis, sensación de bienestar, aumento del apetito y consumo de alimento, inducción de sueño, entre otros. En el campo de la medicina paliativa, el cuidado del paciente toma en cuenta la decisión individual, la autonomía del paciente, el confort y la calidad de vida, según la definan el paciente y sus familiares.²⁸

De hecho, la marihuana podría representar la primera medida clínica verdaderamente útil y económica en pacientes adultos en fase terminal.²⁹ Mejorar la calidad de vida, aliviando el sufrimiento innecesario, es uno de los grandes compromisos de la buena medicina. El potencial terapéutico de la

marihuana en estas circunstancias es muy atractivo, al punto de que podría constituirse en el primer medicamento *anti-padecer* verdaderamente útil en medicina.³⁰

Algunos de los efectos de la marihuana como la analgesia, ansiolisis, sensación de bienestar, aumento del apetito, consumo de alimento e inducción de sueño resultan útiles en el tratamiento de los pacientes con enfermedad terminal.

INVESTIGACIONES EN CURSO

En diversos países están en curso una gran variedad de estudios experimentales y clínicos que pretenden establecer los usos clínicos válidos de la *Cannabis sativa*. De ellos, y en atención a su naturaleza y relevancia, conviene destacar los siguientes: 1) cáncer;³¹ 2) diabetes mellitus;³² 3) glaucoma;³³ 4) epilepsia;³⁴ 5) esclerosis lateral amiotrófica;³⁵ 6) enfermedad de Alzheimer;³⁶ 7) ansiedad-depresión;³⁷ 8) trastornos del sueño;³⁸ 9) asma bronquial;³⁹ 10) isquemia cerebral.⁴⁰

De este grupo se pueden subrayar los que relacionan a los cannabinoides con los procesos metabólicos. Los estudios epidemiológicos revelan que el consumo crónico de marihuana está asociado a una masa corporal más baja⁴¹ y a una menor prevalencia de obesidad y diabetes mellitus⁴² (véase el capítulo VI, “Efectos del consumo de marihuana sobre otros órganos y sistemas”). En una comunicación reciente, en la que se evaluaron todos los componentes del síndrome metabólico, se encontró que el consumo reciente de marihuana produce (a niveles significativamente menores de insulina en ayunas) una menor resistencia a la insulina así como una menor circunferencia de cintura en comparación con la población que no había usado la droga.⁴³ Los expertos consideran que esta investigación tiene varias limitaciones metodológicas importantes, y que será necesario repetirla con mayor rigor experimental.⁴⁴ De confirmarse, este hallazgo tendría un impacto insospechado en un país como el nuestro.

Por otro lado, la investigación en cáncer ya identificó que los cannabinoides pueden inhibir el crecimiento canceroso, la angiogénesis y las metástasis del cáncer de mama.⁴⁵

En todo caso, lo más importante, desde el punto de vista académico, médico, social, económico y humanista, es apoyar y acelerar las investigaciones en torno a la marihuana medicinal.

Se encuentran en curso estudios que buscan determinar si la marihuana

medicinal es útil en el tratamiento en padecimientos como cáncer, diabetes mellitus, glaucoma y esclerosis lateral amiotrófica, entre otros.

LA MARIHUANA MEDICINAL EN OTROS PAÍSES

El uso de la marihuana medicinal es legal en algunos países, entre ellos los Estados Unidos, Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Israel y Portugal. En California (EUA), desde 1996, su uso es legítimo y se le considera un apoyo en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades. En el mismo país, la marihuana no cuenta con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para uso medicinal; de hecho, la clasifica como sustancia controlada nivel I, considerando que tiene el potencial de abuso y que no se tiene información válida sobre su seguridad. Dicha oficina señala que la marihuana es dañina para la salud y que, además, se dispone de medicamentos alternativos que pueden ser utilizados en tanto se reúne más información sobre la seguridad de la misma.

Sin embargo, a la fecha 23 estados de la Unión Americana sí permiten su uso medicinal. Además, en varios de ellos, los médicos pueden recomendar legalmente marihuana medicinal a pacientes con enfermedades específicas (cáncer, dolor, VIH/sida), pero pueden involucrarse en problemas legales si la prescriben; tampoco pueden formalmente indicar a sus pacientes dónde conseguirla. Un dato muy positivo que merece ser resaltado es que en el mismo país la investigación médica sobre marihuana se apoya y avanza continuamente. Así, se puede conseguir marihuana grado-investigación para protocolos específicos y se informa que, a la fecha, están en curso oficial otros 350 protocolos de estudio que investigan las propiedades medicinales de la marihuana.

El uso de la marihuana medicinal es legal en algunos países, entre ellos los Estados Unidos, Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Israel y Portugal.

En México sería pertinente la autorización de protocolos de investigación básica, ya que surgen numerosas interrogantes sobre su potencial biológico; asimismo, es preciso que se lleven a cabo ensayos clínicos formales, controlados, para determinar si la marihuana botánica (inhhalada o por vía oral) es un recurso terapéutico útil para mitigar el dolor crónico y el “padecer” de pacientes con enfermedad terminal.⁴⁶

En México resultaría pertinente la autorización de protocolos de investigación

básica, ya que surgen numerosas interrogantes sobre el potencial biológico de la marihuana; asimismo, es preciso que se lleven a cabo ensayos clínicos formales, controlados.

A nivel internacional, lo académicamente importante es que el debate sobre la marihuana se ha centrado en su uso médico, además de que ya se manejan varias iniciativas para establecer su verdadera eficacia y seguridad.

CONTROL DE CALIDAD

Es posible cultivar y proporcionar muestras controladas, estandarizadas, de *Cannabis sativa* para investigación y uso medicinal, como ocurre desde hace varios años en los Estados Unidos. En México no es legal el cultivo de esta planta y no se dispone de instalaciones para hacerlo. Además, en caso de aprobarse su uso medicinal, es indispensable considerar los controles de calidad propios de los remedios herbolarios, incluida la eliminación de contaminantes biológicos, metales pesados e insecticidas organofosforados.⁴⁷

Para el uso de la marihuana medicinal es indispensable considerar los controles de calidad propios de los remedios herbolarios, incluida la eliminación de contaminantes biológicos, metales pesados e insecticidas organofosforados.

CANNABINOIDES EN USO CLÍNICO

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos ha sido obra de la industria farmacéutica. El proceso es muy complejo, muy largo y muy costoso.⁴⁸ Esta industria no está interesada en la marihuana como tal; no invierte en este producto herbolario porque no aprecia algún incentivo. Por ello, las casas farmacéuticas han dirigido sus esfuerzos al desarrollo de moléculas cannabinoides. Este enfoque no parece el más afortunado; la posibilidad de encontrar un cannabinoide que por sí sólo sobrepase la eficacia y seguridad de los fármacos disponibles para el manejo del dolor o de otras afecciones es muy baja. Como producto de los trabajos de la industria farmacéutica, ya se tienen disponibles para uso clínico varios extractos y cannabinoides sintéticos:

1. *Dronabinol*. Es un tetrahidrocannabinol sintético oficialmente autorizado para evitar la náusea y vómito inducidos por quimioterapia, y para tratar la anorexia y pérdida de peso en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Marinol, Solvay Pharmaceuticals); también tiene cierta utilidad en casos de dolor neuropático y en el asociado con la esclerosis múltiple.⁴⁹

2. *Nabilona*. Es un cannabinoide sintético autorizado como antiemético en pacientes con náusea y vómito provocados por quimioterapia y que no responden apropiadamente a otros antieméticos (Cesamet, Valeant Pharmaceuticals International); también mitiga el dolor en algunos casos de fibromialgia.⁵⁰

3. *Sativa*. Es el nombre comercial de una mezcla que contiene dos cannabinoides: THC y cannabidiol (1:1), que se aplica en forma de spray en la mucosa orofaríngea y que está autorizado en casos de espasticidad leve a moderada en pacientes con esclerosis múltiple.

El dronabinol y la nabilona son cannabinoides sintéticos autorizados como tratamiento para evitar la náusea y vómito inducidos por quimioterapia, además de otras aplicaciones.

4. *Sativex*. Es el nombre comercial de un preparado farmacéutico que contiene dos cannabinoides: tetrahidrocannabinol y cannabidiol. Está indicado como tratamiento complementario en los pacientes afectados de esclerosis múltiple para aliviar los espasmos musculares moderados o graves que no hayan respondido adecuadamente a otros fármacos.

Los preparados sintéticos que combinan tetrahidrocannabinol y cannabidiol están indicados para el tratamiento de los espasmos moderados en los pacientes con esclerosis múltiple.

Estos productos representan una opción cuando el tratamiento convencional no logra un control aceptable del cuadro clínico;⁵¹ sin embargo, su eficacia clínica es relativamente modesta y un porcentaje elevado de pacientes prefieren o se autoadministran marihuana inhalada, que continúa siendo el procedimiento más frecuente, práctico y económico.

Por lo anterior, en algunos países los pacientes pueden solicitar permiso al gobierno para comprar flores y hojas de *Cannabis sativa* y automedicarse bajo supervisión médica. En la solicitud, el paciente debe señalar qué terapias no fueron efectivas y por qué algunos de los productos autorizados no son aceptables. La solicitud debe acompañarse de una opinión escrita del médico tratante; así, la autorización determina qué cannabis se obtiene legalmente.

Un importante número de investigaciones trata de definir si la marihuana inhalada es terapéuticamente superior a los extractos de la planta y a los cannabinoides sintéticos; varios estudios apuntan en esa dirección.

Un buen número de investigaciones tratan de definir si la marihuana inhalada es terapéuticamente superior a los extractos de la planta y a los cannabinoides sintéticos; varios estudios apuntan en esa dirección.

PERSPECTIVAS

Aun cuando algunos estudios clínicos controlados revelan que la *Cannabis sativa* es un producto relativamente eficaz y seguro, su futuro como medicamento no parece muy prometedor. Los expertos en el tema coinciden en que se requiere más investigación y estudios clínicos cada vez más estrictos, especialmente para establecer los efectos del consumo crónico. Los estudios son costosos en tiempo y dinero; esto es, se requiere inversión. Es claro que las empresas farmacéuticas no invertirán en esta planta, ya que no tienen ningún incentivo para hacerlo; no darán lugar a patentes.⁵² La única vía para resolver categóricamente el debate sobre la verdadera utilidad terapéutica de la *Cannabis sativa* es encontrar los recursos que permitan continuar el estudio formal de esta planta y someter los resultados a una revisión crítica e imparcial,⁵³ lo cual, sin duda, tomará tiempo. Mientras tanto, los pacientes continuarán fumando marihuana no regulada, sin control de calidad. No parece lo más sensato.

CONCLUSIONES

La evidencia científica disponible explica y da soporte al uso medicinal de la marihuana, y ahora se acepta que su administración en ciertas enfermedades da lugar a efectos terapéuticos definidos, significativos. Los ensayos clínicos controlados confirman su eficacia y seguridad relativas y, al mismo tiempo, la pertinencia de ser evaluada rigurosamente como cualquier otro medicamento, en especial sus efectos a largo plazo. Crece la evidencia de que, bajo supervisión médica, la marihuana representa una opción en pacientes que no responden a terapias convencionales. La marihuana podría constituirse en el primer medicamento antipadecer verdaderamente útil en medicina.

BIBLIOGRAFÍA

- Abboud, R. T., y H. D. Sanders, "Effect of Oral Administration of Delta-Tetrahydrocannabinol on Airway Mechanics in Normal and Asthmatic Subjects", *Chest*, 70 (4): 480-485, 1976.
- Abel, E. L., *Marihuana: The First Twelve Thousand Years*, Plenum, Nueva York, 1980.
- Abrams, D. I., C. A. Jay, S. B. Shade, H. Vizoso, H. Reda, S. Press, M. E. Kelly, M. C. Rowbotham y K. L. Petersen, "Cannabis in Painful HIV-associated Sensory Neuropathy: A Randomized Placebo-controlled Trial", 68 (7): 515-521, 2007.
- Aceto, M. D., S. M. Scates y B. B. Martin, "Spontaneous and Precipitated Withdrawal with a Synthetic Cannabinoid WIN 55212-2", *European Journal of Pharmacology*, 416 (1-2): 75-81, 2001.
- Acevedo, B., "Creating the Cannabis User: A Post-Structuralist Analysis of the Re-Classification of Cannabis in the United Kingdom (2004-2005)", *International Journal on Drug Policy*, 18 (3): 177-186, 2007.
- Acuña, C., y M. Bolis, "La estigmatización y el acceso a la atención de salud en América Latina. Amenazas y perspectivas", 29° Congreso de la Academia Internacional de Derecho y Salud Mental, Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud, París, 2005.
- Agencia EFE, "EU viola tratados al legalizar marihuana: ONU", *El Universal*, México, 15 de noviembre de 2012.
- Aggarwal, S. K., G. T. Carter, M. D. Sullivan, C. ZumBrunnen, R. Morrill y J. D. Mayer, "Medicinal Use of Cannabis in the United States: Historical Perspectives, Current Trends, and Future Directions", *Journal of Opioid Management*, 5 (3): 153-168, 2010.
- Agirregoitia, E., A. Carracedo, N. Subirán, A. Valdivia, N. Agirregoitia, L. Peralta, G. Velasco y J. Irazusta, "The CB2 Cannabinoid Receptor Regulates Human Sperm Cell Motility", *Fertility and Sterility*, 93 (5): 1378-1387, 2010.
- Agurel, S., M. Halldin, J. E. Lindgren, A. Ohlsson, M. Widman, H. Gillespie y I. Hollister, "Pharmacokinetics and Metabolism of Delta-1-Tetrahydrocannabinol and Other Cannabinoids with Emphasis on Man", *Pharmacological Reviews*, 38 (1): 21-43, 1986.
- Alberta Health Services (AHS), *The Canadian Alcohol and Drug Use Monitoring Survey (CADUMS)*, ahs, Edmonton, 2011.
- Albrecht, D. S., P. D. Skosnik, J. M. Vollmer, M. S. Brumbaugh, K. M. Perry, B. H. Mock, Q. H. Zheng, L. A. Federici, E. A. Patton, C. M. Herring y K. K. Yoder, "Striatal D(2)/D(3) Receptor Availability is Inversely Correlated with Cannabis Consumption in Chronic Marijuana Users", *Drug and Alcohol Dependence*, 128 (1-2): 52-57, 2013.
- Aldington, S., M. Harwood, B. Cox, M. Weatherall, L. Beckert, A. Hansell, A. Pritchard, G. Robinson y R. Beasley, "Cannabis Use and Risk of Lung Cancer: A Case-control Study", *European Respiratory Journal*, 31 (2): 280-286, 2008.
- Aldington, S., M. Williams, M. Nowitz, M. Weatherall, A. Pritchard, A. McNaughton, G. Robinson y R. Beasley, "Effects of Cannabis on Pulmonary Structure, Function and Symptoms", *Thorax*, 62 (12): 1058-1063, 2007.
- Aldrich, M., "History of Therapeutic Cannabis", en M. L. Mathre (coord.), *Cannabis in Medical Practice: A Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic Use of Marijuana*, McFarland; Jefferson, 1997.
- Aleman Barris, G., y M. T. Rossell Poch, "Actitudes sociales ante el consumo de drogas", *Revista de Trabajo Social* (82): 7-26, 1981.
- Allsop, D. J., J. Copeland, M. M. Norberg, S. Fu, A. Molnar, J. Lewis y A. J. Budney, "Quantifying the Clinical Significance of Cannabis Withdrawal", *PLOS One*, 7 (9): e44864, 2012.
- American Psychiatric Association, *Desk Reference to the Diagnostic Criteria from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª ed., American Psychiatric Publishing, Washington, 2013.
- , *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision*, 4ª ed., American Psychiatric Publishing, Washington, 2000.

- Amigó, S., G. Zabicky y J. García, “Colocarse sin droga. Un nuevo enfoque desde la reducción del daño para dependientes a la cocaína”, *Información Psicológica*, 89: 75-87, 2007.
- Ammenheus, M. M., A. B. Berenson, A. E. Babiak, C. R. Singleton y E. B. Whorton, “Frequencies of *hprt* Mutant Lymphocytes in Marijuana-Smoking Mothers and their Newborns”, *Mutation Research*, 403 (1-2): 55-64, 1998.
- Anderson, B. M., M. Rizzo, R. I. Block, G. D. Pearlson y D. S. O’Leary, “Sex, Drugs, and Cognition: Effects of Marijuana”, *Journal of Psychoactive Drugs*, 42 (4): 413-424, 2010.
- Anderson, D., y Daniel I. Rees, *Medical Marijuana Laws, Traffic Fatalities, and Alcohol Consumption*, IZA, Discussion Paper No. 6112, Bonn, 2011.
- Andrade, L. F., K. M. Carroll y N. M. Petry, “Marijuana Use is Associated with Risky Sexual Behaviors in Treatment-Seeking Polysubstance Abusers”, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39 (4): 266-271, 2013.
- Andréasson, S., y P. Allebeck, “Cannabis and Mortality among Young Men: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts”, *Scandinavian Journal of Social Medicine*, 18 (1): 9-15, 1990.
- Andréasson, S., P. Allebeck, A. Engström y U. Rydberg, “Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts”, *The Lancet*, 2 (8574): 1483-1486, 1987.
- Ángeles López, G. E., y F. Brindis, “*Cannabis sativa* L., una planta singular”, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45 (4): 25-30, 2014.
- Anthony, J. C., “Steppingstone and Gateway Ideas: A Discussion of Origins, Research Challenges, and Promising Lines of Research for the Future”, *Drug and Alcohol Dependence*, 123 (1): S99-S104, 2012.
- “Anti-Obesity Drug Use Suspended”, BBC News, news.bbc.co.uk, sección Health, 23 de octubre de 2008.
- Arancibia, P., “Adicciones II”, *Medwave*, 4 (7): e1926, 2004.
- Araya, S., *Las representaciones sociales. Ejes teóricos para su discusión*, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, San José, 2002.
- Arendt, M., P. Munk Jørgensen, L. Sher y S. O. Jensen, “Mortality among Individuals with Cannabis, Cocaine, Amphetamine, MDMA, and Opioid use Disorders: A Nationwide Follow-Up Study of Danish Substance Users in Treatment”, *Drug and Alcohol Dependence*, 114 (2-3): 134-139, 2011.
- , “Mortality Following Treatment for Cannabis Use Disorders: Predictors and Causes”, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 44 (4): 400-406, 2013.
- Arendt, M., R. Rosenberg, L. Fjordback, J. Brandholdt, L. Foldager, L. Sher y P. Munk Jørgensen, “Testing the Self-medication Hypothesis of Depression and Aggression in Cannabis-Dependent Subjects”, *Psychological Medicine*, 37 (7): 935-945, 2007.
- Aronow, W. S., y J. Cassidy, “Effect of Marijuana and Placebo-Marijuana Smoking on Angina Pectoris”, *New England Journal of Medicine*, 291 (2): 65-67, 1974.
- Arroyo, M. D. P., “Enteógenos: nuevos usos para viejas drogas”, *Apuntes de Ciencia*, (4): 29-37, 2011.
- Arseneault, L., M. Cannon, R. Poulton, R. Murray, A. Caspi y T. E. Moffitt, “Cannabis Use in Adolescence and Risk for Adult Psychosis: Longitudinal Prospective Study”, *British Medical Journal*, 325 (7374): 1212-1213, 2002.
- Aryana, A., y M. A. Williams, “Marijuana as a Trigger of Cardiovascular Events: Speculation or Scientific Certainty?”, *International Journal of Cardiology*, 118 (2): 141-144, 2007.
- Asbridge, M., J. A. Hayden y J. L. Cartwright, “Acute Cannabis Consumption and Motor Vehicle Collision Risk: Systematic Review of Observational Studies and Meta-Analysis”, *British Medical Journal*, 344: e536, 2012.
- Asch, R. H., C. G. Smith, T. M. Siler-Khodr y C. J. Pauerstein, “Acute Decreases in Serum Prolactin Concentrations Caused by Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Nonhuman Primates”, *Fertility and Sterility*, 32 (5): 571-575, 1979.
- , “Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol during the Follicular Phase of the Rhesus Monkey (*Macaca Mulatta*)”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 52: 50-55, 1981.
- Ashton, C. H., “Pharmacology and Effects of Cannabis: A Brief Review”, *British Journal of Psychiatry*, 178 (2): 101-106, 2001.
- Atakan, Z., “Cannabis, a Complex Plant: Different Compounds and Different Effects on Individuals”, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2 (6): 241-254, 2012.
- Atwood, B. K., J. Wager Miller, C. Haskins, A. Straiker y K. Mackie, “Functional Selectivity in CB2

- Cannabinoid Receptor Signaling and Regulation: Implications for the Therapeutic Potential of CB2 Ligands”, *Molecular Pharmacology*, 81 (2): 250-263, 2012.
- Aureano, G., “Uso recreativo de drogas ilícitas. Una visión política”, en C. Cáceres (comp.), *La salud como derecho ciudadano. Perspectivas y propuestas desde América Latina*, Universidad Popular de la Chontalpa, Lima, 2003, pp. 45-48.
- Babor, T., J. Caulkins, G. Edwards, B. Fischer, D. Foxcroft, K. Humphreys, I. Obot, J. Rehm, P. Reuter, R. Room, I. Rossow y J. Strang, *La política de drogas y el bien público*, Organización Panamericana de la Salud, Washington, 2010.
- Bachs, L., y H. Morland, “Acute Cardiovascular Fatalities Following Cannabis Use”, *Forensic Science International*, 124 (2-3): 200-203, 2001.
- Badawy, Z. S., K. R. Chohan, D. A. Whyte, H. S. Penefsky, O. M. Brown y A. K. Souid, “Cannabinoids Inhibit the Respiration of Human Sperm”, *Fertility and Sterility*, 91 (6): 2471-2476, 2009.
- Báez Cubero, L. “El uso ritual de la ‘santa Rosa’ entre los otomíes orientales de Hidalgo: el caso de Santa Ana Hueytlalpan”, *Cuicuilco*, 19 (53): 155-174, 2012.
- Baldwin, G. C., D. P. Tashkin, D. M. Buckley, A. N. Park, S. M. Dubinett y M. D. Roth, “Marijuana and Cocaine Impair Alveolar Macrophage Function and Cytokine Production”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156 (5): 1606-1613, 1997.
- Ballard, M. E., D. A. Gallo y H. de Wit, “Psychoactive Drugs and False Memory: Comparison of Dextroamphetamine and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on False Recognition”, *Psychopharmacology*, 219 (1): 15-24, 2012.
- Bandura, A., “Social Cognitive Theory: An Agentic Perspective”, *Annual Review of Psychology*, 52: 1-26, 2001.
- Banerjee, A., A. Singh, P. Srivastava, H. Turner y A. Krishna, “Effects of Chronic Bhang (Cannabis) Administration on the Reproductive System of Male Mice”, *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 92 (3): 195-205, 2011.
- Banner, K. H., F. Igney y C. Poll, “trp Channels: Emerging Targets for Respiratory Disease”, *Pharmacology and Therapeutics*, 130 (3): 371-384, 2011.
- Barbonetti, A., M. R. Vasallo, D. Fortunato, S. Francavilla, M. Macarrone y F. Francavilla, “Energetic Metabolism and Human Sperm Motility: Impact of CB1 Receptor Activation”, *Endocrinology*, 151 (12): 5882-5892, 2010.
- Bardone, A. M., T. E. Moffitt, A. Caspi, N. Dickson, W. R. Stanton y P. A. Silva, “Adult Physical Health Outcomes of Adolescent Girls with Conduct Disorder, Depression, and Anxiety”, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37 (6): 594-601, 1998.
- Barkus, E., P. D. Morrison, D. Vuletic, J. C. Dickson, P. J. Ell, L. S. Pilowsky, R. Brenneisen, D. W. Holt, J. Powell, S. Kapur y R. M. Murray, “Does Intravenous Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Increase Dopamine Release? A SPET study”, *Journal of Psychopharmacology*, 25 (11): 1462-1468, 2011.
- Barky, S. H., M. D. Roth, E. C. Kleerup, M. Simmons y D. P. Tashkin, “Histopathologic and Molecular Alterations in Bronchial Epithelium in Habitual Smokers of Marijuana, Cocaine, and/or Tobacco”, *Journal of the National Cancer Institute*, 90 (16): 1198-1205, 1998.
- Barna, I., D. Zelena, A. C. Arszovszki y C. Ledent, “The Role of Endogenous Cannabinoids in the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: In Vivo and In Vitro Studies in CB1 Receptor Knockout Mice”, *Life Sciences*, 75 (24): 2959-2970, 2004.
- Barrett, E. L., K. L. Mills y M. Teesson, “Hurt People Who Hurt People: Violence amongst Individuals with Comorbid Substance Use Disorder and Post Traumatic Stress Disorder”, *Addictive Behaviors*, 36 (7): 721-728, 2011.
- Bartlett, N., y B. Koczwara, “Control of Nausea and Vomiting after Chemotherapy: What is the Evidence?”, *Internal Medicine Journal*, 32 (8): 401-407, 2002.
- Bate, E., “The Health and Social Needs of Women Who Use Illicit Drugs”, *Journal of Community Nursing*, 19 (4): 20, 2005.
- Bátkai, S., P. Pacher, D. Osei-Hyiaman, S. Radaeva, J. Liu, J. Harvey-White, L. Offertáler, K. Mackie, M. A. Rudd, R. D. Bukoski y G. Kunos, “Endocannabinoids Acting at Cannabinoid-1 Receptors Regulate Cardiovascular Function in Hypertension”, *Circulation*, 110 (14): 1996-2002, 2004.
- Battista, N., R. Maccariello, G. Cobellis, S. Fasano, M. di Tommaso, V. Pirazzi, J. C. Konje, R. Pierantoni y M. Macarrone, “The Role of Endocannabinoids in Gonadal Function and Fertility Along the Evolutionary Axis”, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355 (1): 1-14, 2012.

- Battista, N., M. di Tommaso, M. Bari y M. Maccarrone, "The Endocannabinoid System: An Overview", *Frontiers of Behavioral Neuroscience*, 6 (9), 2012.
- Battistella, G., E. Fornari, A. Thomas, J. F. Mall, H. Chtioui, M. Appenzeller, J. M. Annoni, B. Favrat, P. Maeder y C. Giroud, "Weed or Wheel! fMRI, Behavioural, and Toxicological Investigations of How Cannabis Smoking Affects Skills Necessary for Driving", *PLOS One*, 8(1): e52545, 2013.
- Bauman, J. E., R. C. Kolodny, R. L. Dornbush y S. K. Webster, "Efectos endocrinos del uso crónico de la marihuana en mujeres", *Cuadernos Científicos CEMESAM*, 10: 85-97, 1979.
- Beautrais, A. L., P. R. Joyce y R. T. Mulder, "Cannabis Abuse and Serious Suicide Attempts", *Addiction*, 94 (8): 1155-1164, 1999.
- Bédard, M., S. Dubois y B. Weaver, "The Impact of Cannabis on Driving", *Canadian Journal of Public Health*, 98 (1): 6-11, 2007.
- Begg, M., P. Pacher, S. Bátakai, D. Osei-Hyiaman, L. Offertáler, F. M. Mo, J. Liu y G. Kunos, "Evidence for Novel Cannabinoid Receptors", *Pharmacology and Therapeutics*, 106 (2): 133-145, 2005.
- Bellis, M. A., y K. Hughes, "Sex Potions. Relationships Between Alcohol Drugs and Sex", *Adicciones*, 16 (4): 251-260, 2004.
- Bellis, M. A., K. Hughes, A. Calafat, M. Juan, A. Ramon, J. A. Rodriguez, F. Mendes, S. Schnitzer y P. Phillips-Howard, "Sexual Uses of Alcohol and Drugs and the Associated Health Risks: A Cross Sectional Study of Young People in Nine European Cities", *BMC Public Health*, 8: 155, 2008.
- Belvisi, M. G., H. J. Patel, V. Freund-Michel, D. J. Hele, N. Crispino y M. A. Birrell, "Inhibitory Activity of the Novel CB2 Receptor Agonist, GW833972A, on Guinea-pig and Human Sensory Nerve Function in the Airways", *British Journal of Pharmacology*, 155 (4): 547-557, 2008.
- Berdyshev, E. V., E. Boichot, N. Germain, N. Allain, J. P. Anger y V. Lagente, "Influence of Fatty Acid Ethanolamides and Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Cytokine and Arachidonate Release by Mononuclear Cells", *European Journal of Pharmacology*, 330 (2-3): 231-240, 1997.
- Berthiller, J., Y. C. Lee, P. Boffetta, Q. Wei, E. M. Sturgis, S. Greenland, H. Morgenstern, Z. F. Zhang, P. Lazarus, J. Muscat, C. Chen, S. M. Schwartz, J. Eluf Neto, V. Wünsch Filho, S. Koifman, M. P. Curado, E. Matos, L. Fernández, A. Menezes, A. W. Daudt, G. Ferro, P. Brennan y M. Hashibe, "Marijuana Smoking and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the INHANCE Consortium", *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 18 (5): 1544-1551, 2009.
- Berthiller, J., K. Straif, M. Boniol, N. Voirin, V. Benhaïm Luzon, W. B. Ayoub, I. Dari, S. Laoumri, M. Hamdi Cherif, M. Bartal, F. B. Ayed y A. J. Sasco, "Cannabis Smoking and Risk of Lung Cancer in Men: A Pooled Analysis of Three Studies in Maghreb", *Journal of Thoracic Oncology*, 3 (12): 1398-1403, 2008.
- Bianca, S., y G. Ettore, "Sex Ratio Imbalance in Transposition of the Great Arteries and Possible Agricultural Environmental Risk Factors", *Images in Paediatric Cardiology*, 3 (3): 10-14, 2001.
- Bifulco, M., C. Laezza, S. Pisanti y P. Gazzero, "Cannabinoids and Cancer: Pros and Cons of an Antitumor Strategy", *British Journal of Pharmacology*, 148 (2): 123-135, 2006.
- Bisogno, T., S. Maurelli, D. Melck, L. de Petrocellis y V. di Marzo, "Biosynthesis, Uptake, and Degradation of Anandamide and Palmitoylethanolamide in Leukocytes", *Journal of Biological Chemistry*, 272 (6): 3315-3323, 1997.
- Blakemore, S. J., "Imaging Brain Development: The Adolescent Brain", *Neuroimage*, 61 (2): 397-406, 2012.
- Blickam, T., y J. Martin, "La reforma de las políticas de drogas. Experiencias alternativas en Europa y Estados Unidos", *Revista Nueva Sociedad*, 222: 81-103, 2009.
- Bobes, J., y A. Calafat, "De la neurobiología a la psicosociología del uso-abuso del cannabis", *Monografía Cannabis*, 7: 8-17, 2000.
- Böcker, K. B., C. C. Hunault, J. Gerritsen, M. Kruidenier, T. T. Mensinga y J. L. Kenemans, "Cannabinoid Modulations of Resting State EEG θ Power and Working Memory Are Correlated in Humans", *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22 (9): 1906-1916, 2010.
- Bolla, K. I., K. Brown, D. Eldreth, K. Tate y J. L. Cadet, "Dose-related Neurocognitive Effects of Marijuana Use", *Neurology*, 59 (9): 1337-1343, 2002.
- Bonz, A., M. Laser, S. Küllmer, S. Kniesch, J. Babin-Ebell, V. Popp, G. Ertl y J. A. Wagner, "Cannabinoids Acting on CB1 Receptors Decrease Contractile Performance in Human Atrial Muscle", *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 41 (4): 657-664, 2003.
- Boorman, M., y K. Owens, "The Victorian Legislative Framework for the Random Testing Drivers at the

- Roadside for the Presence of Illicit Drugs: An Evaluation of the Characteristics of Drivers Detected from 2004 to 2006", *Traffic Injury Prevention*, 10 (1): 16-22, 2009.
- Bossong, M. G., B. N. van Berckel, R. Boellaard, L. Zuurman, R. C. Schuit, A. D. Windhorst, J. M. van Gerven, N. F. Ramsey, A. A. Lammertsma y R. S. Kahn, "Delta 9-Tetrahydrocannabinol Induces Dopamine Release in the Human Striatum", *Neuropsychopharmacology*, 34 (3): 759-766, 2009.
- Bossong, M. G., G. Jager, S. Bhattacharyya y P. Allen, "Acute and Non-acute Effects of Cannabis on Human Memory Function: A Critical Review of Neuroimaging Studies", *Current Pharmaceutical Design*, 20 (13): 2114-2125, 2014.
- Bossong, M. G., J. M. Jansma, H. H. van Hell, G. Jager, E. Oudman, E. Saliassi, R. S. Kahn y N. F. Ramsey, "Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Human Working Memory Function", *Biological Psychiatry*, 71 (8): 693-699, 2012.
- Bossong, M. G., y R. J. M. Niesink, "Adolescent Brain Maturation, the Endogenous Cannabinoid System and the Neurobiology of Cannabis-induced Schizophrenia", *Progress in Neurobiology*, 92 (3): 370-385, 2010.
- Bostwick, J. M., "Blurred Boundaries: The Therapeutics and Politics of Medical Marihuana", *Mayo Clinic Proceedings*, 87 (2): 172-186, 2012.
- Botanical Museum Leaflets* (revista), Harvard University, Cambridge, disponible en biodiversitylibrary.org.
- Bovasso, G. B., "Cannabis Abuse as a Risk Factor for Depressive Symptoms", *American Journal of Psychiatry*, 158 (12): 2033-2037, 2001.
- Bowen, R., J. McIlwrick, M. Baetz y X. Zhang, "Lithium and Marijuana Withdrawal", *Canadian Journal of Psychiatry*, 50 (4): 240-241, 2005.
- Bowes, L., A. Chollet, E. Fombonne, C. Galera y M. Melchior, "Lifecourse SEP and Tobacco and Cannabis Use", *European Journal of Public Health*, 23 (2): 322-327, 2013.
- Brighton, P. J., T. H. Marczylo, S. Rana, J. C. Konje y J. M. Willets, "Characterization of the Endocannabinoid System, CB1 Receptor Signalling and Desensitization in Human Myometrium", *British Journal of Pharmacology*, 164 (5): 1479-1494, 2011.
- Brook, J. S., P. Cohen y D. W. Brook, "Longitudinal Study of Co-occurring Psychiatric Disorders and Substance Use", *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37 (7): 322-330, 1998.
- Brook, J. S., J. Y. Lee, S. J. Finch y D. W. Brook, "Developmental Trajectories of Marijuana Use from Adolescence to Adulthood: Relationship with Using Weapons Including Guns", *Aggressive Behavior*, 40 (3): 229-237, 2014.
- Brook, J. S., J. Y. Lee, S. J. Finch, J. Koppel y D. W. Brook, "Psychosocial Factors Related to Cannabis Use Disorders", *Substance Abuse Treatment*, 32 (4): 242-251, 2011.
- Brozoski, D. T., C. Dean, F. A. Hopp, C. J. Hillard y J. L. Seagard, "Differential Endocannabinoid Regulation of Baroreflex-evoked Sympathoinhibition in Normotensive Versus Hypertensive Rats", *Autonomic Neuroscience*, 150 (1-2): 82-93, 2009.
- Bryan, A. D., S. J. Schmiede y R. E. Magnan, "Marijuana Use and Risky Sexual Behavior among High-Risk Adolescents: Trajectories, Risk Factors, and Event-Level Relationships", *Developmental Psychology*, 48 (5): 1429-1442, 2012.
- Buckner, J. D., T. E. Jr. Joiner, N. B. Shmidt y M. J. Zvolensky, "Daily Marijuana Use and Suicidality: the Unique Impact of Social Anxiety", *Addictive Behaviors*, 37 (4): 387-392, 2012.
- Budney, A. J., y J. R. Hughes, "The Cannabis Withdrawal Syndrome", *Current Opinion in Psychiatry*, 19 (3): 233-238, 2006.
- Budney, A. J., J. R. Hughes, B. A. Moore y R. Vandrey, "Review of the Validity and Significance of Cannabis Withdrawal Syndrome", *American Journal of Psychiatry*, 161 (11): 1967-1977, 2004.
- Budney, A. J., R. G. Vandrey, J. R. Hughes, B. A. Moore y B. Bahrenburg, "Oral Delta-9-Tetrahydrocannabinol Suppresses Cannabis Withdrawal Symptoms", *Drug and Alcohol Dependence*, 86 (1): 22-29, 2007.
- Burkman, L. J., M. L. Bodziak, H. Schuel, D. Palaszewski y R. Gurunatha, "Marijuana (MJ) Impacts Sperm Function both *In Vivo* and *In Vitro*: Semen Analysis from Men Smoking Marijuana", *Fertility and Sterility*, 80 (3): 231, 2003.
- Buxbaum, D. M., "Analgesic Activity of Delta-9-Tetrahydrocannabinol en the Rat and Mouse", *Psychopharmacologia*, 25 (3): 275-280, 1972.

- Caballero, A., y K. Y. Tseng, "Association of Cannabis Use During Adolescence, Prefrontal CB1 Receptor Signaling and Schizophrenia", *Frontiers in Pharmacology*, 3: 101, 2012.
- Cabral, G. A., D. M. Toney, K. Fischer-Stenger, M. P. Harrison y F. Marciano-Cabral, "Anandamide Inhibits Macrophage-mediated Killing of Tumor Necrosis Factor-Sensitive Cells", *Life Sciences*, 56 (23-24): 2065-2072, 1995.
- Caffarel, M. M., C. Andradás, E. Pérez Gómez, M. Guzmán y C. Sánchez, "Cannabinoids: A New Hope for Breast Cancer Therapy?", *Cancer Treatment Reviews*, 38 (7): 911-918, 2012.
- Caiaffa, W. T., D. Vlahov, N. M. Graham, J. Astemborski, L. Solomon, K. E. Nelson y A. Muñoz, "Drug Smoking, Pneumocystis Carinii Pneumonia, and Immunosuppression Increase Risk of Bacterial Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Seropositive Injection Drug Users", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150 (6): 1493-1498, 1994.
- Calabria, B., L. Degenhardt, W. Hall y M. Lynskey, "Does Cannabis Use Increase the Risk of Death? Systematic Review of Epidemiological Evidence on Adverse Effects of Cannabis Use", *Drug and Alcohol Review*, 29 (3): 318-330, 2010.
- Calafat, A., C. Fernandez, M. Juan, A. H. Anttila, R. Arias y M. A. Bellis, *Enjoying the Nightlife in Europe: The Role of Moderation*, Irefrea, Valencia, 2003.
- Calignano, A., I. Kátóna, F. Désarnaud, A. Giuffrida, G. La Rana, K. Mackie, T. F. Freund y D. Piomelli, "Bidirectional Control of Airway Responsiveness by Endogenous Cannabinoids", *Nature*, 408 (6808): 96-101, 2000.
- Campolongo, P., V. Trezza, P. Ratano, M. Palmery y V. Cuomo, "Developmental Consequences of Perinatal Cannabis Exposure: Behavioral and Neuroendocrine Effects in Adult Rodents", *Psychopharmacology*, 214 (1): 5-15, 2011.
- "*Cannabis sativa*", Missouri Botanical Garden, tropicos.org, 19 de junio de 2005.
- Carabellese, F., C. Candelli, D. Martinelli, D. La Tegola y R. Catanesi, "Cannabis Use and Violent Behaviour: A Psychiatric Patients Cohort Study in Southern Italy", *Rivista di Psichiatria*, 48 (1): 43-50, 2013.
- Carayon, P., J. Marchand, D. Dussossoy, J. M. Derocq, O. Jbilo, A. Bord, M. Bouaboula, S. Galiègue, P. Mondière, G. L. Fur, T. Defrance y P. Casellas, "Modulation and Functional Involvement of CB2 Peripheral Cannabinoid Receptors During B-cell Differentiation", *Blood*, 92 (10): 3605-3615, 1998.
- Carter, J., "Call Off the Global Drug War", *New York Times*, sección "The Opinion Pages", Nueva York, 17 de junio de 2011, p. A35.
- Carter, G. T., M. E. Abood, S. K. Aggarwal y M. D. Weiss, "Cannabis and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Hypothetical and Practical Applications, and a Call for Clinical Trials", *American Journal of Hospice and Palliative Care*, 27 (5): 347-356, 2010.
- Caspi, A., T. E. Moffitt, M. Cannon, J. McClay, R. Murray, H. Harrington, A. Taylor, L. Arseneault, B. Williams, A. Braithwaite, R. Poulton y I. W. Craig, "Moderation of the Effect of Adolescent-onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction", *Biological Psychiatry*, 57 (10): 1117-1127, 2005.
- Castle, D. J., y R. Murray (coords.), *Marijuana and Madness. Psychiatry and Neurobiology*, Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
- Cedergren, M., A. Selbing y B. Källén, "Geographic Variations in Possible Risk Factors for Severe Cardiac Malformations", *Acta Paediatrica*, 91 (2): 222-228, 2002.
- Cervantes, J., *Marihuana: horticultura del cannabis. La biblia del cultivador médico de interior y exterior*, Van Patten Publishing, Vancouver [Washington], 2011.
- Chait, L. D., y J. L. Perry, "Acute and Residual Effects of Alcohol and Marijuana, Alone and in Combination, on Mood and Performance", *Psychopharmacology*, 115 (3): 340-349, 1994.
- Chang, Y. H., S. T. Lee y W. W. Lin, "Effects of Cannabinoids on LPS-stimulated Inflammatory Mediator Release from Macrophages: Involvement of Eicosanoids", *Journal of Cellular Biochemistry*, 81 (4): 715-723, 2001.
- Chang, L., R. Yakupov, C. Cloak y T. Ernst, "Marijuana Use is Associated with a Reorganized Visual-attention Network and Cerebellar Hypoactivation", *Brain Research*, 129 (5): 1096-1112, 2006.
- Chao, F. C., D. E. Green, I. S. Forrest, J. N. Kaplan, A. Winshinp y M. Braude, "The Passage of 14C-delta-9-Tetrahydrocannabinol into the Milk of Lactating Squirrel Monkeys", *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 15 (2): 303-317, 1976.

- Chatterji, P., "Illicit Drug Use and Educational Attainment", *Health Economics*, 15 (5): 489-511, 2006.
- Chávez, J., J. Villatoro, L. Robles, M. Bustos, M. Moreno, N. Oliva, D. Fregoso, G. Gómez, M. E. Medina-Mora y A. Paredes, *Encuesta escolar sobre adicciones en el estado de Jalisco 2012*, Consejo Estatal Contra las Adicciones de Jalisco/ Instituto Nacional de Psiquiatría, México, 2013.
- Chen, C. Y., F. A. Wagner y J. C. Anthony, "Marijuana Use and the Risk of Major Depressive Episode. Epidemiological Evidence from the United States National Comorbidity Survey", *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37 (5): 199-206, 2002.
- Chermack, S. T., R. Murray, S. Kraus, M. A. Walton, R. M. Cunningham, K. L. Barry, B. M. Booth y F. C. Blow, "Characteristics and Treatment Interests among Individuals with Substance Use Disorders and a History of Past Six-Month Violence: Findings from an Emergency Department Study", *Addictive Behaviors*, 39 (1): 265-272, 2014.
- Cheung, J. T., R. E. Mann, A. Ialomiteanu, G. Stoduto, V. Chan, K. Ala-Leppilampi y J. Rehm, "Anxiety and Mood Disorders and Cannabis Use", *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36 (2): 118-122, 2010.
- Chevalleyre, V., K. A. Takahashi y P. E. Castillo, "Endocannabinoid-mediated Synaptic Plasticity in the CNS", *Annual Review of Neuroscience*, 29: 37-76, 2006.
- Chévez, L. G., "Enteógeno sagrado entre los nahuas de Guerrero", *Cuicuilco*, 19 (53): 301-324, 2012.
- Chicca, A., J. Marazzi, S. Nicolussi y J. Gertsch. "Evidence for Bidirectional Endocannabinoid Transport across Cell Membranes", *Journal of Biological Chemistry*, 287 (41): 34660-34682, 2012.
- Citri, A., y R. C. Malenka, "Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms", *Neuropsychopharmacology*, 33 (1): 18-41, 2008.
- Clark, S. C., C. Greene, G. W. Karr., K. L. MacCannell y S. L. Milstein, "Cardiovascular Effects of Marihuana in Man", *Canadian Journal of Physiology Pharmacology*, 52 (3): 706-719, 1974.
- Código Penal* (España), artículo 368.
- Código Penal para el Distrito Federal en Materia del Fuero Común y para toda la República en Materia de Fuero Federal*, Artículo 194.
- Coelho, P., "Manual de drogas. Salud, prisión y derechos humanos", en L. M. Viale y M. Sinfeld (comps.), *Drogas: el error de despenalizar-legalizar*, Brujas, Argentina, 2012.
- Compton, D. R., M. D. Aceto, J. Lowe y B. R. Martin, "In Vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A): Inhibition of Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Induced Responses and Apparent Agonist Activity", 277 (2): 586-594, 1996.
- Condie, R., A. Herring, W. S. Koh, M. Lee y N. E. Kaminski, "Cannabinoid Inhibition of Adenylate Cyclase-Mediated Signal Transduction and Interleukin-2 (IL-2) Expression in the Murine T-Cell Line, EL4.IL-2", *Journal of Biological Chemistry*, 271 (22): 13175-13183, 1991.
- Cone, E. J., R. E. Johnson, J. D. Moore y J. D. Roache, "Acute Effects of Smoking Marijuana on Hormones, Subjective Effects and Performance in Male Human Subjects", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24 (6): 1749-1754, 1986.
- Connor, J. P., M. J. Gullo, G. F. Feeney, D. J. Kavanagh y R. Young, "The Relationship Between Cannabis Outcome Expectancies and Cannabis Refusal Self-Efficacy in a Treatment Population", *Addiction*, 109 (1): 111-119, 2014.
- Cooper, Z. F., y M. Haney, "Actions of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Cannabis: Relation to Use, Abuse, Dependence", *International Review of Psychiatry*, 21 (2): 104-112, 2009.
- Copeland, J., W. Swift, R. Roffman y R. Stephens, "A Randomized Controlled Trial of Brief Cognitive-Behavioral Interventions for Cannabis Use Disorder", *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21 (2): 55-64, 2001.
- Corchero, J., J. A. Fuentes y J. Manzanares, "Chronic Treatment with cp-55, 940 Regulates Corticotropin Releasing Factor and Proopiomelanocortin Gene Expression in the Hypothalamus and Pituitary Gland of the Rat", *Life Sciences*, 64 (11): 905-911, 1999.
- Cornelius, J. R., L. Kirisci, M. Reynolds, D. B. Clark, J. Hayes y R. Tarter, "ptsd Contributes to Teen and Young Adult Cannabis Use Disorders", *Addictive Behaviors*, 35 (2): 91-94, 2010.
- Correa, F., F. Docagne, L. Mestre, F. Loria, M. Hernangómez, J. Borrell y C. Guaza, "Cannabinoid System and Neuroinflammation: Implications for Multiple Sclerosis", *Neuroimmunomodulation*, 14 (3-4): 182-187, 2007.
- Cota, D., G. Marsicano, M. Tschöp, Y. Grübler, C. Flachskamm, M. Schubert, D. Auer, A. Yassouridis, C. Thoë-Reineke, S. Ortmann, F. Tamassoni, C. Cervino, E. Nisoli, A. C. E. Linthorst, R. Pasquali, B.

- Lutz, G. K. Stalla y U. Pagotto, "The Endogenous Cannabinoid System Affects Energy Balance Via Central Orexigenic Drive and Peripheral Lipogenesis", *Journal of Clinical Investigation*, 112 (3): 423-431, 2003.
- Cougnard, A., M. Marcelis, I. Myin-Germeyns, R. de Graaf, W. Vollebergh, L. Krabbendam, R. Lieb, H. U. Wittchen, C. Henguet, J. Spauwen y J. van Os, "Does Normal Developmental Expression of Psychosis Combine with Environmental Risk to Cause Persistence of Psychosis? A Psychosis Proneness-persistence Model", *Psychological Medicine*, 37 (4): 513-527, 2007.
- Coutts, A. A., A. J. Irving, K. Mackie, R. G. Pertwee y S. Anavi Goffer, "Localisation of Cannabinoid CB1 Receptor Immunoreactivity in the Guinea Pig and Rat Myenteric Plexus", *Journal of Comparative Neurology*, 448 (4): 410-422, 2002.
- Crane, N. A., R. M. Schuster, P. Fusar-Poli y R. Gonzalez, "Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences", *Neuropsychology Review*, 23 (2): 117-137, 2013.
- Crean, R. D., N. A. Crane y B. J. Mason, "An Evidence Based Review of Acute and Long-term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions", *Journal of Addiction Medicine*, 5 (1): 1-8, 2011.
- Crippa, J. A., G. N. Derenusson, M. H. Chagas, Z. Atakan, R. Martín Santos, A. W. Zuardi y J. Hallak, "Pharmacological Interventions in the Treatment of the Acute Effects of Cannabis: A Systematic Review of Literature", *Harm Reduction Journal*, 9 (1): 7, 2012.
- Cubero, L. B., "El uso ritual de la *santa Rosa* entre los otomíes orientales de Hisdalgo: el caso de Santa Ana Hueytlalpan", *Cuicuilco*, 19 (53): 155-174, 2012.
- Cui, Y. Y., B. D'Agostino, P. A. Risse, G. Marrocco, E. Naline, Y. Zhang, H. Z. Chen, O. Finance, M. Rinaldi Carmona, F. Rossi y C. Advenier, "Cannabinoid CB2 Receptor Activation Prevents Bronchoconstriction and Airway Oedema in a Model of Gastro-oesophageal Reflux", *European Journal of Pharmacology*, 573 (1-3): 206-213, 2007.
- Cunningham, R. M., R. Murray, M. A. Walton, S. T. Chermack, M. Wojnar, P. Wozniak, B. M. Booth y F. C. Blow, "Prevalence of Past Year Assault among Inner-City Emergency Department Patients", *Annals of Emergency Medicine*, 53 (6): 814-823, 2009.
- Curran, H. V., C. Brignell, S. Fletcher, P. Middleton y J. Henry, "Cognitive and Subjective Dose-response Effects of Acute Oral Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) in Infrequent Cannabis Users", *Psychopharmacology*, 164 (1): 61-70, 2002.
- Cushman, P. Jr., "Plasma Testosterone Levels in Healthy Male Marijuana Smokers", *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2 (2): 269-275, 1975.
- Dakwar, E., y F. R. Levin, "Individual Mindfulness-Based Psychotherapy for Cannabis or Cocaine Dependence: A Pilot Feasibility Trial", *American Journal on Addictions*, 22 (6): 521-526, 2013.
- Daling, J. R., D. R. Doody, X. Sun, B. L. Trabert, N. S. Weiss, C. Chen, M. L. Biggs, J. R. Starr, S. K. Dey y S. M. Schwartz, "Association of Marijuana Use and the Incidence of Testicular Germ Cell Tumors", *Cancer*, 115 (6): 1215-1223, 2009.
- Dalterio, S., A. Bartke y S. Burstein, "Cannabinoids Inhibit Testosterone Secretion by Mouse Testes in Vitro", *Science*, 196 (4297): 1472-1473, 1977.
- Dalterio, S. L., y D. G. de Rooij, "Maternal Cannabinoid Exposure. Effects on Spermatogenesis in Male Offspring", *International Journal of Andrology*, 9 (4): 250-258, 1986.
- Danovitch, I., y D. A. Gorelick, "State of the Art Treatments for Cannabis Dependence", *Psychiatric Clinics of North America*, 35 (2): 309-326, 2012.
- Darke, S., J. Duflou y M. Torok, "Drugs and Violent Death: Comparative Toxicology of Homicide and Non-Substance Toxicity Suicide Victims", *Addiction*, 104 (6): 1000-1005, 2009.
- Davies, B. H., S. Radcliffe, A. Seaton y J. D. Graham, "A Trial of Oral Delta-1-(trans)-Tetrahydrocannabinol in Reversible Airways Obstruction", *Thorax*, 30 (1): 80-85, 1975.
- Davstad, I., P. Allebeck, A. Leifman, M. Stenbacka y A. Romelsjö, "Self-Reported Drug Use and Mortality among a Nationwide Sample of Swedish Conscripts: A 35-Year Follow-Up", *Drug and Alcohol Dependence*, 118 (2-3): 383-390, 2011.
- Day, N. L., S. L. Leech y L. Goldschmidt, "The Effects of Prenatal Marijuana Exposure on Delinquent Behaviors Are Mediated by Measures of Neurocognitive Functioning", *Neurotoxicology and Teratology*, 33 (1): 129-136, 2011.
- Day, N. L., G. A. Richardson, L. Goldschmidt, N. Robles, P. M. Taylor, D. S. Stoffer, M. D. Cornelius y D. Geva, "Effect of Prenatal Marijuana Exposure on the Cognitive Development of Offspring at Age

- Three", *Neurotoxicology and Teratology*, 16 (2): 169-175, 1994.
- De Backer, B., B. Debrus, P. Lebrun, L. Theunis, N. Dubois, L. Decock, A. Verstraete, P. Hubert y C. Charlier, "Innovative Development and Validation of an HPLC/DAD Method for the Qualitative and Quantitative Determination of Major Cannabinoids in Cannabis Plant Material", *Journal of Chromatography B*, 877 (32): 4115-4124, 2009.
- De Graaf, R., M. Radovanovic, M. van Laar, B. Fairman, L. Degenhardt, S. Aguilar Gaxiola, R. Bruffaerts, G. de Girolamo, J. Fayyad, O. Gureje, J. M. Haro, Y. Huang, S. Kostychenko, J. P. Lépine, H. Matschinger, M. E. Medina-Mora, Y. Neumark, J. Ormel, J. Posada Villa, D. J. Stein, H. Tachimori, J. E. Wells y J. C. Anthony, "Early Cannabis Use and Estimated Risk of Later Onset of Depression Spells: Epidemiologic Evidence from the Population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative", *American Journal of Epidemiology*, 172 (2): 149-159, 2010.
- De Jong, F. A., F. K. Engels, R. H. Mathhijssen, L. van Zuyen, J. Verweij, R. P. H. Peters y A. Sparroboom, "Medical Cannabis in Oncology Practice: Still a Bridge Too Far?", *Journal of Clinical Oncology*, 23 (13): 2886-2891, 2005.
- De Paiva, L. M., "Psychoanalytical Studies on the Causes of Intoxication by Marijuana", *International Journal of the Addictions*, 14 (5): 729-734, 1979.
- De Petrocellis, L., S. Harrison, T. Bisogno, M. Tognetto, I. Brandi, G. D. Smith, G. D. Smith, C. Creminon, J. B. Davis, P. Geppetti y V. di Marzo, "The Vanilloid Receptor (VR1)-mediated Effects of Anandamide Are Potently Enhanced by the CAMP-dependent Protein Kinase", *Journal of Neurochemistry*, 77 (6): 1660-1663, 2001.
- De Wit, D. J., J. Hance, D. R. Offord y A. Ogborne, "The Influence of Early and Frequent Use of Marijuana on the Risk of Desistance and of Progression to Marijuana-related Harm", *Preventive Medicine*, 31 (5): 455-464, 2000.
- Degenhardt, L., W. T. Chiu, K. Conway, L. Dierker, M. Glantz, A. Kalaydjian, K. Merikangas, N. Sampson, J. Swendsen y R. C. Kessler, "Does the *Gateway* Matter? Associations Between the Order of Drug Use Initiation and the Development of Drug Dependence in the National Comorbidity Study Replication", *Psychological Medicine*, 39 (1): 157-167, 2009.
- Degenhardt, L., C. Coffey, H. Romaniuk, W. Swift, J. B. Carlin, W. D. Hall y G. C. Patton, "The Persistence of the Association Between Adolescent Cannabis Use and Common Mental Disorders into Young Adulthood", *Addiction*, 108 (1): 124-133, 2013.
- Degenhardt, L., L. Dierker, W. T. Chiu, M. E. Medina-Mora, Y. Neumark, N. Sampson, J. Alonso, M. Angermeyer, J. C. Anthony, R. Bruffaerts, G. de Girolamo, R. de Graaf, O. Gureje, A. N. Karam, S. Kostyuchenko, S. Lee, J.-P. Lépine, D. Levinson, Y. Nakamura, J. Posada-Villa, D. Stein, J. E. Wells y R. C. Kessler, "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 Dependence*, 108 (1-2): 84-97, 2010.
- Degenhardt, L., A. J. Ferrari, B. Calabria, W. D. Hall, R. E. Norman, J. McGrath, A. D. Flaxman, R. E. Engell, G. D. Freedman, H. A. Whiteford y T. Vos, "The Global Epidemiology and Contribution of Cannabis Use and Dependence to the Global Burden of Disease: Results from the GBD 2010 Study", *Public Library of Science One*, journals.plos.org, 2013.
- Degenhardt, L., W. Hall y M. Lynskey, "Exploring the Association Between Cannabis Use and Depression", *Addiction*, 98 (11): 1493-1504, 2003.
- , "The Relationship Between Cannabis Use, Depression and Anxiety among Australian Adults: Findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being", *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36 (5): 219-227, 2001.
- Degenhardt, L., H. A. Whiteford, A. J. Ferrari, A. J. Baxter, F. J. Charlson, W. D. Hall, G. Freedman, R. Burstein, N. Johns, R. E. Engell, A. Flaxman, C. J. L. Murray y T. Vos, "Global Burden of Disease Attributable to Illicit Drug Use and Dependence: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010", *The Lancet*, 382 (9904): 1564-1574, 2013.
- Deli, L., G. Wittmann, I. Kalló, R. M. Lechan, M. Watanabe, Z. Liposits y C. Fekete, "Type 1 Cannabinoid Receptor-containing Axons Innervate Hypophysiotropic Thyrotropin-releasing Hormone-synthesizing Neurons", *Endocrinology*, 150 (1): 98-103, 2009.
- DeLisi, L. E., "The Significance of Age of Onset for Schizophrenia", *Schizophrenia Bulletin*, 18 (2): 209-215, 1992.
- Delves, P. J., S. J. Martin, D. R. Burton y I. M. Roitt, *Roitt Inmunología: Fundamentos*, 11ª ed., trad. de

- S. N. Rondinone y K. Tzal, Médica Panamericana, Buenos Aires, 2008.
- Dennedy, M. C., A. M. Friel, D. D. Houlihan, V. M. Broderick, T. Smith y J. J. Morrison, "Cannabinoids and the Human Uterus During Pregnancy", *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 190 (1): 2-9, 2004.
- Derocq, J. M., M. Ségui, J. Marchand, G. Le Fur y P. Casellas, "Cannabinoids Enhance Human B-Cell Growth at Low Nanomolar Concentrations", *FEBS Letters*, 369 (2-3): 177-182, 1995.
- Deutsch, E., B. Kraft, G. Nahlik, L. Weigl, M. Hohenegger y H. G. Kress, "No Evidence for Direct Modulatory Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Human Polymorphonuclear Leukocytes", *Journal of Neuroimmunology*, 141 (1-2): 99-103, 2003.
- Devane, W. A., L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger y R. Mechoulam, "Isolation and Structure of a Brain Constituent that Binds to the Cannabinoid Receptor", *Science*, 258 (5090): 1946-1949, 1992.
- Di Forti, M., C. Morgan, P. Dazzan, C. Pariante, V. Mondelli, T. R. Marqués, R. Handley, S. Luzi, M. Russo, A. Paparelli, A. Butt, S. A. Stilo, B. Wiffen, J. Powell y R. M. Murray, "High-potency Cannabis and the Risk of Psychosis", *British Journal of Psychiatry*, 195 (6): 488-491, 2009.
- Di Marzo, V., "Targeting the Endocannabinoid System: to Enhance or Reduce?", *Nature Reviews Drug Discovery*, 7 (5): 438-455, 2008.
- Di Marzo, V., T. Bisogno, L. de Petrocellis, D. Meick, P. Orlando, J. A. Wagner y G. Kunos, "Biosynthesis and Inactivation of the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol in Circulating and Tumoral Macrophages", *European Journal of Biochemistry*, 264 (1): 258-267, 1999.
- Di Marzo, V., S. K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bátikai, Z. Járjai, F. Fezza, G. I. Miura, R. D. Palmiter, T. Sugiura y G. Kunos, "Leptin-regulated Endocannabinoids Are Involved in Maintaining Food Intake", *Nature*, 410 (6830): 822-825, 2001.
- Di Marzo, V., A. Ligresti y L. Cristino, "The Endocannabinoid System as a Link Between Homeostatic and Hedonic Pathways Involved in Energy Balance Regulation", *Internal Journal of Obesity*, 33 (2): S18-S24, 2009.
- Di Patrizio, N. V., y K. J. Simansky, "Activating Parabrachial Cannabinoid CB1 Receptors Selectively Stimulates Feeding of Palatable Foods in Rats", *Journal of Neuroscience*, 28 (39): 9702-9079, 2008.
- Diana, M., M. Melis y G. L. Gessa, "Increase in Meso-prefrontal Dopaminergic Activity after Stimulation of CB1 Receptors by Cannabinoids", *European Journal of Neuroscience*, 10 (9): 2825-2830, 1998.
- Diario Oficial de la Federación*, tomo LXVII, núm. 39, sección tercera, 14 de agosto de 1931.
- Diario Oficial de la Federación*, 18 de mayo de 1999.
- Drummer, O. H., J. Gerostamoulos, H. Batziris, M. Chu, J. Caplehorn, M. D. Robertson y P. Swann, "The Involvement of Drugs in Drivers of Motor Vehicles Killed in Australia Road Traffic Crashes", *Accident Analysis and Prevention*, 36 (2): 239-248, 2004.
- D'Souza, D. C., G. Braley, R. Blaise, M. Vendetti, S. Oliver, B. Pittman, M. Ranganathan, S. Bhakta y Z. Zimolo, "Effects of Haloperidol on the Behavioral, Subjective, Cognitive, Motor, and Neuroendocrine Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Humans", *Psychopharmacology*, 198 (4): 587-603, 2008.
- D'Souza, D. C., E. Perry, L. MacDougall, Y. Ammerman, T. Cooper, Y. T. Wu, G. Braley, R. Gueorguieva y J. H. Krystal, "The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis", *Neuropsychopharmacology*, 29 (8): 1558-1572, 2004.
- D'Souza, D. C., M. Ranganathan, G. Braley, R. Gueorguieva, Z. Zimolo, T. Cooper, E. Perry y J. Krystal, "Blunted Psychotomimetic and Amnestic Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Frequent Users of Cannabis", *Neuropsychopharmacology*, 33 (10): 2505-2516, 2008.
- Dumont, G. J., J. G. van Hasselt, M. de Kam, J. M. van Gerven, D. J. Touw, J. K. Buitelaar y R. J. Verkes, "Acute Psychomotor, Memory and Subjective Effects of MDMA and THC Co-administration over Time in Healthy Volunteers", *Journal of Psychopharmacology*, 25 (4): 478-489, 2011.
- Earleywine, M., *Understanding Marijuana. A New Look at the Scientific Evidence*, Oxford University Press, Nueva York, 2002.
- Edgemond, W. S., C. J. Hillard, J. R. Falck, C. S. Kearn y W. B. Campbell, "Human Platelets and Polymorphonuclear Leukocytes Synthesize Oxygenated Derivatives of Arachidonylethanolamide (Anandamide): Their Affinities for Cannabinoid Receptors and Pathways of Inactivation", *Molecular*

- Pharmacology*, 54:180-188, 1998.
- Efird, J. T., G. D. Friedman, S. Sidney, A. Klatsky, L. A. Habel, N. V. Udaltsova, S. van den Eeden y L. M. Nelson, "The Risk for Malignant Primary Adult-Onset Glioma in a Large, Multiethnic, Managed-care Cohort: Cigarette Smoking and Other Lifestyle Behaviors", *Journal of Neuro-Oncology*, 68 (1): 57-69, 2004.
- El Marroun, H., H. Tiemeier, E. A. Steegers, V. V. W. Jaddoe, A. Hofman, F. C. Verhulst, W. van den Brink y A. D. Huizink, "Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories: the Generation r Study", *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48 (12): 1173-1181, 2009.
- El-Talatini, M. R., A. H. Taylor, J. C. Elson, L. Brown, A. C. Davidson y J. C. Konje, "Localisation and Function of the Endocannabinoid System in the Human Ovary", *PLOS One*, 4 (2): e4579, 2009.
- El-Talatini, M. R., A. H. Taylor y J. C. Konje, "The Relationship Between Plasma Levels of the Endocannabinoid, Anandamide, Sex Steroids, and Gonadotrophins During the Menstrual Cycle", *Fertility and Sterility*, 93 (6): 1989-1996, 2010.
- Ellis, R. J., W. Toperoff, F. Vaida, G. van den Branda, J. Gonzales, B. Gouaux, H. Bentley y J. H. Atkinson, "Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial", *Neuropsychopharmacology*, 34 (3): 672-680, 2009.
- Elphick, M. R., "The Evolution and Comparative Neurobiology of Endocannabinoid Signaling", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 367 (1607): 3201-3215, 2012.
- ElSohly, M. A., S. A. Ross, Z. Mehmedic, R. Arafat, B. Yi y B. F. Banahan, "Potency Trends of Delta-9-THC and other Cannabinoids in Confiscated Marijuana from 1980-1997", *Journal of Forensic Sciences*, 45 (1): 24-30, 2000.
- ElSohly, M. A., y D. Slade, "Chemical Constituents of Marijuana: the Complex Mixture of Natural Cannabinoids", *Life Sciences*, 78 (5): 539-548, 2005.
- English, D. R., G. K. Hulse, E. Milne, C. D. Holman y C. I. Bower, "Maternal Cannabis Use and Birth Weight: A Meta-Analysis", *Addiction*, 92 (11): 1553-1560, 1997.
- Escobar Toledo, I. E., M. C. Berrouet Mejía y D. M. González Ramírez, "Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana", *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 38 (1): 126-142, 2009.
- Espelage, D. L., S. Low, M. A. Rao, J. S. Hong y T. D. Little, "Family Violence, Bullying, Fighting, and Substance Use among Adolescents: A Longitudinal Mediational Model", *Journal of Research on Adolescence*, 24 (2): 337-349, 2014.
- Espinosa González, G., P. S. Sánchez y G. Ríos León, *Informe final para la evaluación en materia de diseño para el programa de prevención y tratamiento de las adicciones*, Cenadic, México, 2011.
- Facchinetti, F., E. Del Giudice, S. Furegato, M. Passarotto y A. Leon, "Cannabinoids Ablate Release of TNFalpha in Rat Microglial Cells Stimulated with Lypopolysaccharide", *Glia*, 41 (2): 161-168, 2003.
- Faggiano, F., F. D. Vigna Taglianti, E. Versino, A. Zambon, A. Borraccino y P. Lemma, "School-based Prevention for Illicit Drugs Use: A Systematic Review", *Preventive Medicine*, 46 (5): 385-396, 2008.
- Fasano, S., R. Meccariello, G. Cobellis, R. Chianese, G. Cacciola, T. Chioccarelli y R. Pierantoni, "The Endocannabinoid System: An Ancient Signaling Involved in the Control of Male Fertility", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1163: 112-124, 2009.
- Feng, B. J., M. Khyatti, W. Ben Ayoub, S. Dahmoul, M. Ayad, F. Maachi, W. Bedadra, M. Abdoun, S. Mesli, H. Bakkali, M. Jalbout, M. Hamdi Cherif, K. Boualga, N. Bouaouina, L. Chouchane, A. Benider, F. Ben Ayed, D. E. Goldgar y M. Corbex, "Cannabis, Tobacco and Domestic Fumes Intake are Associated with Nasopharyngeal Carcinoma in North Africa", *British Journal of Cancer*, 101 (7): 1207-1212, 2009.
- Fenrich, M., T. P. Johnson, J. S. Wislar, A. Hubbel y V. Spiehler, "The Utility of Drug Testing in Epidemiological Research: Results from a General Population Survey", *Addictions*, 99 (2): 197-208, 2004.
- Ferdinand, R. F., F. Sondeijker, J. van der Ende, J. P. Selten, A. Huizink y F. C. Verhulst, "Cannabis Use Predicts Future Psychotic Symptoms, and Vice Versa", *Addiction*, 100 (5): 612-618, 2005.
- Fergusson, D. M., J. M. Boden y L. J. Horwood, "The Developmental Antecedents of Illicit Drug Use: Evidence from a 25-Year Longitudinal Study", *Drug Alcohol Depend*, 96 (1-2): 165-177, 2008.
- Fergusson, D. M., y L. J. Horwood, "Does Cannabis Use Encourage Other Forms of Illicit Drug Use?", *Addiction*, 95 (4): 505-520, 2000.

- , “Early Onset Cannabis Use and Psychosocial Adjustment in Young Adults”, *Addiction*, 92 (3): 279-296, 1997.
- Fergusson, D. M., L. J. Horwood, M. T. Lynskey y P. A. Madden, “Early Reactions to Cannabis Predict Later Dependence”, *Archives of General Psychiatry*, 60 (10): 1033-1039, 2003.
- Fergusson, D. M., L. J. Horwood y K. Northstone y Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (alspac) Study Team, “Maternal Use of Cannabis and Pregnancy Outcome”, *British International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109 (1): 21-27, 2002.
- Fergusson, D. M., L. J. Horwood y E. M. Ridder, “Tests of Causal Linkages Between Cannabis Use and Psychotic Symptoms”, *Addiction*, 100 (3): 354-366, 2005.
- Fergusson, D. M., J. L. Horwood y N. Swain-Campbell, “Cannabis Use and Psychosocial Adjustment in Adolescence and Young Adulthood”, *Addiction*, 97 (9): 1123-1135, 2002.
- Fernández Ruiz, J., M. Gómez, M. Hernández, R. de Miguel y J. A. Ramos, “Cannabinoids and Gene Expression During Brain Development”, *Neurotoxicity Research*, 6 (5): 389-401, 2004.
- Fernández Ruiz, J. J., R. M. Muñoz, J. Romero, M. A. Villanua, A. Makriyannis y J. A. Ramos, “Time Course of the Effects of Different Cannabimimetics on Prolactin and Gonadotrophin Secretion: Evidence for the Presence of CB1 Receptors in Hypothalamic Structures and Their Involvement in the Effects of Cannabimimetics”, *Biochemical Pharmacology*, 53 (12): 1919-1927, 1997.
- Fišar, Z., “Phytocannabinoids and Endocannabinoids”, *Current Drug Abuse Reviews*, 2 (1): 51-75, 2009.
- Fisher G., y A. Steckler, “Psychological Effects, Personality and Behavioral Changes Attributes to Marihuana Use”, *Internal Journal of the Addictions*, 9 (1): 101-126, 1974.
- Fisk, J. E., y C. Montgomery, “Real-world Memory and Executive Processes in Cannabis Users and Non-users”, *Journal of Psychopharmacology*, 22 (7): 727-736, 2008.
- Fiz, J., M. Durán, D. Capellà, J. Carbonell y M. Farré, “Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life”, *PLOS One*, 6 (4): e18440, 2011.
- Fligiel, S. E. G., M. D. Roth, E. C. Kleerup, S. H. Barsky, M. S. Simmons y D. P. Tashkin, “Tracheobronchial Histopathology in Habitual Smokers of Cocaine, Marijuana, and/or Tobacco”, *Chest*, 112 (2): 319-326, 1997.
- Fligiel, S. E., H. Venkat, H. Jr. Gong y D. P. Tashkin, “Bronchial Pathology in Chronic Marijuana Smokers: A Light and Electron Microscopic Study”, *Journal of Psychoactive Drugs*, 20 (1): 33-42, 1988.
- Flores, A., R. Maldonado, F. Berrendero, “The Hypocretin/Orexin Receptor-1 as a Novel Target to Modulate Cannabinoid Reward”, *Biological Psychiatry*, 75 (6): 499-507, 2014.
- Flórez Salamanca L., R. Secades Villa, D. S. Hasin, L. Cottler, S. Wang, B. F. Grant y C. Blanco, “Probability and Predictors of Transition from Abuse to Dependence on Alcohol, Cannabis, and Cocaine: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions”, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39 (3): 168-179, 2013.
- Foltin, R. W., J. V. Brady y M. W. Fischman, “Behavioral Analysis of Marijuana Effects on Food Intake in Humans”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 25 (3): 577-582, 1986.
- Foltin, R. W., J. V. Brady, M. W. Fischman, C. S. Emurian y J. Dominitz, “Effects of Smoked Marijuana on Social Interaction in Small Groups”, *Drug and Alcohol Dependence*, 20 (1): 87-93, 1987.
- Fontes, M. A., K. I. Bolla, P. J. Cunha, P. P. Almeida, F. Jungerman, R. R. Laranjeira, R. A. Bressan y A. L. Lacerda, “Cannabis Use Before Age 15 and Subsequent Executive Functioning”, *British Journal of Psychiatry*, 198 (6): 442-447, 2011.
- Foxcroft, D. R., D. Ireland, D. J. Lister Sharp, G. Lowe y R. Breen, “Primary Prevention for Alcohol Misuse in Young People”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2002.
- Foxcroft, D. R., y A. Tsertsvadze, “Universal Family-based Prevention Programs for Alcohol Misuse in Young People”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2011.
- , “Universal School-based Prevention Programs for Alcohol Misuse in Young People”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2011.
- Francavilla, F., N. Battista, A. Barbonetti, M. R. Vasallo, R. Rapino, C. Antonagelo, N. Pasquariello, G. Catanzaro, B. Barboni y M. Maccarrone, “Characterization of the Endocannabinoid System on Human Spermatozoa and Involvement of Transient Receptor Potential Valliloid 1 Receptor in Their Fertilizing Ability”, *Endocrinology*, 150 (10): 4692-4700, 2009.

- Fried, P. A., y J. E. Makin, "Neonatal Behavioural Correlates of Prenatal Exposure to Marihuana, Cigarettes and Alcohol in a Low Risk Population", *Neurotoxicology and Teratology*, 9 (1): 1-7, 1987.
- Fried, P. A., y A. M. Smith, "A Literature Review of the Consequences of Prenatal Marihuana Exposure: An Emerging Theme of a Deficiency in Aspects of Executive Function", *Neurotoxicology and Teratology*, 23 (1): 1-11, 2001.
- Fried, P. A., y B. Watkinson, "36- and 48-month Neurobehavioral Follow-up of Children Prenatally Exposed to Marijuana, Cigarettes, and Alcohol", *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 11 (2): 49-58, 1990.
- Fried, P. A., B. Watkinson y R. Gray, "A Follow-up Study of Attentional Behavior in 6-year-old Children Exposed Prenatally to Marihuana, Cigarettes, and Alcohol", *Neurotoxicology and Teratology*, 14 (5): 299-311, 1992.
- , "Differential Effects on Cognitive Functioning in 9- to 12-year Olds Prenatally Exposed to Cigarettes and Marihuana", *Neurotoxicology and Teratology*, 20 (3): 293-306, 1998.
- Fried, P. A., B. Watkinson y L. S. Siegel, "Reading and Language in 9- to 12-year Olds Prenatally Exposed to Cigarettes and Marijuana", *Neurotoxicology and Teratology*, 19 (3): 171-183, 1997.
- Fronadini, C., G. Lanfranchi, M. Minardi y D. Cucinotta, "Affective, Behavior and Cognitive Disorders in the Elderly with Chronic Musculoskeletal Pain: the Impact on an Aging Population", *Archives Gerontology and Geriatrics*, 44 (1): 167-171, 2007.
- Frost, L., E. Mostofsky, J. I. Rosenbloom, K. J. Mukamal y M. A. Mittleman, "Marijuana Use and Long-term Mortality among Survivors of Acute Myocardial Infarction", *American Heart Journal*, 165 (2): 170-175, 2013.
- Furst, P. T., *Los alucinógenos y la cultura*, Fondo de Cultura Económica, México, 1980.
- Gable, R. S., "Comparison of Acute Lethal Toxicity of Commonly Abused Psychoactive Substances", *Addiction*, 99 (6): 686-696, 2004.
- Gaceta Oficial del Distrito Federal*, 17 de septiembre de 1999.
- Gaeta, T. J., R. Hammock, T. A. Spevack, H. Brown y K. Rhoden, "Association Between Substance Abuse and Acute Exacerbation of Bronchial Asthma", *Academic Emergency Medicine*, 3 (12): 1170-1172, 1996.
- Gallègue, S., S. Mary, J. Marchand, D. Dussossoy, D. Carrière, P. Carayon, M. Bouaboula, D. Shire, G. Le Fur y P. Casellas, "Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations", *European Journal of Biochemistry*, 232 (1): 54-61, 1995.
- Galve-Roperh, I., C. Sánchez, M. L. Cortés, T. Gómez del Pulgar, M. Izquierdo y M. Guzmán, "Anti-Tumoral Action of Cannabinoids: Involvement of Sustained Ceramide Accumulation and Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation", *Nature Medicine*, 6 (3): 313-319, 2000.
- Galvez-Buccollini, J. A., A. C. Proal, V. Tomaselli, M. Trachtenberg, C. Coconcea, J. Chun, T. Manschreck, J. Fleming y L. E. Delisi, "Association Between Age at Onset of Psychosis and Age at Onset of Cannabis Use in Non-affective Psychosis", *Schizophrenia Research*, 139 (1-3): 157-160, 2012.
- Gamage, T. F., y A. H. Lichtman, "The Endocannabinoid System: Role in Energy Regulation", *Pediatric Blood and Cancer*, 58 (1): 144-148, 2012.
- Gamella, J. F., y M. L. Jiménez, "La cultura cannábica en España: la construcción de una tradición ultramoderna", *Monografías Humanitas*, 5: 23-54, 2004.
- Gammon, C. M., G. M. Jr. Freeman, W. Xie, S. L. Petersen y W. C. Wetsel, "Regulation of Gonadotropin-releasing Hormone Secretion by Cannabinoids", *Endocrinology*, 146 (10): 4491-4499, 2005.
- García Ramírez, Sergio, *Enciclopedia jurídica mexicana*, XI: *Derecho penal*, Porrúa/ Instituto de Investigaciones Jurídicas-UNAM, México, 2012.
- Gardner, E. L., "Endocannabinoid Signaling System and Brain Reward: Emphasis on Dopamine", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81 (2): 263-284, 2005.
- Gardner, E. L., y S. R. Vorel, "Cannabinoid Transmission and Reward-related Events", *Neurobiology of Disease*, 5 (6): 502-533, 1998.
- Gardner, E. L., W. Paredes, D. Smith, A. Donner, C. Milling, D. Cohen y D. Morrison, "Facilitation of Brain Stimulation Reward by Δ^9 -tetrahydrocannabinol", *Psychopharmacology*, 96 (1): 142-144, 1988.

- Gates, S., J. McCambridge, L. A. Smith y D. Foxcroft, "Interventions for Prevention of Drug use by Young People Delivered in Non-School Settings", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2006.
- Gay, P., *Freud: A Time for Our Life*, Norton, Nueva York, 2006.
- Gay, G. R., J. A. Newmeyer, R. A. Ellion y S. Widder, "The Sensuous Hippie: I. Drug/Sex Practice in the Haight-Ashbury", *Drug Forum*, 6 (1): 27-47, 1977-1978.
- Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, "Evidence that Familial Liability for Psychosis is Expressed as Differential Sensitivity to Cannabis: An Analysis of Patient-sibling and Sibling-control Pairs", *Archives of General Psychiatry*, 68 (2): 138-147, 2011.
- Geppetti, P., S. Materazzi y P. Nicoletti, "The Transient Receptor Potential Vanilloid 1: Role in Airway Inflammation and Disease", *European Journal of Pharmacology*, 533 (1-3): 207-214, 2006.
- Giannini, L., S. Nistri, R. Mastroianni, L. Cinci, A. Vannacci, C. Mariottini, M. B. Passani, P. F. Mannaioni, D. Bani y E. Masini, "Activation of Cannabinoid Receptors Prevents Antigen-induced Asthma-like Reaction in Guinea Pigs", *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16 (6A): 2381-2394, 2008.
- Gibson, S. J., "iasp Global Year against Pain in Older Persons: Highlighting the Current Status and Future Perspectives in Geriatric Pain", *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7 (6): 627-635, 2007.
- Gillespie, N. A., M. C. Neale y K. S. Kendler, "Pathways to Cannabis Abuse: A Multistage Model from Cannabis Availability, Cannabis Initiation and Progression to Abuse", *Addiction*, 104 (3): 430-438, 2009.
- Glosario de términos de alcohol y drogas*, Ministerio de Sanidad y Consumo de España/ OMS, Madrid, 2008.
- Godínez, V., C. Ominami, R. Burns, A. Ahumada y C. Vidal, *Políticas de drogas en México y Chile: Estimación de costos económicos y sociales y de escenarios alternativos*, Sistema de Información Regional de México/Fundación Chile Veinti-Uno, México/Santiago de Chile, 2013.
- Goffman, E., *Estigma. La identidad deteriorada*, Amorrortu, Buenos Aires, 1989.
- Gogtay, N., J. N. Giedd, L. Lusk, K. M. Hayashi, D. Greenstein, A. C. Vaituzis, T. F. Nugent, D. H. Herman, L. S. Clasen, A. W. Toga, J. L. Rapoport y P. M. Thompson, "Dynamic Mapping of Human Cortical Development During Childhood Through Early Adulthood", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 101 (21): 8174-8179, 2004.
- Goldberg, J. F., J. L. Garino, A. C. Leon, J. H. Kocsis y L. A. Portera, "A History of Substance Abuse Complicates Remission from Acute Mania in Bipolar Disorder", *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (11): 733-740, 1999.
- Goldberg, J. F., y J. E. Whiteside, "The Association Between Substance Abuse and Antidepressant-induced Mania in Bipolar Disorder: A Preliminary Study", *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 (9): 791-795, 2002.
- Golder, S., y T. K. Logan, "Violence, Victimization, Criminal Justice Involvement, and Substance Use among Drug-Involved Men", *Violence and Victims*, 29 (1): 53-72, 2014.
- Goldschmidt, L., G. A. Richardson, J. Willford y N. L. Day, "Prenatal Marijuana Exposure and Intelligence Test Performance at Age 6", *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47 (3): 254-263, 2008.
- Golub, A., y B. D. Johnson, "The Shifting Importance of Alcohol and Marijuana as Gateway Substances among Serious Drug Abusers", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 55 (5): 607-614, 1994.
- Gong, H. J., S. E. Fligiel, D. P. Tashkin y R. G. Barbers, "Tracheobronchial Changes in Habitual, Heavy Smokers of Marijuana with and without Tobacco", *American Review of Respiratory Disease*, 136: 142-149, 1987.
- González, R., R. M. Schuster, R. J. Mermelstein, J. Vassileva, E. M. Martin y K. R. Diviak, "Performance of Young Adult Cannabis Users on Neurocognitive Measures of Impulsive Behavior and their Relationship to Symptoms of Cannabis Use Disorders", *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34 (9): 962-976, 2012.
- González de la Vega, R., *Comentarios al Código Penal*, Cárdenas, México, 1975.
- Gordon, E., y O. Devinsky, "Alcohol and Marijuana: Effects on Epilepsy and Use by Patients with Epilepsy", *Epilepsia*, 42 (10): 1266-1272, 2001.
- Gorzalka, B. B., M. N. Hill y S. C. H. Chang, "Male-Female Differences in the Effects of Cannabinoids on Sexual Behavior and Gonadal Hormone Function", *Hormones and Behavior*, 58 (1): 91-99, 2010.

- Grant, J. E., S. R. Chamberlain, L. Schreiber y B. L. Odlaug, "Neuropsychological Deficits Associated with Cannabis Use in Young Adults"; *Drug and Alcohol Dependence*, 121 (1-2): 159-162, 2012.
- Grant, B. F., y D. A. Dawson, "Age of Onset of Drug Use and its Association with DSM-IV Drug Abuse and Dependence: Results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey", *Journal of Substance Abuse*, 10 (2): 163-173, 1998.
- Grant, J. D., M. T. Lynskey, J. F. Scherrer, A. Agrawal, A. C. Heath y K. K. Bucholz, "A Cotwin-Control Analysis of Drug Use and Abuse/Dependence Risk Associated With Early-Onset Cannabis Use", *Addictive Behaviors*, 35 (1): 35-41, 2010.
- Gray, K. A., N. L. Day, S. Leech y G. A. Richardson, "Prenatal Marijuana Exposure: Effect on Child Depressive Symptoms at Ten Years of Age", *Neurotoxicology and Teratology*, 27 (3): 439-448, 2005.
- Gray, K. M., N. L. Watson, M. J. Carpenter y S. D. LaRowe, "N-acetylcysteine (NAC) in Young Marijuana Users: An Open-Label Pilot Study", *American Journal on Addictions*, 19 (2): 187-189, 2010.
- Green, K. M., E. E. Doherty, E. A. Stuart y M. E. Ensminger, "Does Heavy Adolescent Marijuana Use Lead to Criminal Involvement in Adulthood? Evidence from a Multiwave Longitudinal Study of Urban African Americans", *Drug and Alcohol Dependence*, 112 (1-2): 117-125, 2010.
- Green, B., D. Kavanagh y R. Young, "Being Stoned: A Review of Self-reported Cannabis Effects", *Drug Alcohol Review*, 22 (4): 453-460, 2003.
- Green, B. E., y C. Ritter, "Marijuana Use and Depressions", *Journal of Health and Social Behavior*, 41 (1): 40-49, 2000.
- Green, A. J., y K. de Vries, "Cannabis Use in Palliative Care: An Examination of the Evidence and the Implications for Nurses", *Journal of Clinical Nursing*, 19 (17-18): 2454-2462, 2010.
- Greenberg, I., J. Kuehnle, J. H. Mendelson y J. G. Bernstein, "Effects of Marijuana Use on Body Weight and Caloric Intake in Humans", *Psychopharmacology*, 49: 79-84, 1976.
- Greenwald, G., *Drug Decriminalization in Portugal, Lesson for Creating Fair and Successful Drug Policies*, Cato Institute, 2009.
- Greydanus, D. E., E. K. Hawver, M. M. Greydanus y J. Merrick, "Marijuana: Current Concepts", *Frontiers in Public Health*, 1: 42, 2013.
- Grinspoon, L., y J. B. Bakalar, "The Use of Cannabis as a Mood Stabilizer in Bipolar Disorder: Anecdotal Evidence and the Need for Clinical Research", *Journal of Psychoactive Drugs*, 30 (2): 171-177, 1998.
- Grotenhermen, F., "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids", *Clinical Pharmacokinetics*, 42 (4): 327-360, 2003.
- , "The Toxicology of Cannabis and Cannabis Prohibition", *Chemistry and Biodiversity*, 4 (8): 1744-1769, 2007.
- Grotenhermen, F., G. Leson, G. Berghaus, O. H. Drummer, H. P. Krüger, M. Longo, H. Moskowitz, B. Perrine, J. G. Ramaekers, A. Smiley y R. Tunbridge, "Developing Limits for Driving Under Cannabis", *Addiction*, 102 (12): 1910-1917, 2007.
- Grotenhermen, F., y K. Müller Vahl, "The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids", *Deutsches Ärzteblatt International*, 109 (29-30): 495-501, 2012.
- Gruber, S. A., M. K. Dahlgren, K. A. Sagar, A. Gönenc y W. D. Killgore, "Age of Onset of Marijuana Use Impacts Inhibitory Processing", *Neuroscience Letters*, 511 (2): 89-94, 2012.
- Gruber, S. A., K. A. Sagar, M. K. Dahlgren, M. Racine y S. E. Lukas, "Age of Onset of Marijuana Use and Executive Function", *Psychology of Addictive Behaviors*, 26 (3): 496-506, 2012.
- Grund, J. P., y J. Brecksema, *Coffee Shops and Compromise: Separated Illicit Drug Markets in the Netherlands*, Open Society Foundation, Nueva York, 2013.
- Guía sobre drogas, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2007.
- Guindon, J., y A. G. Hohmann, "The Endocannabinoid System and Pain", *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 8 (6): 403-421, 2009.
- Guxens, M., M. Nebot y C. Ariza, "Age and Sex Differences in Factors Associated With the Onset of Cannabis Use: A Cohort Study", *Drug and Alcohol Dependence*, 88 (2-3): 234-243, 2007.
- Guxens, M., M. Nebot, C. Ariza y D. Ochoa, "Factores asociados al inicio del consumo de cannabis: una revisión sistemática de estudios de cohortes", *Gaceta Sanitaria*, 21 (3): 1-9, 2007.
- Haggård Grann, U., J. Hallqvist, N. Långström y J. Möller, "The Role of Alcohol and Drugs in Triggering Criminal Violence: A Case-Crossover Study", *Addiction*, 101 (1): 100-108, 2006.

- Hall, W., "A Simplified Logic of Causal Inference", *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 21 (4): 507-513, 1987.
- Hall, W., y L. Degenhardt, "Adverse Health Effects of Non-medical Cannabis Use", *The Lancet*, 374 (9698): 1383-1391, 2009.
- , "Cannabis Use and Psychosis: A Review of Clinical and Epidemiological Evidence", *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34 (1): 26-34, 2000.
- Hall, W. D., y M. Lynskey, "Is Cannabis a Gateway Drug? Testing Hypotheses about the Relationship Between Cannabis Use and the Use of Other Illicit Drugs", *Drug and Alcohol Review*, 24 (1): 39-48, 2005.
- Hambrecht, M., y H. Häfner, "Cannabis, Vulnerability, and the Onset of Schizophrenia: An Epidemiological Perspective", *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34 (3): 468-475, 2000.
- Hanan Alipi, A. M., y J. Mondragón Pichardo, "*Cannabis sativa* L.", Malezas de México, conabio.gob.mx, 16 de agosto de 2009.
- Hancox, R. J., R. Poulton, M. Ely, D. Welch, D. R. Taylor, C. R. McLachlan, J. M. Greene, T. E. Moffitt, A. Caspi y M. R. Sears, "Effects of Cannabis on Lung Function: A Population-Based Cohort Study", *European Respiratory Journal*, 35 (1): 42-47, 2010.
- Haney, M., "The Marijuana Withdrawal Syndrome: Diagnosis and Treatment", *Current Psychiatry Reports*, 7 (5): 360-366, 2005.
- Haney, M., C. L. Hart, S. K. Vosburg, J. Nasser, A. Bennett, C. Zubarán y R. W. Foltin, "Marijuana Withdrawal in Humans: Effects of Oral THC or Divalproex", *Neuropsychopharmacology*, 29 (1): 158-170, 2004.
- Hanson, K. L., J. L. Winward, A. D. Schweinsburg, K. L. Medina, S. A. Brown y S. F. Tapert, "Longitudinal Study of Cognition Among Adolescent Marijuana Users over Three Weeks of Abstinence", *Addictive Behaviors*, 35 (11): 970-976, 2010.
- Hanssen, M., M. Bak, R. Bijl, W. Vollebergh y J. van Os, "The Incidence and Outcome of Subclinical Psychotic Experiences in the General Population", *British Journal of Clinical Psychology*, 44 (2): 181-191, 2005.
- Hanuš, L., S. Abu-Lafi, E. Friede, A. Breuer, Z. Vogel, D. E. Shalev, I. Kustanovich y R. Mechoulam, "2-Arachidonyl Glyceryl Ether, an Endogenous Agonist of the Cannabinoid CB1 Receptor", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98 (7): 3662-3665, 2001.
- Harclerode, J., "Endocrine Effects of Marijuana in the Male: Preclinical Studies", *National Institute on Drug Abuse Research Monographs*, 44: 46-64, 1984.
- Harley, M., I. Kelleher, M. Clarke, F. Lynch, L. Arseneault, D. Connor y M. Cannon, "Cannabis Use and Childhood Trauma Interact Additively to Increase the Risk of Psychotic Symptoms in Adolescence", *Psychological Medicine*, 40 (10): 1627-1634, 2010.
- Hart, S., O. M. Fisher y A. Ullrich, "Cannabinoids Induce Cancer Cell Proliferation via Tumor Necrosis Factor Alpha-Converting Enzyme (TACE/ADAM17)-Mediated Transactivation of the Epidermal Growth Factor Receptor", *Cancer Research*, 64 (6): 1943-1950, 2004.
- Hart, C. L., W. van Gorp, M. Haney, R. W. Foltin y M. W. Fischman, "Effects of Acute Smoked Marijuana on Complex Cognitive Performance", *Neuropsychopharmacology*, 25 (5): 757-765, 2001.
- Hartley, J. P., S. G. Nogrady y A. Seaton, "Bronchodilator Effect of Delta-1-Tetrahydrocannabinol", *British Journal Clinical Pharmacology*, 5 (6): 523-525, 1978.
- Hartman, R. L., y M. A. Huestis, "Cannabis Effects on Driving Skills", *Clinical Chemistry*, 59 (3): 478-492, 2013.
- Harvey, D. J., y N. K. Brown, "Comparative In Vitro Metabolism of the Cannabinoids", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 40 (3): 533-540, 1991.
- Harvey, M. A., J. D. Sellman, R. J. Porter y C. M. Frampton, "The Relationship Between Non-acute Adolescent Cannabis Use and Cognition", *Drug and Alcohol Review*, 26 (3): 309-319, 2007.
- Hashibe, M., H. Morgenstern, Y. Cui, D. P. Tashkin, Z. F. Zhang, W. Cozen, T. M. Mack y S. Greenland, "Marijuana Use and the Risk of Lung and Upper Aerodigestive Tract Cancers: Results of a Population-Based Case-control Study", *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 15 (10): 1829-1834, 2006.
- Hawkins, R. L., J. Jaccard y E. Needle, "Nonacademic Factors Associated with Dropping Out of High School: Adolescent Problem Behaviors", *Journal of the Society for Social Work and Research*, 4 (2):

58-75, 2013.

- Hayatbakhsh, M. R., V. J. Flenady, K. S. Gibbons, A. M. Kingsbury, E. Hurriion, A. A. Mamun y J. M. Najman, "Birth Outcomes Associated with Cannabis Use Before and During Pregnancy", *Pediatric Reserarch*, 71 (2): 215-219, 2012.
- Hayatbakhsh, M. R., J. M. Najman, K. Jamrozik, A. A. Mamun, R. Alati y W. Bor, "Cannabis and Anxiety and Depression in Young Adults: A Large Prospective Study", *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46 (3): 408-417, 2007.
- Hazekamp, A., y J. T. Fisdick, "Cannabis - From Cultivar to Chemovar", *Drug Testing and Analysis*, 4 (7-8): 660-667, 2012.
- Heffner, J. L., M. P. DelBello, D. E. Fleck, R. M. Anthenelli y S. M Strakowski, "Cigarette Smoking in the Early Course of Bipolar Disorder: Association with Ages-at-onset of Alcohol and Marijuana Use", *International Journal of Bipolar Disorders*, 10 (7): 838-845, 2008.
- Heishman, S. J., M. A. Huestis, J. E. Henningfield y E. J. Cone, "Acute and Residual Effects of Marijuana: Profiles of Plasma THC Levels, Physiological, Subjective, and Performance Measures", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 37 (3): 561-565, 1990.
- Helliwell, R. J., L. W. Chamley, K. Blake Palmer, M. D. Mitchell, J. Wu, C. S. Kearn y M. Glass, "Characterization of the Endocannabinoid System in Early Human Pregnancy", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89 (10): 5168-5174, 2004.
- Hemming, M., y P. M. Yellowlees, "Effective Treatment of Tourette's Syndrome with Marijuana", *Journal of Psychopharmacology*, 7 (4): 389-391, 1993.
- Hendershot, C. S., R. E. Magnan y A. D. Bryan, "Associations of Marijuana Use and Sex-Related Marijuana Expectancies with HIV/STD Risk Behavior in High-Risk Adolescents", *Psychology of Addictive Behaviors*, 24 (3): 404-414, 2010.
- Henderson, R. L., F. S. Tennant y R. Guerry, "Respiratory Manifestations of Hashish Smoking", *Archives of Otolaryngology*, 95 (3): 248-251, 1972.
- Henquet, C., L. Krabbendam, R. de Graaf, M. ten Have y J. van Os, "Cannabis Use and Expression of Mania in the General Population", *Journal of Affective Disorders*, 95 (1-3): 103-110, 2006.
- Henquet, C., L. Krabbendam, J. Spauwen, C. Kaplan, R. Lieb, H. U. Wittchen y J. van Os, "Prospective Cohort Study of Cannabis Use, Predisposition for Psychosis, and Psychotic Symptoms in Young People", *British Medical Journal*, 330 (7481): 11, 2004.
- Henquet, C., A. Rosa, L. Krabbendam, S. Papiol, L. Fananás, M. Drukker, J. G. Ramaekers y J. van Os, "An Experimental Study of Catechol-o-methyltransferase Val158Met Moderation of Delta-9-Tetrahydrocannabinol-induced Effects on Psychosis and Cognition", *Neuropsychopharmacology*, 31 (12): 2748-2757, 2006.
- Henry, K. L., E. A. Smith y L. L. Caldwell, "Deterioration of Academic Achievement and Marijuana Use Onset among Rural Adolescents", *Health Education Research*, 22 (3): 372-384, 200.
- Herkenham, M., A. B. Lynn, M. R. Johnson, L. S. Melvin, B. R. de Costa y K. C. Rice, "Characterization and Localization of Cannabinoid Receptors in Rat Brain: A Quantitative In Vitro Autoradiographic Study", *Journal of Neuroscience*, 11 (2): 563-583, 1991.
- Herkenham, M., A. B. Lynn, M. D. Little, M. R. Johnson, L. S. Melvin, B. R. de Costa y K. C. Rice, "Cannabinoid Receptor Localization in Brain", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 87 (5): 1932-1936, 1990.
- Hermanson, D. J., y L. J. Marnett, "Cannabinoids, Endocannabinoids, and Cancer", *Cancer and Metastasis Reviews*, 30 (3-4): 599-612, 2011.
- Heron, J., E. D. Barker, C. Joinson, G. Lewis, M. Hickman, M. Munafò y J. Macleod, "Childhood Conduct Disorder Trajectories, Prior Risk Factors and Cannabis Use at Age 16: Birth Cohort Study", *Addiction*, 108 (12): 2129-2138, 2013.
- Herrera Solís, A., K. G. Vásquez y O. Próspero García, "Acute and Subchronic Administration of Anandamide or Oleamide Increases REM Sleep in Rats", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 95 (1): 106-112, 2010.
- Herrera Vázquez, M., F. A. Wagner, E. Velasco Mondragón, G. Borges y E. Lazcano Ponce, "Inicio en el consumo de alcohol y tabaco y transición a otras drogas en estudiantes de Morelos, México", *Salud Pública México*, 46 (2): 132-140, 2004.
- Heyndrickx, A., C. Scheiris y P. T. Schepens, "Toxicological Study of a Fatal Intoxication by Man Due to Cannabis Smoking", *Journal de Pharmacie de Belgique*, 24 (7): 371-376, 1969.

- Hillard, C. J., "Biochemistry and Pharmacology of the Endocannabinoids Arachidonylethanolamide and 2-Arachidonylglycerol", *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 61 (1-2): 3-18, 2000.
- Hillard, C. J., N. E. Farber, T. C. Hagen y A. S. Bloom, "The Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Serum Thyrotropin Levels in the Rat", *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 20 (4): 547-550, 1984.
- Hillig, K. W., y P. G. Mahlberg, "A Chemotaxonomic Analysis of Cannabinoid Variation in *Cannabis* (Cannabaceae)", *American Journal of Botany*, 91 (6): 966-975, 2004.
- Hirvonen, J., R. S. Goodwin, C. T. Li, G. E. Terry, S. S. Zoghbi, C. Morse, V. W. Pike, N. D. Volkow, M. A. Huestis y R. B. Innis, "Reversible and Regionally Selective Downregulation of Brain Cannabinoid CB1 Receptors in Chronic Daily Cannabis Smokers", *Molecular Psychiatry*, 17 (6): 642-649, 2012.
- Ho, B. Y., A. Stadnicka, P. L. Prather, A. R. Buckley, L. L. Current, Z. J. Bosnjak y W. M. Kwok, "Cannabinoid CB1 Receptor-mediated Inhibition of Prolactin Release and Signaling Mechanisms in GH4C1 Cells", *Endocrinology*, 141 (5): 1675-1685, 2000.
- Hofmann, M. E., y C. J. Frazier, "Marijuana, Endocannabinoids, and Epilepsy: Potential and Challenges for Improved Therapeutic Intervention", *Experimental Neurology*, 244: 43-50, 2013.
- Hooper, S. R., D. Woolley y M. D. De Bellis, "Intellectual, Neurocognitive and Academic Achievement in Abstinent Adolescents with Cannabis Use Disorder", *Psychopharmacology*, 231 (18): 1467-1477, 2014.
- Horwood, L. J., D. M. Fergusson, C. Coffey, G. C. Patton, R. Tait, D. Smart, P. Letcher, E. Silins y D. M. Hutchinson, "Cannabis and Depression: An Integrative Data Analysis of Four Australasian Cohorts", *Drug and Alcohol Dependence*, 126 (3): 369-378, 2012.
- Horwood, L. J., D. M. Fergusson, M. R. Hayatbakhsh, J. M. Najman, C. Coffey, G. C. Patton, E. Silins y D. M. Hutchinson, "Cannabis Use and Educational Achievement: Findings from Three Australasian Cohort Studies", *Drug and Alcohol Dependence*, 110 (3): 247-253, 2010.
- Hosking, R. D., y J. P. Zajicek, "Therapeutic Potential of Cannabis in Pain Medicine", *British Journal of Anaesthesia*, 101 (1): 59-68, 2008.
- Houlihan, D. D., M. C. Denny y J. J. Morrison, "Effects of Abnormal Cannabidiol on Oxytocin-induced Myometrial Contractility", *Reproduction*, 139 (4): 783-788, 2010.
- Houston, J. E., J. Murphy, G. Adamson, M. Stringer y M. Shevlin, "Childhood Sexual Abuse, Early Cannabis Use, and Psychosis: Testing an Interaction Model Based on the National Comorbidity Survey", *Schizophrenia Bulletin*, 34 (3): 580-585, 2008.
- Howland, R. H., "Gabapentin for the Treatment of Substance Use Disorders", *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 51 (12): 11-14, 2013.
- Howlett, A. C., F. Barth, T. I. Bonner, G. Cabral, P. Casellas, W. A. Devane, C. C. Felder, M. Herkenham, K. Mackie, B. R. Martin, R. Mechoulam y R. G. Pertwee, "International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors", *Pharmacological Review*, 54 (2): 161-202, 2002.
- Huestis, M. A., "Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol", *Handbook of Experimental Pharmacology*, 168: 657-690, 2005.
- Huici, C., "Estereotipos", en J. F. Morales y C. Huici (comps.), *Psicología social y trabajo social*, McGraw-Hill, Madrid, 1996, pp. 285-322.
- Hunault, C. C., T. T. Mensinga, K. B. Böcker, C. M. Schipper, M. Kruidenier, M. E. Leenders, I. de Vries y J. Meulenbet, "Cognitive and Psychomotor Effects in Males After Smoking a Combination of Tobacco and Cannabis Containing up to 69 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)", *Psychopharmacology*, 204 (1): 85-94, 2009.
- Ilan, A. B., M. E. Smith y A. Gevins, "Effects of Marijuana on Neurophysiological Signals of Working and Episodic Memory", *Psychopharmacology*, 176 (2): 214-222, 2004.
- "Incumplirán estados combate al narcomenudeo", *El Universal*, sección "Estados", México, 20 de agosto de 2012.
- Indlekofer, F., M. Piechatzek, M. Daamen, C. Glasmacher, R. Lieb, H. Pfister, O. Tucha, K. W. Lange, H. U. Wittchen y C. G. Schütz, "Reduced Memory and Attention Performance in a Population-based Sample of Young Adults with a Moderate Lifetime Use of Cannabis, Ecstasy and Alcohol", *Journal of Psychopharmacology*, 23 (5): 495-509, 2009.
- Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA), "Los factores de riesgo y los factores de protección", en *Cómo prevenir el uso de drogas en los niños y los adolescentes*, NIDA, Washington,

- 2004, disponible en drugabuse.gov.
- Iring, A., É. Ruisanchez, M. Leszl-Ishiguro, B. Horváth, R. Benko, Z. Lacza, Z. Járαι, P. Sándor, V. Di Marzo, P. Pacher y Z. Benyó, "Role of Endocannabinoids and Cannabinoid-1 Receptors in Cerebrocortical Blood Flow Regulation", *PLOS One*, 8 (1): e53390, 2013.
- Jacobsen, L. K., W. E. Mencl, M. Westerveld y K. R. Pugh, "Impact of Cannabis Use on Brain Function in Adolescents", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021: 384-390, 2004.
- Jacobsen, L. K., K. R. Pugh, R. T. Constable, M. Westerveld y W. E. Mencl, "Functional Correlates of Verbal Memory Deficits Emerging During Nicotine Withdrawal in Abstinent Adolescent Cannabis Users", *Biological Psychiatry*, 61 (1): 31-40, 2007.
- Jager, G., R. I. Block, M. Luijten y N. F. Ramsey, "Cannabis Use and Memory Brain Function in Adolescent Boys: A Cross-sectional Multicenter Functional Magnetic Resonance Imaging Study", *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (6): 561-572, 2010.
- Jager, G., H. H. van Hell, M. M. de Win, R. S. Kahn, W. van den Brink, J. M. van Ree y N. F. Ramsey, "Effects of Frequent Cannabis Use on Hippocampal Activity during an Associative Memory Task", *European Neuropsychopharmacology*, 17 (4): 289-297, 2007.
- Jamshidi, N., y D. A. Taylor, "Anandamide Administration into the Ventromedial Hypothalamus Stimulates Appetite in Rats", *British Journal of Pharmacology*, 134 (6): 1151-1154, 2001.
- Järbe, T. U., y N. V. di Patrizio, "Delta-9-THC Induced Hyperphagia and Tolerance Assessment: Interactions Between the CB1 Receptor Agonist Delta-9-THC and the CB1 Receptor Antagonist SR-141716 (Rimonabant) in Rats", *Behavioral Pharmacology*, 16 (5-6): 373-380, 2005.
- Järvinen, T., D. W. Pate y K. Laine, "Cannabinoids in the Treatment of Glaucoma", *Pharmacology and Therapeutics*, 95 (2): 203-220, 2002.
- Joesoef, M. R., V. Beral, S. O. Aral, R. T. Rolfs y D. W. Cramer, "Fertility and Use of Cigarettes, Alcohol, Marijuana, and Cocaine", *Annals of Epidemiology*, 3 (6): 592-594, 1993.
- Jones, R. T., "Cardiovascular System Effects of Marijuana", *Journal of Clinical Pharmacology*, 42 (11): 58-63, 2002.
- Jouanjus, E., F. Leymarie, M. Tubery y M. Lapeyre-Mestre, "Cannabis-related Hospitalizations: Unexpected Serious Events Identified Through Hospital Databases", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71 (5): 758-765, 2011.
- Kaklamani, E., D. Trichopoulos, A. Koutselinis, M. Drouga y D. Karalis, "Hashish Smoking and T-Lymphocytes", *Archives of Toxicology*, 40 (2): 97-101, 1978.
- Kalant, H., "Adverse Effects of Cannabis on Health: An Update of the Literature since 1996", *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28 (5): 849-863, 2004.
- , "Medicinal Use of Cannabis: History and Current Status", *Pain Research and Management*, 6 (2): 80-91, 2001.
- Kaminer, Y., D. F. Connor y J. F. Curry, "Treatment of Comorbid Adolescent Cannabis Use and Major Depressive Disorder", *Psychiatry (Edgemont)*, 5 (9): 34-39, 2008.
- Kaminsky, D., P. Rosca, D. Budowski, Y. Korin y L. Yakhnich, "Group Hypnosis Treatment of Drug Addicts", *Harefuah*, 147 (8-9): 679-683, 2008.
- Kanayama, G., J. Rogowska, H. G. Jr. Pope, S. A. Gruber y D. A. Yurgelun Todd, "Spatial Working Memory in Heavy Cannabis Users: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study", *Psychopharmacology*, 176 (3-4): 239-247, 2004.
- Kandel, D. B., "Marijuana Users in Young Adulthood", *Archives of General Psychiatry*, 41 (2): 200-209, 1984.
- , *Stages and Pathways of Drug Involvement: Examining the Gateway Hypothesis*, Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
- , "Stages in Adolescent Involvement in Drug Use", *Science*, 190 (4217): 912-914, 1975.
- Kandel, D. B., y K. Chen, "Types of Marijuana Users by Longitudinal Course", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 61 (3): 367-378, 2000.
- Kandel, D. B., M. Davies, D. Karus y K. Yamaguchi, "The Consequences in Young Adulthood of Adolescent Drug Involvement. An Overview", *Archives of General Psychiatry*, 43 (8): 746-754, 1986.
- Kandel, D. B., K. Yamaguchi y K. Chen, "Stages of Progression in Drug Involvement from Adolescence to Adulthood: Further Evidence for the Gateway Theory", *Journal of Studies on Alcohol*, 53 (5): 447-457, 1992.

- Karschner, E. L., E. W. Schwilke, R. H. Lowe, W. D. Darwin, R. I. Herning, J. L. Cadet y M. A. Huestis, "Implications of Plasma Delta-9-Tetrahydrocannabinol, 11-Hydroxy-THC, and 11-nor-9-Carboxy-THC Concentrations in Chronic Cannabis Smokers", *Journal of Analytical Toxicology*, 33 (8): 469-477, 2009.
- Kaslow, R. A., W. C. Blackwelder, D. G. Ostrow, D. Yerg, J. Palenicek, A. H. Coulson y R. O. Valdiserri, "No Evidence for a Role of Alcohol or Other Psychoactive Drugs in Accelerating Immunodeficiency in HIV-1-Positive Individuals. A Report from the Multicenter AIDS Cohort Study", *Journal of the American Medical Association*, 261 (23): 3424-3429, 1989.
- Katona, I., B. Sperlagh y Z. Maglóczy, "GABAergic Interneurons Are the Target of Cannabinoid Actions in the Human Hippocampus", *Neuroscience*, 100 (4): 797-804, 2000.
- Keimpema, E., K. Mackie y T. Haykany, "Molecular Model of Cannabis Sensivity in Developing Neuronal Circuits", *Trends in Pharmacological Sciences*, 32 (9): 551-561, 2011.
- Kendler, K. S., K. C. Jacobson, C. A. Prescott y M. C. Neale, "Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Use and Abuse/Dependence of Cannabis, Cocaine, Hallucinogens, Sedatives, Stimulants, and Opiates in Male Twins", *American Journal of Psychiatry*, 160 (4): 687-695, 2003.
- Kendler, K. S., J. Myers y C. A. Prescott, "Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Symptoms of Cannabis, Cocaine, Alcohol, Caffeine, and Nicotine Dependence", *Archives of General Psychiatry*, 64 (11): 1313-1320, 2007.
- Kendler, K. S., C. A. Prescott, J. Myers y M. C. Neale, "The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Common Psychiatric and Substance Use Disorders in Men and Women", *Archives of General Psychiatry*, 60 (9): 929-937, 2003.
- Kern, J., F. Gunja, A. Cox, M. Rosenbaum, J. Appel y A. Verma, *Making Sense of Student Drug Testing*, Drug Policy Alliance, Nueva York, 2006.
- Keshavan, M. S., R. Tandon, N. N. Boutros y H. A. Nasrallah, "Schizophrenia, 'Just the Facts': What We know in 2008: Part 3: Neurobiology", *Schizophrenia Research*, 106 (2-3): 89-107, 2008.
- Kim, W., Q. Lao, Y. K. Shin, O. D. Carlson, E. K. Lee, M. Gorospe, R. N. Kulkarni y J. M. Egan, "Cannabinoids Induce Pancreatic β -Cell Death by Directly Inhibiting Insulin Receptor Activation", *Science Signaling*, 5 (216): ra23, 2012.
- Kirkham, T. C., C. M. Williams, F. Fezza y V. di Marzo, "Endocannabinoid Levels in Rat Limbic Forebrain and Hypothalamus in Relation to Fasting, Feeding and Satiation: Stimulation of Eating by 2-Arachidonoyl Glycerol", *British Journal of Pharmacology*, 136 (4): 550-557, 2002.
- Klag, S., F. O'Callaghan y P. Creed, "The Use of Legal Coercion in the Treatment of Substance Abusers: An Overview and Critical Analysis of Thirty Years of Research", *Substance Use and Misuse*, 40 (12): 1777-1795, 2005.
- Klein, T. W., H. Friedman y S. Specter, "Marijuana, Immunity and Infection", *Journal of Neuroimmunology*, 83 (1-2): 102-115, 1998.
- Klein, T. W., C. Newton y H. Friedman, "Inhibition of Natural Killer Cell Function by Marijuana Components", *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 20 (4): 321-332, 1987.
- Klein, T. W., C. Newton, K. Larsen, L. Lu, I. Perkins, L. Nong y H. Friedman, "The Cannabinoid System and Immune Modulation", *Journal of Leukocyte Biology*, 74 (4): 486-496, 2003.
- Klein, T. W., C. A. Newton, R. Widen y H. Friedman, "Delta-9-Tetrahydrocannabinol Injection Induces Cytokine-Mediated Mortality of Mice Infected with *Legionella Pneumophila*", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267 (2): 635-640, 1993.
- Klonoff-Cohen, H. S., L. Natarajan y R. V. Chen, "A Prospective Study of the Effects of Female and Male Marijuana Use on In Vitro Fertilization (IVF) and Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT) Outcomes", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194 (2): 369-376, 2006.
- Koff, W. C., "Marijuana and Sexual Activity", *Journal of Sex Research*, 10 (3): 194-204, 1974.
- Kogan, N. M., y R. Mechoulam, "Cannabinoids in Health and Disease", *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9 (4): 413-430, 2007.
- Kolodny, R. C., W. H. Masters, R. M. Kolodner y G. Toro, "Depression of Plasma Testosterone Levels After Chronic Intensive Marihuana", *New England Journal of Medicine*, 290 (16): 872-874, 1974.
- Konings, M., C. Henquet, H. D. Maharajh, G. Hutchinson y J. van Os, "Early Exposure to Cannabis and Risk for Psychosis in Young Adolescents in Trinidad", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118 (3): 209-213, 2008.
- Konings, M., N. Stefanis, R. Kuepper, R. de Graaf, M. ten Have, J. van Os, C. Bakoula y C. Henquet,

- “Replication in Two Independent Population-based Samples that Childhood Maltreatment and Cannabis Use Synergistically Impact on Psychosis Risk”, *Psychological Medicine*, 42 (1): 149-159, 2012.
- Korcha, R. A., C. J. Cherpitel, J. Witbrodt, G. Borges, S. Hejazi Bazargan, J. C. Bond, Y. Ye y G. Gmel, “Violence-Related Injury and Gender: the Role of Alcohol and Alcohol Combined with Illicit Drugs”, *Drug and Alcohol Review*, 33 (1): 43-50, 2014.
- Korver, N., D. H. Nieman, H. E. Becker, J. R. van de Fliert, P. H. Dingemans, L. De Haan, M. Spiering, N. Schmitz y D. H. Linszen, “Symptomatology and Neuropsychological Functioning in Cannabis Using Subjects at Ultra-high Risk for Developing Psychosis and Healthy Controls”, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44 (3): 230-236, 2010.
- Kosior, D. A., K. J. Filipiak, P. Stolarz y G. Opolski, “Paroxysmal Atrial Fibrillation Following Marijuana Intoxication: A Two-Case Report of Possible Association”, *International Journal of Cardiology*, 78 (2): 183-184, 2001.
- Kouri, E. M., y H. G. Pope Jr., “Abstinence Symptoms during Withdrawal from Chronic Marijuana Use”, *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8 (4): 483-492, 2000.
- Kreitzer, A. C., y W. G. Regehr, “Cerebellar Depolarization-induced Suppression of Inhibition is Mediated by Endogenous Cannabinoids”, *Journal of Neuroscience*, 21 (20), Rapid Communication 174, 2001.
- Krueger, R. F., y S. C. South, “Externalizing Disorders: Cluster 5 of the Proposed Meta-Structure for DSM-V and ICD-11”, *Psychological Medicine*, 39 (12): 2061-2070, 2009.
- Kuepper, R., J. van Os, R. Lieb, H. U. Wittchen, M. Höfler y C. Henquet, “Continued Cannabis Use and Risk of Incidence and Persistence of Psychotic Symptoms: 10 Year Follow-up Cohort Study”, *British Medical Journal*, 342: d738, 2011.
- Kung, H. C., J. L. Pearson y X. Liu, “Risk Factors for Male and Females Suicide Decedents Ages 15-64 in the United States: Results from the 1993 National Mortality Followback Survey”, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38 (8): 419-426, 2003.
- Kunos, G., S. Bátakai, L. Offertáler, F. Mo, J. Liu, J. Karcher y J. Harvey-White, “The Quest for a Vascular Endothelial Cannabinoid Receptor”, *Chemistry and Physics of Lipids*, 121 (1-2): 45-56, 2002.
- Kunos, G., y J. Tam, “The Case for Peripheral CB1 Receptor Blockade in the Treatment of Visceral Obesity and its Cardiometabolic Complication”, *British Journal of Pharmacology*, 163 (7): 1423-1431, 2011.
- Kupfer, D. J., T. Detre, J. Koral y P. Fajans, “A Comment on the ‘Amotivational Syndrome’ in Marijuana Smokers”, *American Journal of Psychiatry*, 130 (12): 1319-1322, 1973.
- Kurihara, R., Y. Tohyama, S. Matsusaka, H. Naruse, E. Kinoshita, T. Tsujioka, Y. Katsumata y H. Ymamura, “Effects of Peripheral Cannabinoid Receptor Ligands on Motility and Polarization in Neutrophil-like HL60 Cells and Human Neutrophils”, *Journal of Biological Chemistry*, 281 (18): 12908-12918, 2006.
- Kwiatkowska, M., L. A. Parker, P. Burton y R. Mechoulam, “A Comparative Analysis of the Potential of Cannabinoids and Ondansetron to Suppress Cisplatin-induced Emesis in the *Suncus murinus* (House Musk Shrew)”, *Psychopharmacology*, 174 (2): 254-259, 2004.
- “La dependencia de sustancias es tratable, sostiene un informe de expertos en neurociencias”, 18 de marzo de 2004, comunicado de prensa, disponible en who.int.
- Lacey, J. H., T. Kelly-Baker, D. Furr-Holden, R. Voas, C. Moore, K. Brainard, A. Scott Tippetts, E. Romano, P. Torres y A. Berning, 2007 *National Roadside Survey of Alcohol and Drug Use by Drivers: Methodology*, Pacific Institute for Research and Evaluation/ National Highway Traffic Safety Administration, Calverton/Washington, 2009.
- Lacson, J. C. A., J. D. Carroll, E. Tuazon, E. J. Castela, L. Bernstein y V. K. Cortessis, “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): 5374-5383, 2012.
- Lamers, C. T. J., y J. G. Ramaekers, “Visual Search and Urban Driving under the Influence of Marijuana and Alcohol”, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16 (5): 393-401, 2001.
- Lane, S. D., D. R. Cherek, O. V. Tcheremissine, L. M. Lieving y C. J. Pietras, “Acute Marijuana Effects on Human Risk Taking”, *Neuropsychopharmacology*, 30 (4): 800-809, 2005.
- Lane, S. D., D. R. Cherek, O. V. Tcheremissine, J. L. Steinberg y J. L. Sharon, “Response Perseveration

- and Adaptation in Heavy Marijuana-smoking Adolescent”, *Addictive Behaviors*, 32 (5): 977-990, 2007.
- Large, M., S. Sharma, M. T. Compton, T. Slade y O. Nielssen, “Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis: A Systematic Meta-analysis”, *Archives of General Psychiatry*, 68 (6): 555-561, 2011.
- Lau, R. J., D. G. Tubergen, M. Barr Jr., E. F. Domino, N. Benowitz y R. T. Jones, “Phytohemagglutinin-Induced Lymphocyte Transformation in Humans Receiving Delta-9-Tetrahydrocannabinol”, *Science*, 192 (4241): 805-807, 1976.
- Laumon, B., B. Gadegbeku, J. L. Martin, M. B. Biecheler y sam Group, “Cannabis Intoxication and Fatal Road Crashes in France: Population Based Case-Control Study”, *British American Journal*, 331 (7529): 1371, 2005.
- Lazzarin, N., H. Valensise, M. Bari, F. Ubaldi, N. Battista, A. Finazzi-Agrò y M. Maccarrone, “Fluctuations of Fatty Acid Amide Hydrolase and Anandamide Levels During the Human Ovulatory Cycle”, *Gynecological Endocrinology*, 18 (4): 212-218, 2004.
- Le Moal, M., y H. Simon, “Mesocorticolimbic Dopaminergic Network: Functional and Regulatory Roles”, *Physiology Review*, 71 (1): 155-234, 1991.
- Le Strat, Y., y B. Le Foll, “Obesity and Cannabis Use: Results from 2 Representative National Surveys”, *American Journal of Epidemiology*, 174 (8): 929-933, 2011.
- Lee, M., K. H. Yang y N. E. Kaminski, “Effects of Putative Cannabinoid Receptor Ligands, Anandamide and 2-Arachidonyl-Glycerol, on Immune Function in B6C3F1 Mouse Splenocytes”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 275 (2): 529-536, 1995.
- Leech, S. L., G. A. Richardson, L. Goldschmidt y N. L. Day, “Prenatal Substance Exposure: Effects on Attention and Impulsivity of 6-year-olds”, *Neurotoxicology and Teratology*, 21 (2): 109-118, 1999.
- Leeson, V. C., I. Harrison, M. A. Ron, T. R. Barnes y E. M. Joyce, “The Effect of Cannabis Use and Cognitive Reserve on Age at Onset and Psychosis Outcomes in First-Episode Schizophrenia”, *Schizophrenia Bulletin*, 38 (4): 873-880, 2012.
- Lenné, M. G., P. M. Dietze, T. J. Triggs, S. Walmsley, B. Murphy y J. R. Redman, “The Effects of Cannabis and Alcohol on Simulated Arterial Driving: Influences of Driving Experience and Task Demand”, *Accident Analysis and Prevention*, 42 (3): 859-866, 2010.
- Leung, L., “Cannabis and its Derivatives: Review of Medical Use”, *Journal of the American Board of Family Medicine*, 24 (4): 452-462, 2011.
- Levin, F. R., J. Mariani, D. J. Brooks, M. Pavlicova, E. V. Nunes, V. Agosti, A. Bisaga, M. A. Sullivan y K. M. Carpenter, “A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Trial of Venlafaxine-extended Release for Co-occurring Cannabis Dependence and Depressive Disorders”, *Addiction*, 108 (6): 1084-1094, 2013.
- Levine, A., Y. Huang, B. Drisaldi, E. A. Jr. Griffin, D. D. Pollak, S. Xu, D. Yin, C. Schaffran, D. B. Kandel y E. R. Kandel, “Molecular Mechanism for a Gateway Drug: Epigenetic Changes Initiated by Nicotine Prime Gene Expression by Cocaine”, *Science Translational Medicine*, 3 (107), 2011.
- Lewis, S. E., C. Rapino, M. di Tommaso, M. Pucci, N. Battista, R. Paro, L. Simon, D. Lutton y M. Maccarrone, “Differences in the Endocannabinoid System of Sperm from Fertile and Infertile Men”, *PLOS One*, 7 (10): e47704, 2012.
- Ley General de Salud*, México.
- Liang, C., M. D. McClean, C. Marsit, B. Christensen, E. Peters, H. H. Nelson y K. T. Kelsey, “A Population-based Case-control Study of Marijuana Use and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma”, *Cancer Prevention Research*, 2 (8): 759-768, 2009.
- Lichtman, A. H., y B. R. Martin, “Spinal and Supraspinal Components of Cannabinoid-Induced Antinociception”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 258 (2): 517-523, 1991.
- Liddle, H. A., C. L. Rowe, G. A. Dakof, C. E. Henderson y P. E. Greenbaum, “Multidimensional Family Therapy for Young Adolescent Substance Abuse: Twelve-Month Outcomes of a Randomized Controlled Trial”, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 77 (1): 12-25, 2009.
- Lim, S. S., T. Vos, A. D. Flaxman *et al.*, “A Comparative Risk Assessment of Burden of Disease and Injury Attributable to 67 Risk Factors and Risk Factor Clusters in 21 Regions, 1990-2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010”, *The Lancet*, 380 (9859): 2224-2260, 2012.
- Lindsay, A. C., R. A. Foale, O. Warren y J. A. Henry, “Cannabis as a Precipitant of Cardiovascular Emergencies”, *International Journal of Cardiology*, 104 (2): 230-232, 2005.

- Link, B., y J. Phelan, "On Stigma and its Public Health Implications: An International Conference", *Stigma and Global Health: Developing a Research Agenda*, stigmaconference.nih.gov, 2010.
- Litt, M. D., R. M. Kadden, E. Kabela Cormier y N. M. Petry, "Coping Skills Training and Contingency Management Treatments for Marijuana Dependence: Exploring Mechanisms of Behavior Change", *Addiction*, 103 (4): 638-648, 2008.
- Liu, J., L. Zhou, K. Xiong, G. Godlewski, B. Mukhopadhyay, J. Tam, S. Yin, P. Gao, X. Shan, J. Pickel, R. Bataller, J. O'Hare, T. Scherer, C. Buettner y G. Kunos, "Hepatic Cannabinoid Receptor-1 Mediates Diet-Induced Insulin Resistance Via Inhibition of Insulin Signaling and Clearance in Mice", *Gastroenterology*, 142 (5): 1218-1228, 2012.
- López Quintero, C., J. Pérez de los Cobos, D. S. Hasin, M. Okuda, S. Wang, B. Grant y C. Blanco, "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 and Alcohol Dependence*, 115 (1-2): 120-130, 2011.
- Lundqvist, T., *Cognitive Dysfunctions in Chronic Cannabis Users Observed During Treatment, an Integrative Approach*, Almqvist and Wiksell, Estocolmo, 1995.
- Lutge, E. E., A. Gray y N. Siegfried, "The Medical Use of Cannabis for Reducing Morbidity and Mortality in Patients with HIV/AIDS", *Cochrane Database Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2013.
- Lynam, D. R., R. Milich, R. Zimmerman, S. P. Novak, T. K. Logan, C. Martin, C. Leukefeld y R. Clayton, "Project DARE: No Effects at 10-Year Follow-Up", *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67 (4): 590-593, 1999.
- Lynch, M. E., y F. Campbell, "Cannabinoids for Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review of Randomized Trials", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72 (5): 735-744, 2011.
- Lynskey, M. T., C. Coffey, L. Degenhardt, J. B. Carlin y G. Patton, "A Longitudinal Study of the Effects of Adolescent Cannabis Use on High School Completion", *Addiction*, 98 (5): 685-692, 2003.
- Lynskey, M. T., A. C. Heath, K. K. Bucholz, W. S. Slutske, P. A. Madden, E. C. Nelson, D. J. Statham y N. G. Martin, "Escalation of Drug Use in Early-Onset Cannabis Users vs Co-twin Controls", *Journal of the American Medical Association*, 289 (4): 427-433, 2003.
- Mabit, J., y P. Tarapoto, "Marihuana: ¿ángel o demonio?", *Revista Takiwasil*, 3: 63-77, 1997.
- Maccarrone, M., "CB2 Receptors in Reproduction", *British Journal of Pharmacology*, 153 (2): 189-198, 2008.
- Maccarrone, M., B. Barboni, A. Paradisi, N. Bernabò, V. Gasperi, M. G. Pistilli, F. Fezza, P. Lucidi y M. Mattoli, "Characterization of the Endocannabinoid System in Boar Spermatozoa and Implications for Sperm Capacitation and Acrosome Reaction", *Journal of Cell Science*, 118 (19): 4393-4404, 2005.
- Maccarrone, M., T. Bisogno, H. Valensise, N. Lazzarin, F. Fezza, C. Manna, V. di Marzo y A. Finazzi-Agrò, "Low Fatty Acid Amide Hydrolase and High Anandamide Levels Are Associated with Failure to Achieve an Ongoing Pregnancy After IVF and Embryo Transfer", *Molecular Human Reproduction*, 8 (2): 188-195, 2002.
- Maccarrone, M., L. de Petrocellis, M. Bari, F. Fezza, S. Salvati, V. di Marzo y A. Finazzi-Agrò, "Lipopolysaccharide Downregulates Fatty Acid Amide Hydrolase Expression and Increases Anandamide Levels in Human Peripheral Lymphocytes", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 393 (2): 321-328, 2001.
- Maccarrone, M., H. Valensise, M. Bari, N. Lazzarin, C. Romanini y A. Finazzi-Agrò, "Progesterone Up-regulates Anandamide Hydrolase in Human Lymphocytes: Role of Cytokines and Implications for Fertility", *Journal of Immunology*, 166 (12): 7183-7189, 2001.
- Maccarrone, M., H. Valensise, M. Bari, N. Lazzarin, C. Romanini y A. Finazzi-Agrò, "Relation Between Decreased Anandamide Hydrolase Concentrations in Human Lymphocytes and Miscarriage", *The Lancet*, 355 (9212): 1326-1329, 2000.
- Macdonald, S., P. Erickson, S. Wells, A. Hathaway y B. Pakula, "Predicting Violence among Cocaine, Cannabis, and Alcohol Treatment Clients", *Addictive Behaviors*, 33 (1): 201-205, 2008.
- Macedo, M., *El rastafarismo y las referencias bíblicas de la marihuana*, macedo.nl, disponible en macedo.nl.
- Mackesy-Amity, M. E., M. Fendrich y P. J. Goldstein, "Sequence of Drug Use among Serious Drug Users: Typical vs Atypical Progression", *Drug and Alcohol Dependence*, 45 (3): 185-196, 1997.
- Macleod, J., R. Oakes, A. Copello, I. Crome, M. Egger, M. Hickman, T. Oppenkowski, H. Stokes-

- Lampard y G. Davey Smith, "Psychological and Social Sequelae of Cannabis and Other Illicit Drug Use by Young People: A Systematic Review of Longitudinal, General Population Studies", *The Lancet*, 363 (9421): 1579-1588, 2004.
- Mailleux, P., y J. J. Vanderhaeghen, "Distribution of Neuronal Cannabinoid Receptor in the Adult Rat Brain: A Comparative Receptor Binding Radioautography and In Situ Hybridization Histochemistry", *Neuroscience*, 48 (3): 655-668, 1992.
- Mani, S. K., A. Mitchell y B. W. O'Malley, "Progesterone Receptor and Dopamine Receptors are Required in Delta-9-Tetrahydrocannabinol Modulation of Sexual Receptivity in Female Rats", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 (3): 1249-1254, 2001.
- Marconi, M. E. (comp.), "La discriminación psico-social de pacientes toxicómanos portadores de VIH y enfermos de sida", ponencia en *Cursos de Formación en Toxicomanías para personal sanitario*, Unión Sindical Obrera y Plan Nacional sobre Drogas, Madrid, 1997.
- Marijuana 12 Step Workbook*, Marijuana Anonymous, marijuana-anonymous.org, 2008.
- Martin, W. J., P. O. Coffin, E. Attias, M. Balinsky, K. Tsou y J. M. Walker, "Anatomical Basis for Cannabinoid-Induced Antinociception as Revealed by Intracerebral Microinjections", *Brain Research*, 822 (1-2): 237-242, 1999.
- Martin, S. J., P. D. Grimwood y R. G. Morris, "Synaptic Plasticity and Memory: An Evaluation of the Hypothesis", *Annual Review of Neuroscience*, 23: 649-711, 2000.
- Martín del Campo, R., J. Villatoro, M. Mosqueda, F. Gaytán, M. A. López y P. García, *Encuesta del Estado de México sobre el consumo de alcohol, tabaco y drogas en estudiantes*, Instituto Mexiquense contra las Adicciones/ Instituto Nacional de Psiquiatría, Toluca, 2009.
- Martínez, M. A., *Política criminal del Estado mexicano sobre drogas y narcotráfico*, Porrúa, México, 2012.
- Martínez Cortés, F., *Médico de personas. Las ciencias humanas en la práctica médica*, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, 2010.
- Matias, I., M. P. Gonthier, P. Orlando, V. Martiadis, L. de Petrocellis, C. Cervino, S. Petrosino, L. Hoareau, F. Festy, R. Pasquali, R. Roche, M. Maj, U. Pagotto, P. Monteleone y V. di Marzo, "Regulation, Function, and Dysregulation of Endocannabinoids in Models of Adipose and Beta-pancreatic Cells and in Obesity and Hyperglycemia", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91 (8): 3171-3180, 2006.
- Matsuda, L. A., T. I. Bonner y S. J. Lolait, "Localization of Cannabinoid Receptor mRNA in Rat Brain", *Journal of Comparative Neurology*, 327 (4): 535-550, 1993.
- Matsuda, L. A., S. J. Lolait, M. J. Brownstein, A. C. Young y T. I. Bonner, "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned DNA", *Nature*, 346 (6284): 561-564, 1990.
- Mayet, A., S. Legleye, B. Falissard y N. Chau, "Cannabis Use Stages as Predictors of Subsequent Initiation with Other Illicit Drugs among French Adolescents: Use of a Multi-State Model", *Addictive Behaviors*, 37 (2): 160-166, 2012.
- McCaffrey, D. F., R. L. Pacula, B. Han y P. Ellickson, "Marijuana Use and High School Dropout: The Influence of Unobservable", *Health Economics*, 19 (11): 1281-1299, 2010.
- McCreadie, R. G., y Scottish Comorbidity Study Group, "Use of Drugs, Alcohol and Tobacco by People with Schizophrenia: Case-control Study", *British Journal of Psychiatry*, 181: 321-325, 2002.
- McDonald, J., L. Schleifer, J. B. Richards y H. de Wit, "Effects of THC on Behavioral Measures of Impulsivity in Humans", *Neuropsychopharmacology*, 28 (7): 1356-1365, 2003.
- McGee, R., S. Williams, R. Poulton y T. Moffitt, "A Longitudinal Study of Cannabis Use and Mental Health from Adolescence to Early Adulthood", *Addiction*, 95 (4): 491-503, 2000.
- McGrath, J., J. Welham, J. Scott, D. Varghese, L. Degenhardt, M. R. Hayatbakhs, R. Alati, G. M. Williams, W. Bor y J. M. Najman, "Association Between Cannabis Use and Psychosis-related Outcomes Using Sibling Pair Analysis in a Cohort of Young Adults", *Archives of General Psychiatry*, 67 (5): 440-447, 2010.
- McKeganey, N., *Random Drug Testing of Schoolchildren: A Shot in the Arm or a Shot in the Foot for Drug Prevention?*, Joseph Rowntree Foundation, Nueva York, 2005.
- McLaren, J., W. Swift, P. Dillon y S. Allsop, "Cannabis Potency and Contamination: A Review of the Literature", *Addiction*, 103 (7): 1100-1109, 2008.
- McPartland, J. M., M. Glass y R. G. Pertwee, "Meta-analysis of Cannabinoid Ligand Binding Affinity and

- Receptor Distribution: Interspecies Differences”, *British Journal of Pharmacology*, 152 (5): 583-93, 2007.
- McPartland, J. M., y E. B. Russo, “Cannabis and Cannabis Extracts: Greater than the Sum of their Parts?” *Journal of Cannabis Therapeutics*, 3 (4): 103-132, 2001.
- Mecha, M., A. S. Torrao, L. Mestre, F. J. Carrillo Salinas, R. Mechoulam y C. Guaza, “Cannabidiol Protects Oligodendrocyte Progenitor Cells from Inflammation-Induced Apoptosis by Attenuating Endoplasmic Reticulum Stress”, *Cell Death and Disease*, 3: e331, 2012.
- Mechoulam, R., y L. A. Parker, “The Endocannabinoid System and the Brain”, *Annual Review of Psychology*, 64: 21-47, 2013.
- Mechoulam, R., y Y. Shivo, “Hashish I. The Structure of Cannabidiol”, *Tetrahedron*, 19 (12): 2073-2078, 1963.
- Mediavilla, V., y S. Steinemann, “Essential Oil of *Cannabis sativa* L. Strains”, *Journal of the International Hemp Association*, 4 (2): 80-82, 1997.
- Medina, K. L., K. L. Hanson, A. D. Schweinsburg, M. Cohen Zion, B. J. Nagel y S. F. Tapert, “Neuropsychological Functioning in Adolescent Marijuana Users: Subtle Deficits Detectable After a Month of Abstinence”, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13 (5): 807-820, 2007.
- Medina-Mora, M. E., P. Cravioto, J. Villatoro, C. Fleiz, F. Galván Castillo y R. Tapia Conyer, “Consumo de drogas entre adolescentes: resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones 1998”, *Salud Pública Mexicana*, 45 (1):16-25, 2003.
- Mehmedic, Z., S. Chandra, D. Slade, H. Denham, S. Foster, A. S. Patel, S. A. Ross, I. A. Khan y M. A. ElSohly, “Potency Trends of Δ^9 -THC and other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008”, *Journal of Forensic Sciences*, 55 (5): 1209-1217, 2010.
- Mehra, R., B. A. Moore, K. Crothers, J. Tetrault y D. A. Fiellin, “The Association Between Marijuana Smoking and Lung Cancer: A Systematic Review”, *Archives of Internal Medicine*, 166 (13): 1359-1367, 2006.
- Meier, M. H., A. Caspi, A. Ambler, H. Harrington, R. Houts, R. S. E. Keefe, K. McDonald, A. Ward, R. Poulton y T. E. Moffitt, “Persistent Cannabis Users Show Neuropsychological Decline from Childhood to Midlife”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 (40): e2657-e2664, 2012.
- Mendelson, J. H., J. Ellingboe, J. C. Kuehnle y N. K. Mello, “Effects of Chronic Marijuana Use on Integrated Plasma Testosterone and Luteinizing Hormone Levels”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 207 (2): 611-617, 1978.
- Mendelson, J. H., J. Kuehnle, J. Ellingboe y T. F. Babor, “Plasma Testosterone Levels Before, During and After Chronic Marijuana Smoking”, *New England Journal of Medicine*, 291 (20): 1051-1055, 1974.
- Mendelson, J. H., y N. K. Mello, “Effects of Marijuana on Neuroendocrine Hormones in Human Males and Females”, *Nacional Institute on Drug Abuse Research Monographs*, 44: 97-114, 1984.
- Mendoza, M., “Colorado Springs Council Gets Earful on Pros, Cons of Retail Marijuana Sales”, *The Gazette*, Colorado Springs, 28 de junio de 2013.
- Ménétrey, A., M. Augsburger, B. Favrat, M. A. Pin, L. E. Rothuizen, M. Appenzeller, T. Buclin, P. Mangin y C. Giroud, “Assessment of Driving Capability Through the Use of Clinical and Psychomotor Tests in Relation to Blood Cannabinoids Levels Following Oral Administration of 20 mg. Dronabinol or of a Cannabis Decoction made with 20 or 60 mg. Delta-9-THC”, *Journal of Analytical Toxicology*, 29 (5): 327-338, 2005.
- Merritt, J. C., J. L. Olsen, J. R. Armstrong y S. M. McKinnon, “Topical Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Hypertensive Glaucomas”, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 33 (1): 40-41, 1981.
- Mitra, R., “The Utilization of Opiates in Pain Management: Use or Abuse”, *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49 (1): 93-96, 2013.
- Mittleman, M. A., R. A. Lewis, M. Maclure, J. B. Sherwood y J. E. Muller, “Triggering Myocardial Infarction by Marijuana”, *Circulation*, 103 (23): 2805-2809, 2001.
- Molina Molina, B., A. L. Carrión Ramírez y J. J. Gallego Díaz, *Cuaderno de orientación para asistentes sociales*, Junta de Andalucía/ Conserjería de Salud y Servicios Sociales/ Comisionado para la Droga, Sevilla, 1995.
- Monroy Álvarez, S., “Los gozos del arrabal: la permanencia de objetos rituales y las identidades

- marginales en el suroriente de Bogotá”, *Boletín de Antropología*, 18 (35): 73-91, 2010.
- Montgomery, C., A. L. Seddon, J. E. Fisk, P. N. Murphy y A. Jansari, “Cannabis-related Deficits in Real-world Memory”, *Human Psychopharmacology*, 27 (2): 217-25, 2012.
- Moore, B. A., E. M. Augustson, R. P. Moser y A. J. Budney, “Respiratory Effects of Marijuana and Tobacco Use in a U.S. Sample”, *Journal of General Internal Medicine*, 20 (1): 33-37, 2005.
- Moore, T. M., y G. L. Stuart, “A Review of the Literature on Marijuana and Interpersonal Violence”, *Aggression and Violent Behavior*, 10 (2): 171-192, 2005.
- Moore, T. H., S. Zammit, A. Lingford-Hughes, T. R. Barnes, P. B. Jones, M. Burke y G. Lewis, “Cannabis Use and Risk of Psychotic or Affective Mental Health Outcomes: A Systematic Review”, *The Lancet*, 370 (9584): 319-328, 2007.
- Moreno, K., *Legalizar la marihuana a qué precio*, Centros de Integración Juvenil, México, 2009.
- Morice, E., C. Denis, B. Giros y M. Nosten-Bertrand, “Evidence of Long-Term Expression of Behavioral Sensitization to Both Cocaine and Ethanol in Dopamine Transporter Knockout Mice”, *Psychopharmacology*, 208 (1): 57-66, 2010.
- Morral, A. R., D. F. McCaffrey y S. M. Paddock, “Reassessing the Marijuana Gateway Effect”, *Addiction*, 97 (12): 1493-1504, 2002.
- Morris, R. G., “Elements of a Neurobiological Theory of Hippocampal Function: the Role of Synaptic Plasticity, Synaptic Tagging and Schemas”, *European Journal of Neuroscience*, 23 (11): 2829-2846, 2006.
- Morrison, P. D., V. Zois, D. A. McKeown, T. D. Lee, D. W. Holt, J. F. Powell, S. Kapur y R. M. Murray, “The Acute Effects of Synthetic Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Psychosis, Mood and Cognitive Functioning”, *Psychological Medicine*, 39 (10): 1607-1616, 2009.
- Mueller, B. A., J. R. Daling, N. S. Weiss y D. E. Moore, “Recreational Drug Use and the Risk of Primary Infertility”, *Epidemiology*, 1 (3): 195-200, 1990.
- Mukamal, K. J., M. Maclure, J. E. Muller y M. A. Mittleman, “An Exploratory Prospective Study of Marijuana Use and Mortality Following Acute Myocardial Infarction”, *American Heart Journal*, 155 (3): 465-470, 2008.
- Muniyappa, R., S. Sable, R. Ouwerkerk, A. Mari, A. M. Gharib, M. Walter, A. Courville, G. Hall, K. Y. Chen, N. D. Volkow, G. Kunos, M. A. Huestis y M. C. Skarulis, “Metabolic Effects of Chronic Cannabis Smoking”, *Diabetes Care*, 36 (8): 2415-2422, 2013.
- Munro, S., K. L. Thomas y M. Abu Shaar, “Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids”, *Nature*, 365 (6441): 61-65, 1993.
- Murphy, L. L., J. Gher, R. W. Steger y A. Bartke, “Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Copulatory Behavior and Neuroendocrine Responses of Male Rats to Female Conspecifics”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 48 (4): 1011-1017, 1994.
- Murray, C. J., T. Vos, R. Lozano *et al.*, “Disability-Adjusted Life Years (DALYs) for 291 Diseases and Injuries in 21 Regions, 1990-2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010”, *The Lancet*, 380 (9859): 2197-2223, 2012.
- Musty, R. E., y L. Kaback, “Relationships Between Motivation and Depression in Chronic Marijuana Users”, *Life Sciences*, 56 (23-24): 2151-2158, 1995.
- Nace, E. P., F. Birkmayer, M. A. Sullivan, M. Galanter, J. A. Fromson, R. J. Frances, F. R. Levin, C. Lewis, R. T. Suchinsky, J. S. Tamerin y J. Westermeyer, “Socially Sanctioned Coercion Mechanisms for Addiction Treatment”, *American Journal on Addictions*, 16 (1): 15-23, 2007.
- Nahas, G. G., N. Suciú-Foca, J. P. Armand y A. Morishima, “Inhibition of Cellular Mediated Immunity in Marijuana Smokers”, *Science*, 183 (4123): 419-420, 1974.
- Nateras Domínguez, A., “Ciudadanías juveniles”, *Confabulario. Suplemento cultural, El Universal*, México, 18 de agosto de 2013, p. 17.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA), *Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide*, NIDA/ National Institutes of Health, 1999.
- National Survey on Drug Use and Health (NSDUH)*, SAMHSA/ NIH, nsduhweb.rti.org, 2011.
- Navarro Botella, J., *Factores de riesgo y protección de carácter social relacionados con el consumo de drogas*, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, 2000.
- Nestor, L., G. Roberts, H. Garavan y R. Hester, “Deficits in Learning and Memory: Parahippocampal Hyperactivity and Frontocortical Hypoactivity in Cannabis Users”, *Neuroimage*, 40 (3): 1328-1339, 2008.

- Neuman, E., *Enfoque criminológico. La legalización de las drogas: una visión latinoamericana*, 2001, disponible en lanzadera.com [Citado en 2014].
- Newell, G. R., P. W. Mansell, M. B. Wilson, H. K. Lynch, M. R. Spitz y E. M. Hersh, "Risk Factor Analysis among Men Referred for Possible Acquired Immune Deficiency Syndrome", *Preventive Medicine*, 14 (1): 81-91, 1985.
- Newton, C. A., P. J. Chou, I. Perkins y T. W. Klein, "CB1 and CB2 Cannabinoid Receptors Mediate Different Aspects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)-Induced T Helper Cell Shift Following Immune Activation by Legionella Pneumophila Infection", *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 4 (1): 92-102, 2009.
- Ng Cheong Ton, J. M., G. A. Gerhardt, M. Friedemann, A. M. Etgen, G. M. Rose, N. S. Sharpless y E. L. Gardner, "The Effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on Potassium-evoked Release of Dopamine in the Rat Caudate Nucleus: An In Vivo Electrochemical and In Vivo Microdialysis Study", *Brain Research*, 451 (1-2): 59-68, 1988.
- Niederhoffer, N., y B. Szabo, "Involvement of CB1 Cannabinoid Receptors in the EDHF-dependent Vasorelaxation in Rabbits", *British Journal of Pharmacology*, 126 (6): 1383-1386, 1999.
- Nong, L., C. Newton, Q. Cheng, H. Friedman, M. D. Roth y T. W. Klein, "Altered Cannabinoid Receptor mRNA Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Marijuana Smokers", *Journal of Neuroimmunology*, 127 (1-2):169-176, 2002.
- Norström, T., e I. Rossow, "Cannabis Use and Violence: Is There a Link?", *Scandinavian Journal of Public Health*, 42 (2): 358-363, 2014.
- Notcutt, W., M. Price, R. Miller, S. Newport, C. Phillips, S. Simmons y C. Sansom, "Initial Experiences with Medicinal Extracts of Cannabis for Chronic Pain: Results from 34 *N of 1* Studies", *Anaesthesia*, 59 (5): 440-452, 2004.
- Noyes, R., S. F. Brunk, D. A. Avery y A. C. Canter, "The Analgesic Properties of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Codeine", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 18 (1): 84-89, 1975.
- Núñez, L. A., y M. Gurpegui, "Cannabis-induced Psychosis: A Cross-sectional Comparison with Acute", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105 (3): 172-178, 2002.
- Nutt, D. J., L. A. King, L. D. Phillips e Independent Scientific Committee on Drugs, "Drug harms in the UK: A Multicriteria Decision Analysis", *The Lancet*, 376 (9752): 1558-1565, 2010.
- Nyhlen, A., M. Fridell, M. Bäckström, M. Hesse y P. Krantz, "Substance Abuse and Psychiatric Comorbidity as Predictors of Premature Mortality in Swedish Drug Abusers a Prospective Longitudinal Study 1970-2006", *Biomedical Center Psychiatry*, 11:122, 2011.
- NZ Drug Foundation, *No Longer the Healthy Option*, drugfoundation.org.nz, 2009.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *A Cannabis Reader: Global Issues and Local Experiences*, EMCDDA, Lisboa, 2008.
- , *Informe anual 2011: El problema de la drogodependencia en Europa*, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo, 2011.
- , *Informe europeo sobre drogas 2013: Tendencias y novedades*, EMCDDA, Luxemburgo, 2013.
- Office of National Drug Control Policy (ONDCP), *Marijuana: The Greatest Cause of Illegal Drug Abuse*, ONDCP-Executive Office of the United States, Washington, 2008.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), "Cuestionario para los informes anuales 2010 UNODC", en *2011 International Narcotics Control Strategy Report*, Bureau for International Narcotics and Law Enforcement Affairs-United States Department of State, Washington, 2011.
- , *Informe anual 2010*, United Nation Publications, Viena, 2011.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), *Informe mundial sobre las drogas 2012*, United Nations Publications, Viena, 2012.
- Ohlsson, A., J. E. Lindgren, A. Wahlen, S. Agurell, L. E. Hollister y H. K. Gillespie, "Plasma Delta-9-Tetrahydrocannabinol Concentrations and Clinical Effects after Oral and Intravenous Administration and Smoking", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 28 (3): 409-416, 1980.
- O'Leary, D. S., R. I. Block, J. A. Koeppe, S. K. Schultz, V. A. Magnotta, L. B. Ponto, G. L. Watkins y R. D. Hichwa, "Effects of Smoking Marijuana on Focal Attention and Brain Blood Flow", *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 22 (3): 135-148, 2007.
- Organización de los Estados Americanos (OEA), *El problema de las drogas*, OEA, Washington, 2013.
- , *Informe del uso de drogas en las Américas*, OEA, Washington, 2011.

- Organización de las Naciones Unidas, *Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes*, artículo 28.
- , *Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes*, artículo 36.
- Organización Mundial de la Salud (WHO), *International Clasification of Diseases*, WHO, Washington, 1992.
- Oropeza, V. C., K. Mackie y E. J. van Bockstaele, “Cannabinoid Receptors Are Localized to Noradrenergic Axon Terminals in the Rat Frontal Cortex”, *Brain Research*, 1127 (1): 36-44, 2007.
- O’Shea, M., M. E. Singh, I. S. McGregor y P. E. Mallet, “Chronic Cannabinoid Exposure Produces Lasting Memory Impairment and Increased Anxiety in Adolescent but not Adult Rats”, *Journal of Psychopharmacology*, 18 (4): 502-508, 2004.
- Oshri, A., F. A. Rogosch, M. Burnette y D. Cicchetti, “Developmental Pathways to Adolescent Cannabis Abuse and Dependence: Child Maltreatment, Emerging Personality, and Internalizing versus Externalizing Psychopathology”, *Psychology of Addictive Behavior*, 25 (4): 634-644, 2011.
- Osorio y Nieto, C. A., *Delitos contra la salud*, Porrúa, México, 2009.
- Ostrowsky, M. K., “Does Marijuana Use Lead to Aggression and Violent Behavior?”, *Journal of Drug Education*, 41 (4): 369-389, 2011.
- O’Sullivan, S. E., D. A. Kendall y M. D. Randall, “Characterization of the Vasorelaxant Properties of the Novel Endocannabinoid N-Arachidonoyl-Dopamine (NADA)”, *British Journal of Pharmacology*, 141 (5): 803-812, 2004.
- O’Sullivan, S. E., Y. Sun, A. J. Bennett, M. D. Randall y D. A. Kendall. “Time-dependent Vascular Actions of Cannabidiol in the Rat Aorta”, *European Journal of Pharmacology*, 612 (1-3): 61-68, 2009.
- Ouyang, Y., S. G. Hwang, S. H. Han y N. E. Kaminski, “Suppression of Interleukin-2 by the Putative Endogenous Cannabinoid 2-Arachidonoyl-Glycerol is Mediated Through Down-regulation of the Nuclear Factor of Activated T Cells”, *Molecular Pharmacology*, 53 (4): 676-683, 1998.
- Owen, K. P., M. E. Sutter y T. E. Albertson, “Marijuana: Respiratory Tract Effects”, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 46: 65-81, 2014.
- Pacek, L. R., S. S. Martins y R. M. Crum, “The Bidirectional Relationship Between Alcohol, Cannabis, Co-occurring Alcohol and Cannabis Use Disorders with Major Depressive Disorder: Results from a National Sample”, *Journal of Affective Disorders*, 148 (2-3): 188-195, 2013.
- Pacher, P., S. Bátkai y G. Kunos, “The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy”, *Pharmacological Review*, 58 (3): 389-462, 2006.
- Pacher, P., y R. Mechoulam, “Is Lipid Signaling through Cannabinoid 2 Receptors Part of a Protective System?”, *Progress in Lipid Research*, 50 (2): 193-211, 2011.
- Pacifici, R., P. Zuccaro, S. Pichini, P. N. Roset, S. Poudevida, M. Farré, J. Segura y R. de la Torre, “Modulation of the Immune System in Cannabis Users”, *Journal of the American Medical Association*, 289 (15): 1929-1931, 2003.
- Padula, C. B., A. D. Schweinsburg y S. F. Tapert, “Spatial Working Memory Performance and fMRI Activation Interaction in Abstinent Adolescent Marijuana Users”, *Psychology of Addictive Behaviors*, 21 (4): 478-487, 2007.
- Pagotto, U., G. Marsicano, D. Cota, B. Lutz y R. Pasquali, “The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance”, *Endocrine Reviews*, 27 (1): 73-100, 2006.
- Pagotto, U., G. Marsicano, F. Fezza, M. Theodoropoulou, Y. Grübler, J. Stalla, T. Arzberger, A. Milone, M. Losa, V. di Marzo, B. Lutz y G. K. Stalla, “Normal Human Pituitary Gland and Pituitary Adenomas Express Cannabinoid Receptor Type 1 and Synthesize Endogenous Cannabinoids: First Evidence for a Direct Role of Cannabinoids on Hormone Modulation at the Human Pituitary Level”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86 (6): 2687-2696, 2001.
- Paiva, L. M. de, “Psychoanalytical Studies on the Causes of Intoxication by Marijuana”, *International Journal of the Addictions*, 14 (5): 729-734, 1979.
- Pape, H., “Young People’s Overestimation of Peer Substance Use: An Exaggerated Phenomenon?”, *Addiction*, 107 (5): 878-884, 2012.
- Pardo, J. L., “Uruguayan Lawmakers Pass Bill Legalizing the Production and Sale of Marijuana”, *El País*, sección “Latin America”, Madrid, 1 de agosto de 2013.
- Paria, B. C., S. K. Das y S. K. Dey, “The Preimplantation Mouse Embryo is a Target for Cannabinoid Ligand-receptor Signaling”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 92 (21): 9460-9464, 1995.

- Paria, B. C., H. Wang y S. K. Dey, "Endocannabinoid Signaling in Synchronizing Embryo Development and Uterine Receptivity for Implantation", *Chemistry and Physics of Lipids*, 121 (1-2): 201-210, 2002.
- Park, B., J. M. McPartland y M. Glass, "Cannabis, Cannabinoids and Reproduction", *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70 (2): 189-197, 2004.
- Parker, L. A., E. M. Rock y C. L. Limebeer, "Regulation of Nausea and Vomiting by Cannabinoids", *British Journal of Pharmacology*, 163 (7): 1411-1422, 2011.
- Parolaro, D., P. Massi, T. Rubino y E. Monti, "Endocannabinoids in the Immune System and Cancer", *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66 (2-3): 319-332, 2002.
- Parolaro, D., D. Viganò y T. Rubino, "Endocannabinoids and Drug Dependence", *CNS and Neurological Disorders-Drug Targets*, 4 (6): 643-655, 2005.
- Patel, H. J., M. A. Birrell, N. Crispino, D. J. Hele, P. Venkatesan, P. J. Barnes, M. H. Yacoub y M. G. Belvisi, "Inhibition of Guinea-pig and Human Sensory Nerve Activity and the Cough Reflex in Guinea-pigs by Cannabinoid CB2 Receptor Activation", *British Journal of Pharmacology*, 140 (2): 261-268, 2003.
- Patel, S., C T. Roelke, D. J. Rademacher, W. E. Cullinan y C. J. Hillard, "Endocannabinoid Signaling Negatively Modulates Stress-induced Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis", *Endocrinology*, 145 (12): 5431-5438, 2004.
- Paton, S., R. Kessler y D. Kandel, "Depressive Mood and Adolescent Illicit Drug Use: A Longitudinal Analysis", *Journal of General Psychology*, 131 (2): 267-289, 1977.
- Patton, G. C., C. Coffey, J. B. Carlin, L. Degenhardt, M. Lynskey y W. Hall, "Cannabis Use and Mental Health in Young People: Cohort Study", *British Medical Journal*, 325 (7374): 1195-1198, 2002.
- Patton, G. C., C. Coffey, M. T. Lynskey, S. Reid, S. Hemphill, J. B. Carlin y W. Hall, "Trajectories of Adolescent Alcohol and Cannabis Use into Young Adulthood", *Addiction*, 102 (4): 607-615, 2007.
- Pawson, M., y B. C. Kelly, "Consumption and Community: The Subcultural Contexts of Disparate Marijuana Practices in Jam Band and Hip-Hop Scenes", *Deviant Behavior*, 35 (5): 347-363, 2014.
- Pearl, W., y Y. S. Choi, "Marijuana as a Cause of Myocardial Infarction", *International Journal of Cardiology*, 34 (3): 353, 1992.
- Pedersen, W., y T. Skardhamar, "Cannabis and Crime: Findings from a Longitudinal Study", *Addiction*, 105 (1): 109-118, 2010.
- Penner, E. A., H. Buettner y M. A. Mittleman, "The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among U. S. Adults", *American Journal of Medicine*, 126 (7): 583-589, 2013.
- Pérez Correa, C., y E. Azaola (coords.), *Resultados de la primera encuesta realizada a población interna en Centros Federales de Readaptación Social*, Centro de Investigación y Docencia Económicas, México, 2012.
- Pérez Madera, D., "Factores sociales que incrementan la vulnerabilidad de personas con patología dual", en J. Cabrera Forneiro (comp.), *Toxicomanías y esquizofrenia. Patología Dual*, 2000, pp. 38-40.
- Pertwee, R. G., A. C. Howlett, M. E. Abood, S. P. Alexander, V. di Marzo, M. R. Elphick, P. J. Greasley, H. S. Hansen, G. Kunos, K. Mackie, R. Mechoulam y R. A. Ross, "International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2", *Pharmacological Review*, 62 (4): 588-631, 2010.
- Petanjek, Z., M. Judaš, G. Šimic, M. R. Rasin, H. B. Uylings, P. Rakic y K. Ivica, "Extraordinary Neoteny of Synaptic Spines in the Human Prefrontal Cortex", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 108 (32): 13281-13286, 2011.
- Petersen, B. H., L. Lemberger, J. Graham y B. Dalton, "Alterations in the Cellular-Mediated Immune Responsiveness of Chronic Marijuana Smokers", *Psychopharmacology Communications*, 1 (1): 67-74, 1975.
- Petrie, J., F. Bunn y G. Byrne, "Parenting Programmes for Preventing Tobacco, Alcohol or Drugs Misuse in Children <18: A Systematic Review", *Health Education Research*, 22 (2): 177-191, 2007.
- Petro, D. J., "Marihuana as a Therapeutic Agent for Muscle Spasm or Spasticity", *Psychosomatics*, 21 (1): 81-85, 1980.
- Petronis, K. R., y J. C. Anthony, "An Epidemiologic Investigation of Marijuana –and Cocaine– Related Palpitations", *Drug and Alcohol Dependence*, 23 (3): 219-226, 1989.
- Pickel, V. M., J. Chan, C. S. Kearn y K. Mackie, "Targeting Dopamine D2 and Cannabinoid-1 (CB1)

- Receptors in Rat Nucleus Accumbens”, *Journal of Comparative Neurology*, 495 (3): 299-313, 2006.
- Piechatek, M., F. Indlekofer, M. Daamen, C. Glasmacher, R. Lieb, H. Pfister, O. Tucha, K. W. Lange, H. U. Wittchen y C. G. Schütz, “Is Moderate Substance Use Associated with Altered Executive Functioning in a Population-based Sample of Young Adults?”, *Human Psychopharmacology*, 24 (8): 650-665, 2009.
- Pinto, L., R. Capasso, G. di Carlo y A. A. Izzo, “Endocannabinoids and the Gut”, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66 (2-3): 333-341, 2002.
- Piomelli, D., “The Molecular Logic of Endocannabinoid Signalling”, *Nature Reviews Neuroscience*, 4 (11): 873-884, 2003.
- Pistis, M., S. Perra, G. Pillolla, M. Melis, A. L. Muntoni y G. L. Gessa, “Adolescent Exposure to Cannabinoids Induces Long-lasting Changes in the Response to Drugs of Abuse of Rat Midbrain Dopamine Neurons”, *Biological Psychiatry*, 56 (2): 86-94, 2004.
- Pita Fernández, S., M. T. Vila Alonso y J. Carpena Montero, “Determinación de factores de riesgo”, *Cuadernos de Atención Primaria*, 4 (2): 75-78, 1997.
- Pletcher, M. J., E. Vittinghoff, R. Kalhan, J. Richman, M. Safford, S. Sidney, F. Lin y S. Kertesz, “Association Between Marijuana Exposure and Pulmonary Function over 20 Years”, *Journal of the American Medical Association*, 307 (2): 173-181, 2012.
- Podolsky, S., C. G. Pattavina y M. A. Amaral, “Effect of Marijuana on the Glucose-Tolerance Test”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 191: 54-60, 1971.
- Pope, H. G. Jr., A. J. Gruber, J. I. Hudson, G. Cohane, M. A. Huestis y D. Yurgelun-Todd, “Early-onset Cannabis Use and Cognitive Deficits: What is the Nature of the Association?”, *Drug and Alcohol Dependence*, 69 (3): 303-310, 2003.
- Pope, H. G. Jr., A. J. Gruber, J. I. Hudson, M. A. Huestis y D. Yurgelun-Todd, “Cognitive Measures in Long-term Cannabis Users”, *Journal of Clinical Pharmacology*, 42 (11): 41-47, 2002.
- Pope, H. G. Jr., A. J. Gruber, J. I. Hudson, M. A. Huestis y D. Yurgelun-Todd, “Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users”, *Archives of General Psychiatry*, 58 (10): 909-915, 2001.
- Pope, H. G. Jr., y D. Yurgelun-Todd, “The Residual Cognitive Effects of Heavy Marijuana Use in College Students”, *Journal of the American Medical Association*, 257 (7): 521-527, 1996.
- Porcella, A., G. Marchese, M. A. Casu, A. Rocchitta, M. L. Lai, G. L. Gessa y L. Pani, “Evidence for Functional CB1 Cannabinoid Receptor Expressed in the Rat Thyroid”, *European Journal of Endocrinology*, 147 (2): 255-261, 2002.
- Posada Villa, J. A., E. Herazo y A. Campo Arias, “The Gateway to Illegal Substance Use in Colombia: Violations of the Gateway Rule”, *Revista de Salud Pública*, 11 (3): 406-413, 2009.
- Poulin, C., y L. Graham, “The Association Between Substance Use, Unplanned Sexual Intercourse and Other Sexual Behaviours among Adolescent Students”, *Addiction*, 96 (4): 607-621, 2001.
- Price, C., T. Hemmingsson, G. Lewis, S. Zammit y P. Allebeck, “Cannabis and Suicide: Longitudinal Study”, *British Journal of Psychiatry*, 195 (6): 492-497, 2009.
- Primera Encuesta de Usuarios de Drogas Ilegales en la Ciudad de México, CUPIDH, México, 2012.
- Proal, A. C., J. Fleming, J. A. Galvez-Buccollini y L. E. Delisi, “A Controlled Family Study of Cannabis Users with and without Psychosis”, *Schizophrenia Research*, 152 (1): 283-288, 2014.
- Pross, S. H., Y. Nakano, R. Widen, S. McHugh, C. A. Newton, T. W. Klein y H. Friedman, “Differing Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) on Murine Spleen Cell Populations Dependent Upon Stimulators”, *International Journal of Immunopharmacology*, 14 (6): 1019-1027, 1992.
- Quimby, M. W., “Botany of *Cannabis sativa*”, *Archivos de Investigación Médica*, 5 (1): 127-134, 1974.
- Quinn, H. R., I. Matsumoto, P. D. Callaghan, L. E. Long, J. C. Arnold, N. Gunasekaran, M. R. Thompson, B. Dawson, P. E. Mallet, M. A. Kashem, H. Matsuda-Matsumoto, T. Iwazaki y I. S. McGregor, “Adolescent Rats Find Repeated Delta-9-THC Less Aversive than Adult Rats but Display Greater Residual Cognitive Deficits and Changes in Hippocampal Protein Expression Following Exposure”, *Neuropsychopharmacology*, 33 (5): 1113-1126, 2008.
- Rachelefsky, G. S., G. Opelz, M. R. Mickey, P. Lessin, M. Kiuchi, M. J. Silverstein y E. R. Stiehm, “Intact Humoral and Cell-Mediated Immunity in Chronic Marijuana Smoking”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 58 (4): 483-490, 1976.
- Rademacher, D. J., S. Patel, F. A. Hopp, C. Dean, C. J. Hillard y J. L. Seagard, “Microinjection of a Cannabinoid Receptor Antagonist into the NTS Increases Baroreflex Duration in Dogs”, *Heart and*

- Circulatory Physiology*, 284 (5): H1570- H1576, 2003.
- Raft, D., J. Gregg, J. Ghia y L. Harris, "Effects of Intravenous Tetrahydrocannabinol on Experimental and Surgical Pain: Psychological Correlates of the Analgesic Response", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 21 (1): 26-33, 1977.
- Raine, J. M., D. R. Wing y W. D. Paton, "The Effects of Delta-1-Tetrahydrocannabinol on Mammary Gland Growth, Enzyme Activity and Plasma Prolactin Levels in the Mouse", *European Journal of Pharmacology*, 51 (1): 11-17, 1978.
- Rajavashisth, T. B., M. Shaheen, K. C. Norris, D. Pan, S. K. Sinha, J. Ortega y T. C. Friedman, "Decreased Prevalence of Diabetes in Marijuana Users: Cross-Sectional Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III", *British Medical Journal*, 2 (1): e000494, 2012.
- Rajji, T. K., Z. Ismail y B. H. Mulsant, "Age at Onset and Cognition in Schizophrenia: Meta-analysis", *British Journal of Psychiatry*, 195 (4): 286-293, 2009.
- Ramaekers, J. G., G. Berghaus, M. van Laar, O. H. Drummerd, "Dose Related Risk of Motor Vehicle Crashes after Cannabis Use", *Drug and Alcohol Dependence*, 73 (2): 109-119, 2004.
- Ramaekers, J. G., G. Kauert, E. L y Theunissen, S. W. Toennes y M. R. Moeller, "Neurocognitive Performance During Acute THC Intoxication in Heavy and Occasional Cannabis Users", *Journal of Psychopharmacology*, 23 (3): 266-277, 2009.
- Ramaekers, J. G., M. R. Moeller, P. van Ruitenbeek, E. L. Theunissen, E. Schneider y G. Kauert, "Cognition and Motor Control as a Function of 9-THC Concentration in Serum and Oral Fluid: Limits of Impairment", *Drug and Alcohol Dependence*, 85 (2): 114-122, 2006.
- Ramaekers, J. G., H. W. Robbe y J. F. O'Hanlon, "Marijuana, Alcohol and Actual Driving Performance", *Human Psychopharmacology*, 15 (7): 551-558, 2000.
- Ramesh, D., J. E. Schlosburg, J. M. Wiebelhaus y A. H. Lichtman, "Marijuana Dependence: Not Just Smoke and Mirrors", *Institute for Laboratory Animal Research Journal*, 52 (3): 295-308, 2011.
- Ramírez, A. R. L., "La droga, el contexto y el Estado. Jóvenes de estratos sociales medios y altos y su consumo recreativo en tres municipios de El Salvador", *Policía y Seguridad Pública*, 2 (3): 145-208, 2013.
- Ramírez, S. H., J. Haskó, A. Skuba, S. Fan, H. Dykstra, R. McCormick, N. Reichenbach, I. Krizbai, A. Mahadevan, M. Zhang, R. Tuma, Y. J. Son y Y. Persidsky, "Activation of Cannabinoid Receptor 2 Attenuates Leukocyte-endothelial Cell Interactions and Blood-brain Barrier Dysfunction Under Inflammatory Conditions", *Journal of Neuroscience*, 32 (12): 4004-4016, 2012.
- Regier, D. A., M. E. Farmer, D. S. Rae, B. Z. Locke, S. J. Keith, L. L. Judd y F. K. Goodwin, "Comorbidity of Mental Disorders with Alcohol and other Drug Abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (eca) Study", *Journal of the American Medical Association*, 264 (19): 2511-2518, 1990.
- Reingle, J. M., S. A. Staras, W. G. Jennings, J. Branchini y M. M. Maldonado Molina, "The Relationship Between Marijuana Use and Intimate Partner Violence in a Nationally Representative, Longitudinal Sample", *Journal of Interpersonal Violence*, 27 (8): 1562-1578, 2012.
- Rey, J. M., M. G. Sawyer, B. Raphael, G. C. Patton y M. Lynskey, "Mental Health of Teenagers Who Use Cannabis Results of an Australian Survey", *British Journal of Psychiatry*, 180: 216-221, 2002.
- Richardson, G. A., N. L. Day y P. M. Taylor, "The Effect of Prenatal Alcohol, Marijuana, and Tobacco Exposure on Neonatal Behavior", *Infant Behavior and Development*, 12 (2): 199-209, 1989.
- Richardson, J. D., S. Kilo y K. M. Hargreaves, "Cannabinoids Reduce Hyperalgesia and Inflammation via Interaction with Peripheral CB1 Receptors", *Pain*, 75 (1): 111-119, 1998.
- Rickert, W. S., J. C. Robinson y B. Rogers, "A Comparison of Tar, Carbon Monoxide and pH Levels in Smoke from Marihuana and Tobacco Cigarettes", *Canadian Journal of Public Health*, 73 (6): 386-391, 1982.
- Rigter, H., I. Pelc, P. Tossmann, O. Phan, E. Grichting, V. Hendriks y C. Rowe, "INCANT: A Transnational Randomized Trial of Multidimensional Family Therapy versus Treatment as Usual for Adolescents with Cannabis Use Disorder", *Biomedical Central Psychiatry*, 10 (28), 2010.
- Robbe, H. W. J., y J. F. O'Hanlon, *Marijuana, Alcohol and Actual Driving Performance*, National Highway Traffic Safety Administration, Washington, 1999.
- Robison, L. L., J. D. Buckley, A. E. Daigle, R. Wells, D. Benjamin, D. C. Arthur y G. D. Hammond, "Maternal Drug Use and Risk of Childhood Nonlymphoblastic Leukemia among Offspring. An Epidemiologic Investigation Implicating Marijuana (a Report from the Childrens Cancer Study

- Group)", *Cancer*, 63 (10): 1904-1911, 1989.
- Roby, T. J., G. Hubbard y G. E. Swan, "Cytomorphologic Features of Sputum Samples from Marijuana Smokers", *Diagnostic Cytopathology*, 7 (3): 229-234, 1991.
- ROD, "Blunt – Hip Hop LifeStyle", doggshipop, 24 de febrero de 2009, disponible en doggshipop.com.
- Rodondi, N., M. J. Pletcher, K. Liu, S. B. Hulley, S. Sidney y Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study, "Marijuana Use, Diet, Body Mass Index, and Cardiovascular Risk Factors (From the CARDIA Study)", *American Journal of Cardiology*, 98 (4): 478-484, 2006.
- Rodríguez, R., "Los productos de *Cannabis sativa*. Situación actual y perspectivas en medicina", *Revista de Salud Mental*, 35: 247-256, 2012.
- , "Prescripción basada en la evidencia y la presencia de los productos milagro", conferencia presentada en el simposio 'Los retos de la salud en México', UNAM, México, 18-21 de febrero de 2011.
- Rodríguez Cabrero, G., "Drogo dependencia y exclusión social desde la reflexión sociológica", en *Las drogo dependencias. Perspectivas sociológicas actuales*, Ilustre Colegio Nacional de Doctores y Licenciados en Ciencias Políticas y Sociología, Madrid, 1993, pp. 81-93.
- Rodríguez Carranza, S. I., "Comentario a 'El impacto de la marihuana en la glucosa, insulina y resistencia a la insulina en adultos de EUA'", Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, endocrinologia.org.mx, 2013.
- Rodríguez Carranza, R., "Los productos de *Cannabis sativa*: situación actual y perspectivas en medicina", *Salud Mental*, 35 (3): 247-256, 2012.
- Rodríguez de Fonseca, F., I. Del Arco, J. L. Martín Calderón, M. A. Gorriti y M. Navarro, "Role of the Endogenous Cannabinoid System in the Regulation of Motor Activity", *Neurobiology Disease*, 5 (6): 483-501, 1998.
- Rodríguez de Fonseca, F., J. A. Ramos, A. Bonnin y J. J. Fernández Ruiz, "Presence of Cannabinoid Binding Sites in the Brain from Early Postnatal Ages", *Neuroreport*, 4 (2): 135-138, 1993.
- Rogers, R. D., J. Wakeley, P. J. Robson, Z. Bhagwagar y P. Makela, "The Effects of Low Doses of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Reinforcement Processing in the Risky Decision-making of Young Healthy Adults", *Neuropsychopharmacology*, 32 (2): 417-428, 2007.
- Rogoscha, F. A., A. Oshria y D. Cicchetti, "From Child Maltreatment to Adolescent Cannabis Abuse and Dependence: A Developmental Cascade Model", *Development and Psychopathology*, 22 (4): 883-897, 2010.
- Romani, O., *Las drogas. Sueños y razones*, Ariel, Barcelona, 1999.
- Romani, O., y M. Sepúlveda, "Estilos juveniles, contracultura y política", *Polis. Revista Académica de la Universidad Bolivariana*, Santiago, 2005, disponible en polis.revues.org.
- Romero García, F. (dir.), *Diario de los Debates del Congreso Constituyente*, tomo II, núm. 63, Imprenta de la Cámara de Diputados, México, 1922, p. 469 (50ª sesión ordinaria, 19 de enero de 1917).
- Roncero, C., y M. Casas, "Consumo de cannabis y psicopatología", en J. A. Ramos Atance, *Aspectos psiquiátricos del consumo de cannabis*, Sociedad Española de Investigación en Cannabinoides/Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2007, pp. 65-77, disponible en madrid.org.
- Ronen, A., P. Gershon, H. Drobiner, A. Rabinovich, R. Bar-Hamburger, R. Mechoulam, Y. Cassuto y D. Shinar, "Effects of THC on Driving Performance, Physiological State and Subjective Feelings Relative to Alcohol", *Accident Analysis and Prevention*, 40 (3): 926-934, 2008.
- Room, R., y P. Reuter, "How Well Do International Drug Conventions Protect Public Health?", *The Lancet*, 379 (9810): 84-91, 2012.
- Rosenblatt, K. A., J. R. Daling, C. Chen, K. J. Sherman y S. M. Schwartz, "Marijuana Use and Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma", *Cancer Research*, 64 (11): 4049-4054, 2004.
- Rosenkrantz, H., R. W. Fleishman y R. J. Grant, "Toxicity of Short-Term Administration of Cannabinoids to Rhesus Monkeys", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 58 (1): 118-131, 1981.
- Rosenthal, E., *Marihuana en interior. El sencillo arte del cultivo*, trad. de Alfonso de la Figuera, Castellarte, Castellar de la Frontera, 2002.
- Rossato, M., F. Ion Popa, M. Ferigo, G. Clari y C. Foresta, "Human Sperm Express Cannabinoid Receptor CB1, the Activation of Which Inhibits Motility, Acrosome Reaction, and Mitochondrial

- Function”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 (2): 984-991, 2005.
- Roth, M. D., G. C. Baldwin y D. P. Tashkin, “Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Human Immune Function and Host Defense”, *Chemistry and Physics of Lipids*, 121 (1-2): 229-239, 2002.
- Rottanburg, D., A. H. Robins, O. Ben-Arie, A. Teggin y R. Elk, “Cannabis-associated Psychosis with Hypomanic Features”, *The Lancet*, 2 (8312): 1364-1366, 1982.
- Rubia, K., A. B. Smith, J. Woolley, C. Nosarti, I. Heyman, E. Taylor, y M. Brammer, “Progressive Increase of Frontostriatal Brain Activation from Childhood to Adulthood During Event-related Tasks of Cognitive Control”, *Human Brain Mapping*, 27 (12): 973-993, 2006.
- Rushworth, M. F., M. P. Noonan, E. D. Boorman, M. E. Walton y T. E. Behrens, “Frontal Cortex and Reward-guided Learning and Decision-making”, *Neuron*, 70 (6): 1054-1069, 2011.
- Russo, E. B., “History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet”, *Chemistry and Biodiversity*, 4 (8): 1614-1648, 2007.
- , “Taming THC: Potential Cannabis Synergy and Phytocannabinoidterpenoid Entourage Effects”, *British Journal of Pharmacology*, 163 (7): 1344-1364, 2011.
- Russo, R., F. Cavaliere, C. Watanabe, C. Nucci, G. Bagetta, M. T. Corasaniti, S. Sakurada y L. A. Morrone, “17 β -Estradiol Prevents Retinal Ganglion Cell Loss Induced by Acute Rise of Intraocular Pressure in Rat”, *Progress in Brain Research*, 173: 583-590, 2008.
- Saito, V. M., R. M. Rezende y A. L. Teixeira, “Cannabinoid Modulation of Neuroinflammatory Disorders”, *Current Neuropharmacology*, 10 (2): 159-166, 2012.
- Sandberg, S., “Cannabis Culture: A Stable Subculture in a Changing World”, *Criminology and Criminal Justice*, 13 (1): 63-79, 2013.
- Sandyk, R., y G. Awerbuch, “Marijuana and Tourette’s Syndrome”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 8 (6): 444-445, 1988.
- Sañudo Peña, M. C., K. Tsou y J. M. Walker, “Motor Actions of Cannabinoids in the Basal Ganglia Output Nuclei”, *Life Sciences*, 65 (6-7): 703-713, 1999.
- Sarafian, T. A., J. A. Marques, H. Shau, D. Tashkin y M. D. Roth, “Oxidative Stress Produced by Marijuana Smoke. An Adverse Effect Enhanced by Cannabinoids”, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 20 (6): 1286-1293, 1999.
- Sarafian, T., C. Montes, A. Harui, S. R. Beedanagari, S. Kiertscher, R. Stripecke, D. Hossepian, C. Kitchen, R. Kern, J. Belperio y M. D. Roth, “Clarifying CB2 Receptor-dependent and Independent Effects of THC on Human Lung Epithelial Cells”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 231 (3): 282-290, 2008.
- Sartor, C. E., A. Agrawal, M. T. Lynskey, A. E. Duncan, J. D. Grant, E. C. Nelson, P. A. Madden, A. C. Heath y K. K. Bucholz, “Cannabis or Alcohol First? Differences by Ethnicity and in Risk for Rapid Progression to Cannabis-related Problems in Women”, *Psychological Medicine*, 43 (4): 813-823, 2013.
- Sasco, A. J., R. M. Merrill, I. Dari, V. Benhaïm-Luzon, F. Carriot, C. I. Cann y M. Bartal, “A Case-Control Study of Lung Cancer in Casablanca, Morocco”, *Cancer Causes Control*, 13 (7): 609-616, 2002.
- Saucier, R., D. Wolfe, K. Kingsbury y P. Silva (comps.), *Treated with Cruelty*, Open Society Foundation, 2011.
- Schatz, A. R., W. S. Koh y N. E. Kaminski, “Delta-9-Tetrahydrocannabinol Selectively Inhibits T-Cell Dependent Humoral Immune Responses Through Direct Inhibition of Accessory T-Cell Function”, *Immunopharmacology*, 26 (2): 129-137, 1993.
- Schatz, A. R., M. Lee, R. B. Condie, J. T. Pulaski y N. E. Kaminski, “Cannabinoid Receptors CB1 and CB2: A Characterization of Expression and Adenylate Cyclase Modulation within the Immune System”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 142 (2): 278-287, 1997.
- Scherer, T., y C. Buettner, “The Dysregulation of the Endocannabinoid System in Diabetes: A Tricky Problem”, *Journal of Molecular Medicine*, 87 (7): 663-668, 2009.
- Schlauch, R. C., A. Levitt, C. M. Connell y J. S. Kaufman, “The Moderating Effect of Family Involvement on Substance Use Risk Factors in Adolescents with Severe Emotional and Behavioral Challenges”, *Addictive Behaviors*, 38 (7): 2333-2342, 2013.
- Schlicker, E., y M. Kathmann, “Modulation of Transmitter Release via Presynaptic Cannabinoid Receptors”, *Trends in Pharmacological Sciences*, 22 (11): 565-572, 2001.
- Schneider, M., “Puberty as a Highly Vulnerable Developmental Period for the Consequences of Cannabis Exposure”, *Addiction Biology*, 13 (2): 253-263, 2008.

- Schneider, M., E. Drews y M. Koch, "Behavioral Effects in Adult Rats of Chronic Prepubertal Treatment with the Cannabinoid Receptor Agonist WIN 55, 212-2", *Behavioral Pharmacology*, 16 (5-6): 447-454, 2005.
- Schneider, M., y M. Koch, "Chronic Pubertal, but not Adult Chronic Cannabinoid Treatment Impairs Sensorimotor Gating, Recognition Memory, and the Performance in a Progressive Ratio Task in Adult Rats", *Neuropsychopharmacology*, 28 (10): 1760-1769, 2003.
- , "The Cannabinoid Agonist WIN 55, 212-2 Reduces Sensorimotor Gating and Recognition Memory in Rats", *Behavioral Pharmacology*, 13 (1): 29-37, 2002.
- Schneider, M., E. Schömig y F. M. Leweke, "Acute and Chronic Cannabinoid Treatment Differentially Affects Recognition Memory and Social Behavior in Pubertal and Adult Rats", *Addiction Biology*, 13 (3-4): 345-357, 2008.
- Schnelle, M., F. Grotenhermen, M. Reif y R. W. Gorter, "Results of a Standardized Survey on the Medical Use of Cannabis Products in the German-speaking Area", *Forschende Komplementärmedizin*, 6 (3): 28-36, 1999.
- Schreiner, A. M., y M. E. Dunn, "Residual Effects of Cannabis Use on Neurocognitive Performance after Prolonged Abstinence: A Meta-analysis", *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20 (5): 420-429, 2012.
- Schuel, H., L. J. Burkman, J. Lippes, K. Crickard, E. Forester, D. Piomelli y A. Giuffrida, "N-Acylethanolamines in Human Reproductive Fluids", *Chemistry and Physics of Lipids*, 121(1-2): 211-227, 2002.
- Schwartz, R. H., G. F. Hayden y M. Riddile, "Laboratory Detection of Marijuana Use: Experience with a Photometric Immunoassay to Measure Urinary Cannabinoids", *American Journal of Diseases of Children*, 139 (11): 1093-1096, 1985.
- Schwarz, H., F. J. Blanco y M. Lotz, "Anandamide, an Endogenous Cannabinoid Receptor Agonist Inhibits Lymphocyte Proliferation and Induces Apoptosis", *Journal of Neuroimmunology*, 55 (1): 107-115, 1994.
- Schweinsburg, A. D., B. J. Nagel, B. C. Schweinsburg, A. Park, R. J. Theilmann y S. F. Tapert, "Abstinent Adolescent Marijuana Users Show Altered fMRI Response During Spatial Working Memory", *Psychiatry Research*, 163 (1): 40-51, 2008.
- Scorticati, C., C. Mohn, A. de Laurentiis, P. Vissio, J. Fernández Solari, A. Seilicovich, S. M. McCann y V. Rettori, "The Effect of Anandamide on Prolactin Secretion is Modulated by Estrogen", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 100 (4): 2134-2139, 2003.
- Secretaría de Salud (SSA), *Encuesta nacional de adicciones 1998*, SSA, México, 1999.
- , *Encuesta nacional de adicciones 2008*, SSA/ Instituto Nacional de Salud Pública/ Instituto Nacional de Psiquiatría, Mexico, 2009.
- Segal, M., "Dendritic Spines and Long-term Plasticity", *Natural Reviews of Neuroscience*, 6 (4): 277-84, 2005.
- Senna, M. C., M. Augsburg, B. Aebi, T. A. Briellmann, N. Donze, J. L. Dubugnon, P. X. Iten, C. Staub, W. Sturm y K. Sutter, "First Nationwide Study on Driving Under the Influence of Drugs in Switzerland", *Forensic Science International*, 198 (1-3): 11-16, 2010.
- Sevy, S., G. S. Smith, Y. Ma, V. Dhawan, T. Chaly, P. B. Kingsley, S. Kumra, S. Abedelmessih y D. Eidemberg, "Cerebral Glucose Metabolism and D2/D3 Receptor Availability in Young Adults with Cannabis Dependence Measured with Positron Emission Tomography", *Psychopharmacology*, 197 (4): 549-556, 2008.
- Shafa, R., "COMT-Inhibitors May Be a Promising Tool in Treatment of Marijuana Addiction Trials", *American Journal on Addictions*, 18: 322, 2009.
- Sharpe, P., y G. Smith, "Cannabis: Time for Scientific Evaluation of this Ancient Remedy?", *Anesthesia and Analgesia*, 90 (2): 237-240, 2000.
- Sheng, W. S., S. Hu, X. Min, G. A. Cabral, J. R. Lokensgard y P. K. Peterson, "Synthetic Cannabinoid WIN55, 212-2 Inhibits Generation of Inflammatory Mediators by IL-1beta-stimulated Human Astrocytes", *Glia*, 49 (2): 211-219, 2005.
- Sherrill, D. L., M. Krzyzanowski, J. W. Bloom y M. D. Lebowitz, "Respiratory Effects of Non-Tobacco Cigarettes: A Longitudinal Study in General Population", *International Journal of Epidemiology*, 20 (1): 132-137, 1991.
- Sherwood Brown, E., T. Suppes, B. Adinoff y N. Rajan Thomas, "Drug Abuse and Bipolar Disorder:

- Comorbidity or Misdiagnosis?”, *Journal of Affective Disorders*, 65 (2): 105-115, 2001.
- Sidney, S., “Cardiovascular Consequences of Marijuana Use”, *Journal of Clinical Pharmacology*, 42 (11): 64-70, 2002.
- Sidney, S., C. P. J. Quesenberry, G. D. Friedman e I. S. Tekawa, “Marijuana Use and Cancer Incidence (California, United States)”, *Cancer Causes and Control*, 8 (5): 722-728, 1997.
- Sieradzan, K. A., S. H. Fox, M. Hill, J. P. Dick, A. R. Crossman y J. M. Brotchie, “Cannabinoids Reduce Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson’s Disease: A Pilot Study”, *Neurology*, 57 (11): 2108-2111, 2001.
- Simiand, J., M. Keane, P. E. Keane y P. Soubrié, “SR 141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmoset”, *Behavioral Pharmacology*, 9 (2): 179-181, 1998.
- Singh, N. N., Y. Pan, S. Muengtaweepansa, T. J. Geller y S. Cruz Flores, “Cannabis-related Stroke: Case Series and Review of Literature”, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 21 (7): 555-560, 2012.
- Singhm, G. K., “Atrial Fibrillation Associated with Marijuana Use”, *Pediatric Cardiology*, 21 (3): 284, 2000.
- Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (Sisvea), *Informe 2011*, Dirección General de Epidemiología-Secretaría de Salud, México, 2013.
- Situación legal de la marihuana en el derecho comparado*, Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, agosto de 2012.
- Skrabek, R. Q., L. Galimova, K. Ethans y D. Perry, “Nabilone for the Treatment of Pain in Fibromyalgia”, *Journal of Pain*, 9 (2): 164-167, 2008.
- Slater, M. D., K. J. Kelly, R. W. Edwards, P. J. Thurman, B. A. Plested, T. J. Keefe, F. R. Lawrence y K. L. Henry, “Combining In-school and Community-based Media Efforts: Reducing Marijuana and Alcohol Uptake among Younger Adolescents”, *Health Education Research*, 21 (1): 157-167, 2006.
- Slater, M. E., A. M. Linabery, C. K. Blair, L. G. Spector, N. A. Heerema, L. L. Robison y J. A. Ross, “Maternal Prenatal Cigarette, Alcohol and Illicit Drug Use and Risk of Infant Leukaemia: A Report from the Children’s Oncology Group”, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 25 (6): 559-565, 2011.
- Smith, A. M., P. A. Fried, M. J. Hogan e I. Cameron, “Effects of Prenatal Marijuana on Response Inhibition: An fMRI Study of Young Adults”, *Neurotoxicology and Teratology*, 26 (4): 533-542, 2004.
- Smith, A. M., P. A. Fried, M. J. Hogan, I. Cameron y C. A. Longo, “Effects of Prenatal Marijuana on Visuospatial Working Memory: An fMRI Study in Young Adults”, *Psychopharmacology*, 210 (3): 429-438, 2010.
- Smith, C. G., R. G. Almirez, J. Berenberg y R. H. Asch, “Tolerance Develops to the Disruptive Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on the Primate Menstrual Cycle”, *Science*, 219 (4591): 1453-1455, 1983.
- Smith, C. G., y R. H. Asch, “Acute, Short-Term, and Chronic Effects of Marijuana on the Female Primate Reproductive Function”, *Nacional Institute on Drug Abuse Research Monographs*, 44: 82-96, 1984.
- Smith, C. G., N. F. Besch, R. G. Smith y P. K. Besch, “Effect of Tetrahydrocannabinol on the Hypothalamic-Pituitary Axis in the Ovariectomized Rhesus Monkey”, *Fertility and Sterility*, 31 (3): 335-339, 1979.
- Smit, E., y C. J. Crespo, “Dietary Intake and Nutritional Status of U.S. Adult Marijuana Users: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey”, *Public Health Nutrition*, 4 (3): 781-786, 2001.
- Smith, P. B., y B. R. Martin, “Spinal Mechanisms of Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Induced Analgesia”, *Brain Research*, 578 (1-2): 8-12, 1992.
- Solomon, S. S., O. Odunusi, D. Carrigan, G. Majumdar, D. Kakoola, N. I. Lenchik e I. C. Gerling, “TNF-Alpha Inhibits Insulin Action in Liver and Adipose Tissue: A Model of Metabolic Syndrome”, *Hormone and Metabolic Research*, 42 (2): 115-121, 2010.
- Solowij, N., *Cannabis and Cognitive Functioning*, Cambridge University Press, Cambridge, 1998.
- Solowij, N., y R. Battisti, “The Chronic Effects of Cannabis on Memory in Humans: A Review”, *Current Drug Abuse Reviews*, 1 (1): 81-98, 2008.

- Solowij, N., K. A. Jones, M. E. Rozman, S. M. Davis, J. Ciarrochi, P. C. Heaven, D. I. Lubman y M. Yücel, "Verbal Learning and Memory in Adolescent Cannabis Users, Alcohol Users and Non-users", *Psychopharmacology*, 216 (1): 131-144, 2011.
- Solowij, N., R. S. Stephens, R. A. Roffman, T. Babor, R. Kadden, M. Miller, K. Christiansen, B. McRee y J. Vendetti, "Cognitive Functioning of Long-term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment", *Journal of the American Medical Association*, 287 (9): 1123-1131, 2002.
- Sontag, S., *La enfermedad y sus metáforas. El sida y sus metáforas*, Taurus, Madrid, 1996.
- Sowell, E. R., B. S. Peterson, P. M. Thompson, S. E. Welcome, A. L. Henkenius y A. W. Toga, "Mapping Cortical Change Across the Human Life Span", *Nature Neuroscience*, 6 (3): 309-315, 2003.
- Specter, S., M. Rivenbark, C. Newton, Y. Kawakami y G. Lancz, "Prevention and Reversal of Delta-9-Tetrahydrocannabinol Induced Depression of Natural Killer Cell Activity by Interleukin-2", *International Journal of Immunopharmacology*, 11 (1): 63-69, 1989.
- Spradley, J. M., J. Guindon y A. G. Hohmann, "Inhibitors of Monoacylglycerol Lipase, Fatty-acid Amide Hydrolase and Endocannabinoid Transport Differentially Suppress Capsaicin-induced Behavioral Sensitization Through Peripheral Endocannabinoid Mechanisms", *Pharmacological Research*, 62 (3): 249-258, 2010.
- Sridhar, K. S., W. A. Raub, N. L. Weatherby, L. R. Metsch, H. L. Surratt, J. A. Inciardi, R. C. Duncan, R. S. Anwyl y C. B. McCoy, "Possible Role of Marijuana Smoking as a Carcinogen in the Development of Lung Cancer at a Young Age", *Journal of Psychoactive Drugs*, 26 (3): 285-288, 1994.
- Srivastava, M. D., B. I. Srivastava y B. Brodhard, "Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Alter Cytokine Production by Human Immune Cells", *Immunopharmacology*, 40 (3): 179-185, 1998.
- Starr, K., y M. Renneker, "A Cytologic Evaluation of Sputum in Marijuana Smokers", *Journal of Family Practice*, 39 (4): 359-363, 1994.
- Stefanis, N. C., P. Delespaul, C. Henquet, C. Bakoula, C. N. Stefanis y J. van Os, "Early Adolescent Cannabis Exposure and Positive and Negative Dimensions of Psychosis", *Addiction*, 99 (10): 1333-1341, 2004.
- Stefanis, N. C., M. Dragovic, B. D. Power, A. Jablensky, D. Castle y V. A. Morgan, "Age at Initiation of Cannabis Use Predicts Age at Onset of Psychosis: the 7-to 8-year Trend", *Schizophrenia Bulletin*, 39 (2): 251-254, 2013.
- Steger, R. W., L. L. Murphy, A. Bartke y S. M. Smith, "Effects of Psychoactive and Nonpsychoactive Cannabinoids on the Hypothalamic-Pituitary Axis of the Adult Male Rat", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 37 (2): 299-302, 1990.
- Steinberg, K. L., R. A. Roffman, K. M. Carroll, B. McRee, T. F. Babor, M. Miller, R. Kadden, D. Duresky y R. Stephens, *Brief Counseling for Marijuana Dependence: A Manual for Treating Adults*, U. S. Department of Health and Human Services, Rockville, 2005.
- Sterk Elifson, C., "Just for fun?: Cocaine Use among Middle-Class Women", *Journal of Drug Issues*, 26 (1): 63-76, 1996.
- Stiglick, A., y H. Kalant, "Residual Effects of Chronic Cannabis Treatment on Behavior in Mature Rats", *Psychopharmacology*, 85 (4): 436-439, 1985.
- Stokes, P. R., A. Egerton, B. Watson, A. Reid, J. Lappin, O. D. Howes, D. J. Nutt y A. R. Lingford-Hughes, "History of Cannabis Use is not Associated with Alterations in Striatal Dopamine D2/D3 Receptor Availability", *Journal of Psychopharmacology*, 26 (1): 144-149, 2011.
- Storr, C. L., F. A. Wagner, C. Y. Chen y J. C. Anthony, "Childhood Predictors of First Chance to Use and Use of Cannabis by Young Adulthood", *Drug and Alcohol Dependence*, 117 (1): 7-15, 2011.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), *Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, SAMHSA, Rockville, 2012.
- Svendsen, K. B., T. S. Jensen y F. W. Bach, "Does the Cannabinoid Dronabinol Reduce Central Pain in Multiple Sclerosis? Randomised Double Blind Placebo Controlled Crossover Trial", *British Medical Journal*, 329: 253, 2004.
- Swartout, K. M., y J. W. White, "The Relationship Between Drug Use and Sexual Aggression in Men across Time", *Journal of Interpersonal Violence*, 25 (9): 1716-1735, 2010.
- Swartz, R., "Medical Marijuana Users in Substance Abuse Treatment", *Harm Reduction Journal*, 7: 3, 2010.
- Swift, W., C. Coffey, L. Degenhardt, J. B. Carlin, H. Romaniuk y G. C. Patton, "Cannabis and

- Progression to Other Substance Use in Young Adults: Findings from a 13-Year Prospective Population-Based Study”, *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66 (7): e26, 2012.
- Tait, R. J., R. Spijkerman y H. Riper, “Internet and Computer Based Interventions for Cannabis Use: A Meta-Analysis”, *Drug and Alcohol Dependence*, 133 (2): 295-304, 2013.
- Tan, W. C., C. Lo, A. Jong, L. Xing, M. J. Fitzgerald, W. M. Vollmer, S. A. Buist y D. D. Sin, “Marijuana and Chronic Obstructive Lung Disease: A Population-Based Study”, *Canadian Medical Association Journal*, 180 (8): 814-820, 2009.
- Tanda, G., F. E. Pontieri y G. Di Chiara, “Cannabinoid and Heroin Activation of Mesolimbic Dopamine Transmission by a Common μ 1 Opioid Receptor Mechanism”, *Science*, 276 (5321): 2048-2050, 1997.
- Tapert, S. F., A. D. Schweinsburg, S. P. Drummond, M. P. Paulus, S. A. Brown, T. T. Yang y L. R. Frank, “Functional MRI of Inhibitory Processing in Abstinent Adolescent Marijuana Users”, *Psychopharmacology*, 194 (2): 173-183, 2007.
- Tapia Conyer, R., P. Cravioto, B. de la Rosa, P. Kuri y H. Gómez Dantés, “Encuesta Nacional de Adicciones”, *Salud Pública de México*, 37 (1): 83-87, 1995.
- Tarter, R. E., L. Kirisci, A. Mezzich, T. Ridenour, D. Fishbein, M. Horner, M. Reynolds, G. Kirillova y M. Vanyukov, “Does the ‘Gateway’ Sequence Increase Prediction of Cannabis Use Disorder Development Beyond Deviant Socialization? Implications for Prevention Practice and Policy”, *Drug and Alcohol Dependence*, 123 (supl. 1): s72-78, 2012.
- Tarter, R. E., M. Vanyukov, L. Kirisci, M. Reynolds y D. B. Clark, “Predictors of Marijuana Use in Adolescents Before and After Licit Drug Use: Examination of the Gateway Hypothesis”, *American Journal of Psychiatry*, 163 (12): 2134-2140, 2006.
- Tashkin, D. P., F. Gliederer, J. Rose, P. Chang, K. K. Hui, J. L. Yu y T. C. Wu, “Tar, CO and Delta 9THC Delivery from the 1st and 2nd Halves of a Marijuana Cigarette”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 40 (3): 657-661, 1991.
- Tashkin, D. P., J. A. Levisman, A. S. Abbasi, B. J. Shapiro y N. M. Ellis, “Shortterm Effects of Smoked Marihuana on Left Ventricular Function in Man”, *Chest*, 72 (1): 20-26, 1977.
- Tashkin, D. P., S. Reiss, B. J. Shapiro, B. Calvarese, J. L. Olsen y J. W. Lodge, “Bronchial Effects of Aerosolized Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy and Asthmatic Subjects”, *American Review of Respiratory Disease*, 115 (1): 57-65, 1977.
- Tau, G. Z., y B. S. Peterson, “Normal Development of Brain Circuits” *Neuropsychopharmacology*, 35 (1): 147-168, 2010.
- Taylor, F. M., “Marijuana as a Potential Respiratory Tract Carcinogen: A Retrospective Analysis of a Community Hospital Population”, *Southern Medical Journal*, 81 (10): 1213-1216, 1988.
- Taylor, D. R., D. M. Fergusson, B. J. Milne, L. J. Horwood, T. E. Moffitt, M. R. Sears y R. Poulton, “A Longitudinal Study of the Effects of Tobacco and Cannabis Exposure on Lung Function in Young Adults”, *Addiction*, 97 (8): 1055-1061, 2002.
- Temple, J. R., y D. H. Jr. Freeman, “Dating Violence and Substance Use among Ethnically Diverse Adolescent”, *Journal of Interpersonal Violence*, 26 (4): 701-718, 2011.
- Temple, J. R., R. C. Shorey, P. Fite, G. L. Stuart y V. D. Le, “Substance Use as a Longitudinal Predictor of the Perpetration of Teen Dating Violence”, *Journal of Youth and Adolescence*, 42 (4): 596-606, 2013.
- Tetrault, J. M., K. Crothers, B. A. Moore, R. Mehra, J. Concato y D. A. Fiellin, “Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications: A Systematic Review”, *Archives of Internal Medicine*, 167 (3): 221-228, 2007.
- “The Plant”, Hash Marihuana and Hemp Museum, hashmuseum.com, consultado el 1 de abril de 2015.
- Theunissen, E. L., G. F. Kauert, S. W. Toennes, M. R. Moeller, A. Sambeth, M. M. Blanchard y J. G. Ramaekers, “Neurophysiological Functioning of Occasional and Heavy Cannabis Users During THC Intoxication”, *Psychopharmacology*, 220 (2): 341-350, 2012.
- Thomas, H., “A Community Survey of Adverse Effects of Cannabis Use”, *Drug and Alcohol Dependence*, 42 (3): 201-207, 1996.
- Thomas, R. E., D. Lorenzetti y W. Spragins, “Mentoring Adolescents to Prevent Drug and Alcohol Use”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2011.
- Tkaczyk, M., E. Florek y W. Piekoszewski, “Marihuana i kanabinoidy jako leki/ Marihuana and Cannabinoids as Medicaments”, *Przegląd Lekarski*, 69 (10): 1095-1097, 2012.

- Touzé, G., “La construcción social del problema droga”, en P. Medina Varón y Guy-Réal Thivierge (coords.), *La investigación en toxicomanía: estado y perspectivas*, Medellín, FUNLAM, 1995, pp. 13-39.
- Trabert, B., A. J. Sigurdson, A. M. Sweeney, S. S. Strom y K. A. McGlynn, “Marijuana Use and Testicular Germ Cell Tumors”, *Cancer*, 117 (4): 848-853, 2011.
- Treatment for Cannabis Use Problems*, Australian National Cannabis Prevention and Information Center, ncpic.org.au, 2008.
- Trezza, V., V. Cuomo y L. J. Vanderschuren, “Cannabis and the Developing Brain: Insights from Behavior”, *European Journal of Pharmacology*, 585 (2-3): 441-452, 2008.
- Tsumura, Y., R. Aoki, Y. Tokieda, M. Akutsu, Y. Kawase y T. Kataoka, “A Survey of the Potency of Japanese Illicit Cannabis in Fiscal Year 2010”, *Forensic Science International*, 221 (1-3): 77-83, 2012.
- Tyrey, L., “Delta-9-Tetrahydrocannabinol: A Potent Inhibitor of Episodic Luteinizing Hormone Secretion”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 213 (2): 306-308, 1980.
- , “Endocrine Aspects of Cannabinoid Action in Female Subprimates: Search for Sites of Action”, *Nacional Institute on Drug Abuse Research Monographs*, 44: 65-81, 1984.
- Tyurina, A., E. Krupitsky, D. M. Cheng, S. M. Coleman, A. Y. Walley, C. Bridden, N. Gnatienco, E. Zvartau, A. Raj y J. H. Samet, “Is Cannabis Use Associated with HIV Drug and Sex Risk Behaviors among Russian HIV-Infected Risky Drinkers?”, *Drug and Alcohol Dependence*, 132 (1-2): 74-80, 2013.
- Ungerleider, J. T., y T. Andrysiak, “Bias and the Cannabis Researcher”, *Journal of Clinical Pharmacology*, 21 (8-9): 153S-158S, 1981.
- Ungerleider, J. T., T. Andrysiak, L. Fairbanks, G. W. Ellison y L. W. Myers, “Delta-9-THC in the Treatment of Spasticity Associated with Multiple Sclerosis”, *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 7 (1): 39-50, 1988.
- Vadhan, N. P., C. L. Hart, W. G. van Gorp, E. W. Gunderson, M. Haney y R. W. Foltin, “Acute Effects of Smoked Marijuana on Decision Making, as Assessed by a Modified Gambling Task, in Experienced Marijuana Users”, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (4): 357-364, 2007.
- Van der Pol, P., N. Liebrechts, R. de Graaf, D. J. Korf, W. van den Brink y M. van Laar, “Facilitators and Barriers in Treatment Seeking for Cannabis Dependence”, *Drug and Alcohol Dependence*, 133 (2): 776-780, 2013.
- Van der Pol, P., N. Liebrechts, R. de Graaf, M. Ten Have, D. J. Korf, W. van den Brink y M. van Laar, “Mental Health Differences Between Frequent Cannabis Users with and without Dependence and the General Population”, *Addiction*, 108 (8): 1459-1469, 2013.
- Van Gelder, M. M., J. Reefhuis, A. R. Caton, M. M. Werler, C. M. Druschel y N. Roeleveld, “Characteristics of Pregnant Illicit Drug Users and Associations Between Cannabis use and Perinatal Outcome in a Population-Based Study”, *Drug and Alcohol Dependence*, 109 (1-3): 243-247, 2010.
- Van Gelder, M. M., J. Reefhuis, A. R. Caton, M. M. Werler, C. M. Druschel, N. Roeleveld y National Birth Defects Prevention Study, “Maternal Periconceptional Illicit Drug Use and the Risk of Congenital Malformations”, *Epidemiology*, 20 (1): 60-66, 2009.
- Van Laar, M., S. van Dorsselaer, K. Monshouwer y R. de Graaf, “Does Cannabis Use Predict the First Incidence of Mood and Anxiety Disorders in the Adult Population?”, *Addiction*, 102 (8): 1251-1260, 2007.
- Van Os, J., M. Bak, M. Hanssen, R. V. Bijl, R. de Graaf y H. Verdoux, “Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study”, *American Journal of Epidemiology*, 156 (4): 319-327, 2002.
- Van Ours, J. C., y J. Williams, “Why Parents Worry: Initiation into Cannabis Use by Youth and their Educational Attainment”, *Journal of Health Economics*, 28: 132-142, 2009.
- Van Sickle, M. D., L. D. Oland, W. Ho, C. J. Hillard, K. Mackie, J. S. Davison y K. A. Sharkey, “Cannabinoids Inhibit Emesis Through CB₁ Receptors in the Brainstem of the Ferret”, *Gastroenterology*, 121 (4): 767-774, 2001.
- Van Winkel, R., y Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, “Family-based Analysis of Genetic Variation Underlying Psychosis-inducing Effects of Cannabis: Sibling Analysis and Proband Follow-up”, *Archives of General Psychiatry*, 68 (2): 148-157, 2011.
- Vaney, C., M. Heinzl, G. Gutenbrunner, P. Jobin, F. Tschopp, B. Gattlen, U. Hagen, M. Schnelle y M. Reif, “Efficacy, Safety and Tolerability of an Orally Administered Cannabis Extract in the Treatment of

- Spasticity in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study”, *Multiple Sclerosis*, 10 (4): 417-424, 2004.
- Vanyukov, M. M., R. E. Tarter, G. P. Kirillova, L. Kirisci, M. D. Reynolds, M. J. Kreek, K. P. Conway, B. S. Maher, W. G. Iacono, L. Bierut, M. C. Neale, D. B. Clark y T. A. Ridenour, “Common Liability to Addiction and *Gateway Hypothesis*: Theoretical, Empirical and Evolutionary Perspective”, *Drug and Alcohol Dependence*, 123 (1): S3-S17, 2012.
- Vanyukov, M. M., R. E. Tarter, L. Kirisci, G. P. Kirillova, B. S. Maher y D. B. Clark, “Liability to Substance Use Disorders: 1. Common Mechanisms and Manifestations”, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27 (6): 507-515, 2003.
- Vega, L., y R. Gutiérrez, ““Contradicciones y evidencia científica discutible”, *Confabulado. Suplemento cultural, El Universal*, confabulario.eluniversal.com.mx, México, 18 de agosto de 2013.
- Veling, W., J. P. Mackenbach, J. van Os y H. W. Hoek, “Cannabis Use and Genetic Predisposition for Schizophrenia: A Case-control Study”, *Psychological Medicine*, 38 (9): 1251-1256, 2008.
- Verdoux, H., C. Gindre, F. Sorbara, M. Tournier y J. D. Swendsen, “Effects of Cannabis and Psychosis Vulnerability in Daily Life: An Experience Sampling Test Study”, *Psychological Medicine*, 33 (1): 23-32, 2003.
- Verweij, K. J., A. C. Huizink, A. Agrawal, N. G. Martin y M. T. Lynskey, “Is the Relationship Between Early-Onset Cannabis Use and Educational Attainment Causal or Due to Common Liability?”, *Drug Alcohol Dependence*, 133 (2): 580-586, 2013.
- Villatoro Velázquez, J. A., F. Gaytán, M. Moreno López, M. L. Gutiérrez López, N. Oliva Robles, M. Bretón Cirett, M. A. L. Brambila, M. B. Gamiño, M. E. Medina-Mora y C. B. Ordóñez, “Tendencias del uso de drogas en la Ciudad de México: Encuesta de estudiantes del 2009”, *Salud Mental*, 34 (2): 81-94, 2011.
- Villatoro Velázquez, J. A., M. L. Gutiérrez, N. Quiroz, F. Juárez y M. E. Medina-Mora, *Encuesta de consumo de alcohol, tabaco y otras drogas en estudiantes de Nuevo León 2006*, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito/ Instituto Nacional de Psiquiatría, Nuevo León, 2007.
- Villatoro Velázquez, J. A., M. E. Medina-Mora, P. Cravioto, C. Fleiz, F. Galván, E. Rojas, P. Kuri, C. Ruiz, J. Castrejón, A. Vélez y A. García, *Encuesta nacional de adicciones 2002. Capítulo drogas*, Consejo Nacional contra las Adicciones/ Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz/ Dirección General de Epidemiología/ Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, México, 2003.
- Villatoro Velázquez, J. A., M. E. Medina-Mora, C. Fleiz Bautista, M. M. Téllez Rojo, L. R. Mendoza Alvarado, M. Romero Martínez, J. P. Gutiérrez Reyes, M. Castro Tinoco, M. Hernández Ávila, C. Tena Tamayo, C. Alvear Sevilla y V. Guisa Cruz, *Encuesta nacional de adicciones 2011: Reporte de drogas*, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México, 2012.
- Villatoro Velázquez, J. A., M. Moreno, N. Oliva, D. Fregoso, M. Bustos, C. Fleiz, R. Mujica, M. A. Mendoza, M. A. López y M. E. Medina-Mora, *Consumo de alcohol, tabaco y otras drogas en la Ciudad de México. Medición 2012*, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto para la Atención y la Prevención de las Adicciones, Administración Federal de los Servicios Educativos para el Distrito Federal, México, 2013.
- Vizi, E. S., I. Katona y T. F. Freund, “Evidence for Presynaptic Cannabinoid CB1 Receptor-mediated Inhibition of Noradrenaline Release in the Guinea Pig Lung”, *European Journal of Pharmacology*, 431 (2): 237-244, 2001.
- Von Sydow, K., R. Lieb, H. Pfister, M. Höfler y H. U. Wittchen, “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 and Alcohol Dependence*, 68 (1): 49-64, 2002.
- Wade, D. T., P. Robson, H. House, P. Makela y J. Aram, “A Preliminary Controlled Study to Determine Whether Whole-Plant Cannabis Extracts Can Improve Intractable Neurogenic Symptoms”, *Clinical Rehabilitation*, 17 (1): 21-29, 2003.
- Wadsworth, E. J., S. C. Moss, S. A. Simpson y A. P. Smith, “Cannabis Use, Cognitive Performance and Mood in a Sample of Workers”, *Journal of Psychopharmacology*, 20 (1): 14-23, 2006.
- Wagner, F. A., y J. C. Anthony, “Into the World of Illegal Drug Use: Exposure Opportunity and Other Mechanisms Linking the Use of Alcohol, Tobacco, Marijuana, and Cocaine”, *American Journal of Epidemiology*, 155 (10): 918-925, 2002.

- Wagner, D., B. Becker, E. Gouzoulis-Mayfrank y J. Daumann, "Interactions Between Specific Parameters of Cannabis Use and Verbal Memory", *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34 (6): 871-876, 2010.
- Wahren, C. A., L. Brandt y P. Allebeck, "Has Mortality in Drug Addicts Increased? A Comparison Between Two Hospitalized Cohorts in Stockholm", *International Journal of Epidemiology*, 26 (6): 1219-1226, 1997.
- Waksman, Y., J. M. Olson, S. J. Carlisle y G. A. Cabral, "The Central Cannabinoid Receptor (CB1) Mediates Inhibition of Nitric Oxide Production by Rat Microglial Cells", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 288 (3): 1357-1366, 1999.
- Walton, M. A., S. Resko, K. L. Barry, S. T. Chermack, R. A. Zucker, M. A. Zimmerman, B. M. Booth y F. C. Blow, "A Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of a Brief Cannabis Universal Prevention Program among Adolescents in Primary Care", *Addiction*, 109 (5): 786-797, 2014.
- Wang, H., S. K. Dey y M. Maccarrone, "Jekyll and Hyde: Two Faces of Cannabinoid Signaling in Male and Female Fertility", *Endocrine Reviews*, 27 (5): 427-448, 2006.
- Wang, X., D. Dow Edwards, V. Anderson, H. Minkoff y Y. L. Hurd, "Discrete Opioid Gene Expression Impairment in the Human Fetal Brain Associated With Maternal Marijuana Use", *Pharmacogenomics Journal*, 6 (4): 255-264, 2006.
- , "In Utero Marijuana Exposure Associated With Abnormal Amygdala Dopamine D2 Gene Expression in the Human Fetus", *Biological Psychiatry*, 56 (12): 909-915, 2004.
- Wang, H., Y. Guo, D. Wang, O. J. Kingsley, L. J. Marnett, S. K. Das, R. N. DuBois y S. K. Dey, "Aberrant Cannabinoid Signaling Impairs Oviductal Transport of Embryos", *Nature Medicine*, 10 (10): 1074-1080, 2004.
- Wang, J., y N. Ueda, "Biology of Endocannabinoids Synthesis System", *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 89 (3-4): 112-119, 2009.
- Ware, M. A., "Marijuana as Medicine: Does it Have a Future?", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83 (4): 515-517, 2008.
- Ware, M. A., T. Wang, S. Shapiro, A. Robinson, T. Ducruet, T. Huynh, A. Gamsa, G. J. Bennett y J. P. Collet, "Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial", *Canadian Medical Association Journal*, 182 (14): e694-e701, 2010.
- Watzl, B., P. Scuderi y R. R. Watson, "Marijuana Components Stimulate Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Secretion of Interferon-Gamma and Suppress Interleukin-1 Alpha *In Vitro*", *International Journal of Immunopharmacology*, 13 (8): 1091-1097, 1991.
- Weidenfeld, J., S. Feldman y R. Mechoulam, "Effect of the Brain Constituent Anandamide, a Cannabinoid Receptor Agonist, on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in the Rat", *Neuroendocrinology*, 59 (2): 110-112, 1994.
- Weinstein, A., O. Brickner, H. Lerman, M. Gremland, M. Bloch, H. Lester, R. Chisin, Y. Sarne, R. Mechoulam, R. Bar-Hamburger, N. Freedman y E. Even-Sapir, "A Study Investigating the Acute Dose-response Effects of 13 mg and 17 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Cognitive-motor Skills, Subjective and Autonomic Measures in Regular Users of Marijuana", *Journal of Psychopharmacology*, 22 (4): 441-451, 2008.
- Wellings, K., K. G. Jones, C. H. Mercer, C. Tanton, S. Clifton, J. Datta, A. J. Copas, B. Erens, L. J. Gibson, W. McDowall, P. Sonnenberg, A. Phelps y A. M. Johnson, "The Prevalence of Unplanned Pregnancy and Associated Factors in Britain: Findings from the Third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles", *The Lancet*, 382 (9907): 1807-1816, 2013.
- Wells, J. E., y M. A. McGee, "Violations of the Usual Sequence of Drug Initiation: Prevalence and Associations with the Development of Dependence in the New Zealand Mental Health Survey", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 69 (6): 789-795, 2008.
- Wenger, T., I. Gerendai, F. Fezza, S. González, T. Bisogno, J. Fernández Ruiz y V. di Marzo, "The Hypothalamic Levels of the Endocannabinoid, Anandamide, Peak Immediately Before the Onset of Puberty in Female Rats", *Life Sciences*, 70 (12): 1407-1414, 2002.
- Westover, A. N., S. McBride y R. W. Haley, "Stroke in Young Adults Who Abuse Amphetamines or Cocaine: A Population-Based Study of Hospitalized Patients", *Archives of General Psychiatry*, 64 (4): 495-502, 2007.
- White, S. C., S. W. Brin y B. W. Janicki, "Mitogen-induced Blastogenic Responses of Lymphocytes from Marihuana Smokers", *Science*, 188 (4183): 71-72, 1975.

- White, A. M., J. D. Jordan y K. M. Schroeder, "Predictors of Relapse during Treatment and Treatment Completion among Marijuana Dependent Adolescents in an Intensive Outpatient Substance Abuse Program", *Substance Abuse*, 25 (1): 53-59, 2004.
- Whitlow, C. T., A. Liguori, L. B. Livengood, S. L. Hart, B. J. Mussat-Whitlow, C. M. Lamborn, P. J. Laurienti y L. J. Porrino, "Long-term Heavy Marijuana Users Make Costly Decisions on a Gambling Task", *Drug and Alcohol Dependence*, 76 (1): 107-111, 2004.
- Wilcox, H. C., y J. C. Anthony, "The Development of Suicide Ideation and Attempts: An Epidemiologic Study of First Graders Followed into Young Adulthood", *Drug and Alcohol Dependence*, 76: 53-67, 2004.
- Williams, S. J., J. P. Hartley y J. D. Graham, "Bronchodilator Effect of Delta1-Tetrahydrocannabinol Administered by Aerosol of Asthmatic Patients", *Thorax*, 31 (6): 720-723, 1976.
- Wilson, P. D., C. A. Loffredo, A. Correa Villaseñor y C. Ferencz, "Attributable Fraction for Cardiac Malformations", *American Journal of Epidemiology*, 148 (5): 414-423, 1998.
- Wilson, R. I., y R. A. Nicoll, "Endogenous Cannabinoids Mediate Retrograde Signalling at Hippocampal Synapses", *Nature*, 410 (6828): 588-592, 2001.
- Winstock, A. R., C. Ford y J. Witton, "Assessment and Management of Cannabis Use Disorders in Primary Care", *British Medical Journal*, 340: c1571, 2010.
- Wittchen, H. U., C. Fröhlich, S. Behrendt, A. Günther, J. Rehm, P. Zimmermann, R. Lieb y A. Perkonig, "Cannabis Use and Cannabis Use Disorders and their Relationship to Mental Disorders: A 10-year Prospective-longitudinal Community Study in Adolescents", *Drug and Alcohol Dependence*, 88 (1): 60-70, 2007.
- Wolff, V., J. P. Armspach, V. Lauer, O. Rouyer, M. Bataillard, C., B. Geny y C. Marescaux, "Cannabis-related Stroke: Myth or Reality?", *Stroke*, 44 (2): 558-563, 2013.
- Wolff, V., V. Lauer, O. Rouyer, F. Sellal, N. Meyer, J. S. Raul, C. Sabourdy, F. Boujan, C. Jahn, R. Beaujeaux y C. Marescaux, "Cannabis Use, Ischemic Stroke, and Multifocal Intracranial Vasoconstriction: A Prospective Study in 48 Consecutive Young Patients", *Stroke*, 42 (6): 1778-1780, 2011.
- Wu, C. S., C. P. Jew y H. C. Lu, "Lasting Impacts of Prenatal Cannabis Exposure and the Role of Endogenous Cannabinoids in the Developing Brain", *Future Neurology*, 6 (4): 459-480, 2011.
- Wu, T. C., D. P. Tashkin, B. Djahed y J. E. Rose, "Pulmonary Hazards of Smoking Marijuana as Compared with Tobacco", *New England Journal of Medicine*, 318 (6): 347-351, 1988.
- Yamaguchi, R., L. D. Johnston y P. M. O'Malley, "Relationship Between Student Illicit Drug Use and School Drug-Testing Policies", *Journal of School Health*, 73 (4): 159-164, 2003.
- Yonkers, K. A., N. Gotman, T. Kershaw, A. Forray, H. B. Howell y B. J. Rounsavill, "Screening for Prenatal Substance Use: Development of the Substance Use Risk Profile-Pregnancy Scale", *Obstetrics Gynecology*, 116 (4): 827-833, 2010.
- Yuan, M., S. M. Kiertscher, Q. Cheng, R. Zoumalan, D. P. Tashkin y M. D. Roth, "Delta-9-Tetrahydrocannabinol Regulates Th1/Th2 Cytokine Balance in Activated Human T Cells", *Journal of Neuroimmunology*, 133 (1-2): 124-131, 2002.
- Yzerbyt, V., y G. Shadron, "Estereotipos y juicio social", en R. Bourhis (comp.), *Estereotipos, discriminación y relaciones entre grupo*, McGraw-Hill, Madrid, 1996, pp. 139-169.
- Zajicek, J. P., H. P. Sanders, D. E. Wright, P. J. Vickery, W. M. Ingram, S. M. Reilly, A. J. Nunn, L. J. Teare, P. J. Fox y A. J. Thompson, "Cannabinoids in Multiple Sclerosis (CAMS) Study: Safety and Efficacy Data for 12 Months Follow Up", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76 (12): 1664-1669, 2005.
- Zammit, S., P. Allebeck, S. Andreasson, I. Lundberg y G. Lewis, "Self Reported Cannabis Use as a Risk Factor for Schizophrenia in Swedish Conscripts of 1969: Historical Cohort Study", *British Medical Journal*, 325 (7374): 1199, 2002.
- Zammit, S., G. Spurlock, H. Williams, N. Norton, N. Williams, M. C. O'Donovan y M. J. Owen, "Genotype Effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in Schizophrenia: Interactions with Tobacco and Cannabis Use", *British Journal of Psychiatry*, 191:402-407, 2007.
- Zamudio Angles, C. A., y L. Castillo Ortega, *Primera encuesta de usuarios de drogas ilegales en la Ciudad de México*, Colectivo por una Política Integral hacia las Drogas, México, 2012.
- Zhang, H., y M. B. Bracken, "Tree-Based, Two-Stage Risk Factor Analysis for Spontaneous Abortion", *American Journal of Epidemiology*, 144 (10): 989-996, 1996.

- Zhang, Z. F., H. Morgenstern, M. R. Spitz, D. P. Tashkin, C. P. Yu, J. R. Marshall, T. C. Hsu y S. P. Schantz, "Marijuana Use and Increased Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck", *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 8 (12): 1071-1078, 1999.
- Zuardi, A. Z., J. A. Crippa, J. E. Hallak, S. Bhattacharyya, Z. Atakan, R. Martín Santos, P. K. McGuire y F. S. Guimaraes, "A Critical Review of the Antipsychotic Effects of Cannabidiol: 30 Years of a Translational Investigation", *Current Pharmaceutical Design*, 18 (32): 5131-5140, 2012.

GLOSARIO

- abstinencia.** Privación del consumo de drogas. Habitualmente indica que un individuo ha suspendido del todo el consumo de una droga, pero en la clínica se utiliza para hacer referencia a los síntomas iniciales que se presentan tras el cese en el consumo de la sustancia (véase *síndrome de abstinencia*) y también como un especificador del curso clínico de un sujeto con trastorno por consumo de sustancias. Se considera que un individuo con un trastorno por consumo de sustancias se encuentra en abstinencia temprana una vez que los síntomas y manifestaciones conductuales de este padecimiento se encuentran ausentes por un periodo de al menos tres meses.
- abuso.** De acuerdo con el *DSM-IV TR* se define como un modelo desadaptativo del uso de una sustancia psicoactiva caracterizado por un consumo continuado a pesar de que el sujeto sabe que tiene un problema social, laboral, psicológico o físico, persistente o recurrente, provocado o estimulado por el consumo o el consumo recurrente en situaciones en las que es físicamente peligroso. Este término fue eliminado en la quinta versión del *DSM*.
- aceite de cannabis.** Producto de la *Cannabis sativa*. Se refiere a una mezcla de resina y aceite, producto de las glándulas de la planta.
- adelinato ciclase.** Es un enzima encargada de generar AMPC. Forma parte de la cascada de señalización de las proteínas G, por lo que contribuye a transmitir señales químicas desde el exterior de la célula.
- adicción.** Es un término antiguo y de uso variable. En la década de 1960 la Organización Mundial de la Salud recomendó que el término fuera sustituido por el de “dependencia”, que puede tener varios grados de severidad (véase *dependencia*).
- administración, vía de.** Forma de administración, es decir, la manera en la que se introduce una sustancia en el organismo, por ejemplo, inhalación, oral, inyección intravenosa o intramuscular, etcétera.
- agonista.** Sustancia que tiene afinidad por un receptor celular, y al unirse a él produce un efecto similar al del compuesto que normalmente actúa sobre dicho receptor.
- AIM (aproximación de incremento motivacional).** Es una aproximación no confrontacional que incrementa la motivación y busca sacar al usuario de sustancias de la ambivalencia que normalmente se presenta ante la suspensión del consumo o en busca de la no reincidencia.
- AIT (ataque isquémico transitorio).** Es un evento isquémico de la circulación cerebral, que se resuelve antes de 24 horas.
- alteraciones cognitivas.** Referente a un déficit o cambio, temporal o persistente en las funciones mentales relacionadas con el proceso de cognición (véase *cognición*).
- AMPC (adenosín monofosfato cíclico).** Nucleótido que funciona como segundo mensajero. Se produce mediante la acción de la enzima adenilato ciclase y activa a la proteína quinasa A O PKA
- anandamida (AEA o araquidonoiletanolamina).** Fue el primer endocannabinoide descrito. Deriva del ácido araquidónico y, nivel farmacológico, tiene una acción similar al THC. Se une al CB1R y en menor medida al CB2R. También es un agonista de los receptores TRPV1.
- ansiedad.** Síndrome clínico caracterizado por la presencia de síntomas físicos: taquicardia, palpitaciones, sudoración, hiperhidrosis palmar, boca seca, palidez, rubor, sensación de frío o de calor, parestesias, parestias, alertamiento excesivo; síntomas emocionales: miedo, angustia, labilidad emocional, irritabilidad; y síntomas cognitivos: preocupaciones, pánico, pensamientos catastróficos, focalización de la atención. Este cuadro caracteriza a todos los trastornos de ansiedad (p. ej. ataques de pánico, fobias, trastorno de estrés postraumático).
- antagonista.** Sustancia que contrarresta los efectos de otra. Desde el punto de vista farmacológico, un antagonista interactúa con un receptor para inhibir la acción de las sustancias (agonistas) que producen efectos fisiológicos o conductuales específicos mediados por ese receptor.
- apetencia.** Deseo intenso o urgencia por consumir una droga (legal o ilegal).
- araquidonoiletanolamina.** Véase *anandamida*.

área ventral tegmental (AVT). Grupo de neuronas localizadas cerca de la línea media del piso del mesencéfalo. Punto donde se localizan cuerpos de células dopaminérgicas del sistema mesocortical y mesolímbico. Forma parte del sistema de recompensa.

atención. Proceso por el cual se dirigen los recursos mentales hacia algunos aspectos del medio, o bien sobre la ejecución de determinadas acciones que se consideran las más adecuadas entre las posibles. Hace referencia al estado de observación y de alerta que permite tomar conciencia de lo que ocurre en el entorno.

automedicación, teoría de. La teoría de la automedicación considera que un sujeto emplea drogas psicoactivas en un intento por atenuar o modificar los síntomas de algún trastorno que le aqueja (p. ej. ansiedad o síntomas depresivos).

AVAD (años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad). El AVAD es un indicador de la carga global de enfermedad. Considera tanto los años de vida perdidos por mortalidad prematura como los años de vida saludable perdidos por una enfermedad.

cannabidiol. Fitocannabinoides, presente en *Cannabis sativa* y en mayor proporción en *Cannabis indica*. Actúa como un antagonista indirecto de los CB1R y como un agonista inverso de los CB2R e interactúa con otra amplia gama de receptores. A diferencia del THC no tiene un efecto psicotrópico, pero se le han atribuido otras propiedades (analgésicas, ansiolíticas y antidepresivas).

cannabinoides. Sustancias químicas que se enlazan con los receptores cannabinoides del cuerpo y del cerebro, ejerciendo un efecto similar al ocasionado por los fitocannabinoides presentes en *Cannabis sativa*. Originalmente el término aludía sólo a los metabolitos encontrados en esta planta, y en forma posterior se incluyó también dentro del grupo a los cannabinoides endógenos y sintéticos.

cannabinol. Fitocannabinoides con propiedades psicotrópicas leves, presente en *Cannabis sativa*, que actúa como un agonista débil de los CB1R y CB2R, siendo mayor su afinidad por este último receptor.

***Cannabis indica*.** Es una variedad de *Cannabis* que proviene de la zona del Tíbet. Comparada con *Cannabis sativa*, es una planta más pequeña, de crecimiento más rápido, más frondosa y contiene una mayor proporción de cannabidiol.

***Cannabis sativa*.** Es una planta que pertenece a la clase de las dicotiledoneas y a la familia cannabacea. El género es *cannabis*, del cual la especie más conocida es *Cannabis sativa* L. Ha sido conocida a largo de milenios debido a sus propiedades psicoactivas, medicinales y por su utilidad para fabricar textiles. Contiene cerca de 60 cannabinoides, entre ellos el THC, al cual se le atribuye el efecto psicotrópico de la planta.

capacitación espermática. Es un proceso que comprende una serie de cambios necesarios para que los espermatozoides adquieran la capacidad de fecundar un óvulo. *In vivo* tiene lugar dentro del tracto genital femenino y se caracteriza por un cambio en la motilidad de los espermatozoides.

capsaicina. Compuesto que se produce como un metabolito secundario en especies de las plantas *Capsicum*. Es el componente responsable del sabor picante y se une a los receptores TRPV1.

carboxihemoglobina. Resulta de la unión del monóxido de carbono y la hemoglobina. Implica que una menor capacidad de la hemoglobina está disponible para el transporte de oxígeno. Normalmente representa menos de 1.5% de la hemoglobina total, pero puede llegar a alcanzar 9% en los fumadores, ya que el monóxido de carbono forma parte de los productos de la combustión del tabaco y de la marihuana.

carga global de enfermedad. Se refiere a las pérdidas en salud que pueden atribuirse a las enfermedades y a las lesiones, debido a tanto a muerte prematura como a la pérdida de salud y a la discapacidad.

catecol-O-metil transferasa (COMT). Enzima que degrada a las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina). Existen variantes del gen de la COMT, como el polimorfismo Val158Met, que se han asociado con una mayor o menor actividad enzimática.

CB1R. Receptor a cannabinoides tipo 1. Es el receptor a cannabinoides que predomina en el sistema nervioso central y tiene una localización predominantemente axónica. De hecho, se considera el receptor metabotrópico más abundante del sistema nervioso central, sobre todo en regiones del sistema límbico, cerebelo, ganglios basales y cortezas prefrontales. También se expresa en otros órganos como el estómago, el pulmón, el sistema nervioso periférico, y en mucha menor medida en el sistema reproductor e inmune. Se considera que los efectos psicomiméticos del THC se deben a la activación de este receptor en el sistema nervioso central.

CB2R. Fue el segundo receptor a cannabinoides identificado. Predomina en las células del sistema

inmune, incluyendo la médula ósea y la microglía. Se expresa en los tejidos gonadales, en placenta y en el hígado. Es el receptor cuya actividad explica la capacidad antinflamatorios de los cannabinoides. Su actividad no se relaciona con efectos psicomiméticos.

células de Leydig. Células ubicadas en los testículos, responsables de la síntesis de testosterona.

CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª versión). Sistema taxonómico de las entidades nosológicas y síndromes clínicos, publicado por la OMS, para estandarizar criterios diagnósticos y definiciones clínicas.

cigarros de marihuana por año. Es un índice que da una idea de la magnitud del consumo de marihuana a lo largo del tiempo, similar al empleado en el caso del tabaco (paquetes por año). Se calcula multiplicando el número aproximado de cigarros de marihuana fumados en un día por el número de años de consumo. Por ejemplo, si un sujeto ha fumado medio cigarro diario en los últimos diez años el índice sería de 5 cigarros-año (resultado obtenido a partir de multiplicar 0.5 por 10).

citocinas. Proteínas de bajo peso molecular, a menudo glicosiladas, sintetizadas por células del sistema inmunitario o relacionadas, en respuesta a patógenos, sus productos u otras señales asociadas y que actúan como mensajeros químicos.

citocinas proinflamatorias. Citocinas que participan en la respuesta inflamatoria, por ejemplo, la interleucina 1 (IL1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL6).

coeficiente intelectual. Es una puntuación, resultado de pruebas estandarizadas para medir la inteligencia.

cognición. Proviene del latín *cognitio* (“conocer”). Facultad de un ser vivo para procesar información a partir de la percepción, el conocimiento adquirido y también características subjetivas, que permiten considerar y dar un valor a la información. Se considera el resultado de diversas funciones mentales superiores (atención, síntesis, abstracción, razonamiento, memoria, etcétera).

comportamiento o conducta de riesgo. Alteración del comportamiento o actuación reiterada que puede comprometer la salud o desviar la trayectoria de vida esperada en un contexto específico.

consumo. Autoadministración de una sustancia psicoactiva, legal o ilegal.

consumo ligero de marihuana. Empleo de marihuana intermitente, espaciado por días, semanas e incluso meses; las cantidades ingeridas suelen ser pequeñas y depende mucho del contexto social inmediato, de los propósitos sociales y festivos.

consumo medio o regular de marihuana. El consumo de marihuana se convierte en una práctica regular asociada ya a determinadas actividades y contextos, normalmente de tipo recreativo y colectivo, pero aumentan los usos solitarios y privados.

consumo perjudicial. El término se introdujo en la CIE-10 para hacer referencia al patrón de consumo de una sustancia psicoactiva que causa daño a la salud. El daño puede ser físico o mental. El consumo perjudicial comporta a menudo, aunque no siempre, consecuencias sociales adversas; sin embargo, estas consecuencias por sí solas no son suficientes para justificar un diagnóstico de consumo perjudicial.

consumo “pesado” de marihuana. El empleo suele ser diario o casi diario, y se amplían los contextos donde se consume y los motivos para hacerlo. Fumar marihuana se convierte en una práctica cotidiana.

consumo problemático de drogas o alcohol. Patrón de consumo de alcohol o drogas psicoactivas que provoca problemas, ya sean individuales o colectivos, de salud o sociales.

consumo recreativo de marihuana. A diferencia del uso medicinal, el usuario consume marihuana con fines hedónicos, es decir, para crear o mejorar una experiencia placentera (sensorial, social, o con la finalidad de divertirse o relajarse).

consumo de riesgo. Patrón de consumo de sustancias que eleva el riesgo de sufrir consecuencias nocivas para el consumidor. Algunos autores limitan estas consecuencias a las de tipo físico y mental. A diferencia de consumo perjudicial, el consumo de riesgo se refiere a modelos de consumo que tienen importancia para la salud pública, pese a que el consumidor individual no presente ningún trastorno actual. Este término se utiliza actualmente por la OMS, pero no figura entre los términos diagnósticos de la CIE-10.

corteza prefrontal. Se refiere a la porción anterior de los lóbulos frontales, por delante de la corteza premotora, relacionada con procesos cognitivos, como las funciones ejecutivas y con el control del comportamiento social.

craving. Véase *apetencia*.

critical tracking task. Tarea que permite evaluar la coordinación visomotriz, la capacidad para detectar estímulos relevantes en el medio, cambiar y mantener el foco de atención.

DAG (diacilglicerol). Substrato de la DAGLα, enzima responsable de síntesis de 2-AG.

DAGLα (diacilglicerol lipasa alfa). Enzima que participa en la síntesis del 2-AG.

DARE (Drug Abuse Resistance Education). Programa federal implementado en la década de 1980 en los Estados Unidos para la prevención del consumo de drogas en los menores de edad. Los estudios han mostrado que este tipo de intervención no resulta efectiva, a pesar de lo cual es un modelo que continúa en uso en varios países, incluido México.

delirium. Síndrome cerebral orgánico agudo que se caracteriza por trastornos concomitantes de la conciencia, la atención, la percepción, la orientación, el pensamiento, la memoria, el comportamiento psicomotor, la emoción y el ciclo de sueño-vigilia. La duración es variable, desde unas horas hasta varias semanas, y el grado de la severidad puede ser desde leve hasta muy severo.

dependencia. Conjunto de fenómenos del comportamiento, cognitivos y fisiológicos que pueden desarrollarse tras el consumo repetido de una sustancia psicoactiva, ya sea legal o ilegal. Normalmente, estos fenómenos comprenden un poderoso deseo de tomar la droga, el deterioro del control de su consumo, el consumo persistente a pesar de las consecuencias perjudiciales, la asignación de mayor prioridad al consumo de la droga que a otras actividades, un aumento de la tolerancia y una reacción de abstinencia física cuando se deja de consumir la droga. De acuerdo con la CIE-10 (ICD)-10, se diagnostica dependencia si se han experimentado tres o más de los criterios especificados en el plazo de un año.

depresión. Entidad clínica o síndrome caracterizado por alteraciones persistentes, pero potencialmente reversibles, en el humor o ánimo de las personas, con síntomas presentes como tristeza, fatigabilidad persistente, anhedonia, ideas de minusvalía, culpa, desesperanza; alteraciones en el apetito, sueño y libido, enlentecimiento psicomotor.

descriminalización. Se refiere a retirar del contenido del derecho penal los delitos relacionados con actividades como el consumo y tenencia o posesión de alguna droga psicoactiva considerada ilegal. Es decir que estas acciones no se persiguen como delitos, pero pueden ser objeto de infracciones administrativas.

desintoxicación. Proceso mediante el cual una persona deja de sufrir gradualmente los efectos de una sustancia psicoactiva. Como una maniobra clínica es el proceso de retirada (abstinencia) de la sustancia que se lleva a cabo de forma segura y eficaz, de manera que se reducen al mínimo los síntomas de la abstinencia.

despenalización. Hace referencia a una distensión en la sanción penal impuesta a los individuos que consumen y/o poseen una alguna droga psicoactiva considerada ilegal. Abarca normalmente el consumo personal y el tráfico en pequeña escala, y en general conlleva la eliminación o la reducción de las penas en prisión. Implica una modificación en la actuación del Estado, mas no en las leyes penales.

discriminación. Trato diferente y perjudicial que se da a un sujeto en virtud de su pertenencia a un grupo en cuestión (por ejemplo, de acuerdo con su raza, sexo, ideología, etcétera).

dolor crónico. Dolor que tiene una duración de más de seis meses.

droga. Término con varias acepciones. A nivel farmacológico se define como “toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones”. Coloquialmente, “droga” hace referencia a las sustancias con efectos psicoactivos (incluyendo al alcohol y al tabaco), aunque más comúnmente el término se emplea para hablar concretamente de las drogas ilegales.

droga ilegal. Sustancia psicoactiva cuya producción, venta o consumo están prohibidos. En sentido estricto, la droga en sí no es ilegal, lo son su producción, su venta o su consumo en determinadas circunstancias en una determinada jurisdicción. El término más exacto “mercado de drogas ilegales” hace referencia a la producción, distribución y venta de cualquier droga o medicamento fuera de los canales legalmente permitidos.

droga de impacto. La que el usuario identifica con más capacidad para producirle efectos negativos en áreas tales como la salud, la familia, el trabajo y el ámbito legal. Es la que principalmente motiva la demanda de tratamiento.

droga de inicio. Droga legal o ilegal que abre el camino al consumo de otras sustancias psicoactivas.

droga legal. Droga psicoactiva que está legalmente disponible en una determinada jurisdicción, incluyendo aquellas sustancias controladas, que se adquieren por prescripción médica.

dronabinol. Formulación farmacéutica del Δ^9 -THC, aprobada en los Estados Unidos para su uso como orexigénico y antiemético.

DSI (*depolarization induced suppression of inhibition*). En español, “supresión de la inhibición inducida por la despolarización”. Es una forma de señalización retrógrada en la cual participan los endocannabinoides. Permite que las neuronas puedan modular la entrada, tanto de estímulos inhibitorios como excitatorios, de forma que puede influir en procesos como la potenciación a largo plazo (LTP O *long term potentiation*) y la depresión a la largo plazo (*long term depression*).

DSM IV-TR (*Manual diagnóstico y estadístico, 4ª versión, revisada*). Se trata del sistema de clasificación de las enfermedades mentales propuesto por la Asociación Psiquiátrica Estadunidense (APA, por sus siglas en inglés).

DSM V. Quinta versión del *Manual diagnóstico y estadístico* de la APA.

eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal. Unidad endocrina interdependiente compuesta por el hipotálamo, la hipófisis anterior y la glándula suprarrenal, estructuras que establecen entre sí interacciones homeostáticas finas. Regula los niveles circulantes de glucocorticoides y participa en una variedad de procesos fisiológicos, como la respuesta al estrés.

eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo. Unidad endocrina compuesta por el hipotálamo, la hipófisis anterior y la tiroides, estructuras que se comunican entre sí y establecen interacciones homeostáticas. Regula el funcionamiento de la glándula tiroides y los niveles de las hormonas tiroideas.

endocannabinoides. Son compuestos derivados de lípidos que se producen en forma natural en los humanos y otros seres vivos y actúan sobre los receptores a cannabinoides. Se considera que son mensajeros intercelulares, que participan en mecanismo de regulación retrógrada. Entre los endocannabinoides más conocidos se encuentran la anandamida, el 2-araquidonoilglicerol, la oleamida y el 2-araquidonilgliceril éter.

enfermedad terminal. Término que se emplea en medicina para referirse a una enfermedad que no puede ser curada o tratada apropiadamente y se espera la muerte del paciente en un lapso relativamente corto (semanas, meses).

epidemiología. Estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud.

EPOC (*enfermedad pulmonar obstructiva crónica*). Es una enfermedad progresiva que causa dificultad para respirar. Abarca dos entidades principales: el enfisema y la bronquitis crónica.

esclerosis múltiple. Enfermedad autoinmune inflamatoria de tipo neurodegenerativo. Se caracteriza por inflamación crónica, desmielinización y gliosis. Las lesiones están diseminadas y afectan cualquier parte del sistema nervioso central, lo que determina una gran variabilidad en su expresión, en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento.

estereotipos. Conjunto de creencias acerca de los atributos que poseen personas o grupos específicos; son la expresión y racionalización de un prejuicio.

estigma. Representación social negativa basada en características físicas, psíquicas o sociales de un individuo, y que lleva a que éste sea desacreditado, aislado o discriminado.

FAAH (*amidohidrolasa de ácidos grasos*). Enzima encargada de degradar la anandamida y el 2-AG.

factor confusor. Alude a una situación que distorsiona la asociación entre otras dos variables.

factor predictor. Variable o elemento que explica la probabilidad de que ocurra un evento.

factor protector. Características personales o elementos del ambiente, o la percepción que se tiene sobre ellos, capaces de disminuir la probabilidad de que el sujeto sufra una enfermedad, lesión u otro desenlace desfavorable. **factor de riesgo.** Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad, lesión u otro desenlace desfavorable. **fertilidad.** Capacidad de un ser vivo para producir una progenie.

FEV1 (*forced expiratory volume in 1 second*). En español, “volumen expiratorio forzado en el primer segundo”, es decir, volumen de aire que durante una exhalación forzada es expulsado en el primer segundo. Su disminución es un indicador de obstrucción de la vía aérea.

FEV1/FVC. Variable espirométrica que indica la proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Un valor menor de 0.7 es sugestivo de obstrucción de la vía aérea.

fibromialgia. Entidad nosológica caracterizada por dolor crónico musculoesquelético, generalizado, no explicable, a menudo con una variedad de síndromes acompañantes, como colon irritable, vejiga hiperactiva, alteraciones del sueño, bruxismo, hipersensibilidad al dolor, entre otros.

fitocannabinoides. Son aquellos cannabinoides sintetizados naturalmente por *Cannabis sativa* y otras especies de *Cannabis*, a los cuales se atribuyen principalmente los efectos psicotrópicos y farmacológicos de esta planta.

flavonoides. Metabolitos secundarios de las plantas. Cumplen diversas funciones; por ejemplo, dan a la planta resistencia contra la fotooxidación y actúan como mecanismo de defensa ante los herbívoros. Tienen propiedades farmacéuticas de interés, pues se ha descrito que actúan como antibióticos, antioxidantes y antiinflamatorios.

fluencia verbal. Capacidad de producir un habla espontáneamente fluida, sin excesivas pausas ni fallas en la búsqueda de palabras. Se valora a través de pruebas de fluencia semántica y fonológica, que consisten en producir palabras pertenecientes a un mismo campo semántico o que inicien con una letra preestablecida. Depende de las funciones ejecutivas y mnésicas.

funciones ejecutivas. Se considera el grupo de funciones mentales que ponen en marcha, organizan, integran y manejan otras funciones. Permiten al individuo predecir las consecuencias de corto y largo plazo de sus acciones, evaluar las mismas al momento de llevarlas a cabo y hacer los ajustes necesarios para obtener el resultado deseado.

FVC (forced vital capacity). En español, “capacidad vital forzada”. Es el máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Se expresa como volumen y se considera normal cuando es mayor de 80% de su valor teórico.

glucocorticoides. Hormonas sintetizadas principalmente en la corteza suprarrenal, como el cortisol, la cortisona y la corticoesterona. Participan en numerosas funciones biológicas, incluyendo la regulación del metabolismo de carbohidratos y otros nutrientes, y la supresión de la respuesta inmune.

hachís. Derivado de *Cannabis sativa*. Se refiere al producto que se obtiene cuando la resina que producen las glándulas de la planta es desecada y prensada.

hormona folículo estimulante (FSH). Hormona peptídica, sintetizada por los gonadotropos de la hipófisis anterior, que, entre otras funciones, regula la maduración de los folículos y el proceso de ovulación en las mujeres y la espermatogénesis en los hombres.

hormona leutinizante (LH). Hormona glucoprotéica, secretada por los gonadotropos de la hipófisis anterior. Participa en la maduración final del folículo, la producción de estrógenos, la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la producción de progesterona. En los hombres actúa sobre las células de Leydig favoreciendo la síntesis de testosterona.

incidencia. Frecuencia de aparición de casos nuevos de un problema o daño a la salud en un periodo.

infertilidad. Incapacidad de una pareja para lograr un embarazo que derive en el nacimiento de un producto después de un año de mantener relaciones sexuales sin emplear ningún método anticonceptivo.

inicio tardío del consumo de marihuana. Inicio en el consumo de marihuana después de los 18 años.

inicio temprano del consumo de marihuana. Inicio en el consumo de marihuana antes de los 18 años.

interleucinas. Conjunto de citocinas sintetizadas principalmente por los leucocitos, encargadas de regular funciones de las células inmunes, como la activación, diferenciación y proliferación. También ejercen acción sobre otro tipo de células (p. ej., células endoteliales y neuronas).

interneuronas gabaérgicas. Son un tipo representativo de las células inhibitorias, que liberan GABA. Característicamente son de axón corto, y en la corteza cerebral, el hipocampo y otras estructuras establecen sinapsis con neuronas excitatorias, contribuyendo a regular la actividad de un circuito neuronal.

intoxicación. Estado posterior a la administración de una sustancia psicoactiva que causa alteraciones en el nivel de conciencia, en lo cognitivo, en la percepción, en el juicio, en la afectividad o en el comportamiento, o en otras funciones y respuestas psicofisiológicas. Las alteraciones están relacionadas con los efectos farmacológicos agudos de la sustancia y con las respuestas aprendidas a dicha sustancia, y desaparecen con el tiempo.

Iowa Strengthening Families Program (ISFP). Es un modelo preventivo que incluye la

- participación activa de los padres, el desarrollo de competencias sociales y de habilidades de autocontrol y parentaje, que ha mostrado ser útil para prevenir el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas en los menores de edad.
- legalización.** Eliminar los tipos penales que castigan los delitos relacionados con los estupefacientes o con algunos en particular (legalización de la marihuana), por ejemplo el consumo y la tenencia, y también otros como el cultivo, la producción y el tráfico.
- ley del efecto.** Predice que la probabilidad de que se vuelva a exhibir una conducta dependerá de sus consecuencias.
- lipopoliacáridos (LPS).** Son polímeros compuestos por ácidos grasos y cadenas de poli- y oligosacáridos. Se encuentran en la pared de las células bacterianas Gram negativas. El organismo reconoce este polímero como un antígeno, es decir, es una molécula que puede desencadenar la activación del sistema inmune.
- LTD (*long term depression*).** Depresión a largo plazo. Es un proceso que deriva en una menor eficacia de la transmisión sináptica entre dos neuronas. Se trata de un mecanismo que debilita selectivamente una sinapsis.
- LTP (*long term potentiation*).** Potenciación a largo plazo. Es un mecanismo que mejora la transmisión sináptica entre dos neuronas, aparentemente a través de la sensibilización de la neurona postsináptica a las señales emitidas por la neurona presináptica. Forma parte de los procesos que subyacen a la neuroplasticidad y se piensa que está relacionado con la formación de memorias y con el aprendizaje.
- MAGL (monoacilglicerol lipasa).** Enzima que participa en la degradación de 2-AG.
- manejo por contingencias.** Se refiere a una técnica operante que intenta modificar una conducta por medio del control de sus consecuencias. En caso de los usuarios de drogas se refuerza positivamente la abstinencia a través de *vouchers* o algún sistema de cupones.
- MAPK (*mitogen-activated protein kinases*).** Proteína quinasa activada por mitógenos. Proteína que forma parte de una ruta de señalización intracelular, también conocida como vía MAPK/ERK, que regula la expresión de distintos genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular, la sobrevivencia de la célula y la apoptosis.
- marihuana.** Preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de *Cannabis sativa* u otra variedad de *Cannabis*, como *Cannabis indica*.
- marihuana medicinal.** Se refiere al uso de *Cannabis sativa* como medicamento.
- memoria.** Función mental que codifica, almacena y recupera la información, a manera de evocaciones ya sean implícitas o declarativas, a corto o a largo plazo.
- memoria de trabajo.** Es una forma de memoria a corto plazo que permite procesar información a partir de la combinación de percepciones y experiencias pasadas. A través de este proceso el sujeto es capaz no sólo de recordar la información, también de procesarla y transformarla. Forma parte de las funciones ejecutivas y depende del funcionamiento de las cortezas prefrontales.
- modelo de la vulnerabilidad común.** Supone que la progresión en el uso de distintas drogas refleja que algunos sujetos presentan factores que los hacen más vulnerables al uso de sustancias, y que el orden seguido es debido en gran parte a la tolerancia social al uso de las distintas drogas psicoactivas, y a la facilidad de acceso a éstas.
- multidimensional family therapy (MDFT).** Modelo con un enfoque ecológico, multimodal y humanista diseñado para el manejo del adolescente usuario de marihuana.
- nabilona.** Es un cannabinoide sintético, con acción similar al THC, aprobado para el manejo de las náuseas debidas al tratamiento con quimioterapia.
- NAPE-PLD (fosfolipasa D hidrolizante del N-araquidonil-fosfatidil etanolamina).** Enzima que es parte de la vía de síntesis de la araquidoniletanolamida o anandamida.
- neuroadaptación.** Alteraciones neuronales asociadas a la tolerancia y a la aparición de un síndrome de abstinencia.
- neurodesarrollo.** Proceso dinámico que resulta de la interacción del sujeto con su medio ambiente, y que deriva en la maduración orgánica y funcional del sistema nervioso central. Durante el neurodesarrollo se identifican etapas conocidas como periodos críticos, durante los cuales se da la reorganización de circuitos y funciones cerebrales y es cuando el sujeto puede adquirir ciertas habilidades, capacidades y conductas.
- neuronas del núcleo accumbens.** Neuronas espinosas medianas, que sintetizan GABA.

núcleo accumbens (Nac). Grupo de neuronas, ubicado donde el núcleo caudado y la porción anterior del putamen confluyen lateralmente con respecto al septum pellucidum. Recibe aferencias dopaminérgicas del área ventral tegmental. Forma parte del sistema de recompensa.

O-araquidonoil-etanolamina (OAE). Agonista total del receptor CB2R. *In vitro* se comporta como un agonista total del CB1R.

oleamida. Es un compuesto derivado de ácidos grasos que tiene afinidad por los receptores a cannabinoides. Se ha descrito que tiene diversos efectos biológicos, como la inducción de sueño, supresión de la respuesta inmune y la activación de los receptores a serotonina y GABA.

orexigénico. Fármaco, compuesto u hormona que estimula el apetito.

PDFY (Preparing for the Drug-Free Program). Programa basado en el desarrollo de habilidades de parentaje. Se focaliza en las relaciones familiares, la comunicación y la resolución de conflictos. Ha mostrado ser útil para prevenir el consumo de drogas y alcohol en los adolescentes.

percepción. Interpretación secundaria de las sensaciones con base en la experiencia y los recuerdos previos.

PIP2 (fosfatidil inositol bifosfato). Molécula que es parte de la membrana de las células. Es el sustrato a partir del cual se inicia la síntesis del 2-AG.

PKA (proteína quinasa). Enzima que forma parte de un sistema de segundos mensajeros, cuya actividad depende de la concentración de AMPC. Activa a receptores y a otras enzimas que regulan la expresión de genes en la célula.

poda sináptica. Proceso que implica la eliminación de las conexiones sinápticas poco activas, favoreciendo la sobrevivencia de aquellas sinapsis que se utilizan en forma más frecuente, lo cual asegura un funcionamiento más fino y eficiente de los circuitos cerebrales. Típicamente inicia durante la adolescencia.

policonsumo de drogas. Consumo de más de una droga legal o ilegal o de más de un tipo de droga por una persona, normalmente al mismo tiempo o una detrás de otra, y por lo general con la intención de aumentar, potenciar o contrarrestar los efectos de otra droga. El término se usa también de forma más general para designar el consumo no relacionado de dos o más sustancias por la misma persona. Tiene una connotación de consumo ilegal, si bien el alcohol, la nicotina y la cafeína son las sustancias usadas con más frecuencia en combinación con otras.

polineuropatía distal simétrica. La polineuropatía se refiere a un proceso inflamatorio y degenerativo del sistema nervioso periférico. Afecta la transmisión de los estímulos sensitivos, motores y autonómicos. Entre los síntomas están parestesias, debilidad y problemas tróficos de piel y de las articulaciones.

política en materia de drogas. En el contexto de las sustancias psicoactivas es el conjunto de políticas diseñadas para influir en la oferta y la demanda de drogas ilegales, a escala local, nacional o internacional. En este sentido, la política en materia de drogas no incluye la política farmacéutica (excepto en lo que se refiere al desvío al uso no médico) ni tampoco la política sobre alcohol y tabaco.

PPARS (peroxisome proliferator activated receptor). Grupo de proteínas que actúan como factores de transcripción, regulando la expresión de algunos genes importantes en la diferenciación celular y el metabolismo. Pueden ser activadas por cannabinoides, como la oleoiletanolamida.

prevalencia. Es la proporción de individuos de una población que presentan un determinado comportamiento, problema o daño a la salud en un momento dado.

prevención. De acuerdo con la OMS, se refiere a las medidas destinadas no solamente a prevenir aparición de una enfermedad, tales como la reducción de los factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida. En el caso del consumo de drogas puede orientarse hacia distintos objetivos, como evitar que el sujeto utilice sustancias psicoactivas, favorecer que inicie el consumo a edades más tardías, disminuir los daños asociados con su empleo y dar tratamiento oportuno a los usuarios problemáticos de marihuana.

problemas o trastornos externalizados. Son aquellos trastornos mentales que se manifiestan en conductas evidentes para un observador y frecuentemente disruptivas del entorno. Incluyen el trastorno por déficit de atención, el trastorno disocial y el trastorno de conducta (considerado como una entidad diagnóstica en el *DSM IV-TR*). Inician durante la infancia u adolescencia y son más comunes en los hombres.

problemas o trastornos internalizados. Se emplea el término para referirse a los trastornos mentales en los menores de edad, que no se traducen en una disrupción importante del entorno, y

que se manifiestan principalmente por síntomas cognitivos y emocionales, más evidentes para el propio sujeto. Incluyen los trastornos depresivos y ansiosos.

prohibición. Política por la cual se prohíbe el cultivo, la fabricación y/o la venta (y a veces el consumo) de una sustancia psicoactiva.

prolactina. Hormona peptídica, secretada por las células lactotropas de la hipófisis anterior, que actúa sobre la glándula mamaria favoreciendo la producción de leche y sobre el cuerpo lúteo, estimulando la síntesis de progesterona.

proteínas G. Es una familia de proteínas que participan en los procesos de señalización celular. Actúan como transductores, que permiten llevar la información desde un receptor hasta una o más proteínas efectoras, como la adenilato ciclasa. Se encuentran asociadas a múltiples receptores, incluyendo el CB1R y el CB2R.

psicoactiva, sustancia o droga. Sustancia, legal o ilegal, que cuando se ingiere afecta los procesos mentales, como la percepción, la cognición y el estado de ánimo.

psicosis. Síndrome clínico que incluye algunos de los siguientes síntomas: ideas delirantes, distorsiones cognitivas, alteraciones sensorio-perceptuales (alucinaciones y/o ilusiones), pensamiento desorganizado, errores de juicio y alteraciones conductuales secundarias al pensamiento delirante. El síndrome puede presentarse en episodios agudos y reversibles (p. ej., episodio psicótico secundario al consumo de anfetaminas), o de manera crónica e irreversible (p. ej., esquizofrenia).

psicoeducación. Se refiere a una serie de técnicas orientadas a dar información y apoyo emocional a los individuos afectados por un padecimiento y sus familiares.

psicotrópico(a). Véase *psicoactiva* (sustancia o droga).

reacción acrosómica. Se refiere a la formación del acrosoma en la cabeza del espermatozoide. El acrosoma es una vesícula que contiene una serie de enzimas, las cuales permiten que el espermatozoide separe las células que rodean al óvulo y que rompa la zona pelúcida para que se lleve a cabo la fecundación.

recaída. Acción de volver a beber o a consumir otra droga tras un periodo de abstinencia, acompañada a menudo de la reinstauración de los síntomas de dependencia.

receptor a cannabinoides. Son proteínas formadas por siete dominios transmembranales y acoplados a las proteínas G. Los cannabinoides muestran afinidad por estos receptores, independientemente de su origen (endógenos, fitocannabinoides o sintéticos). Se ha descrito dos tipos principales: el CB1R, o receptor a cannabinoides tipo 1, y el CB2R, o receptor a cannabinoides tipo 2. En forma más reciente han sido identificados otros receptores con afinidad por los cannabinoides, como el GPR55.

receptor a cannabinoides tipo 1. Véase *CB1R*.

receptor a cannabinoides tipo 2. Véase *CB2R*.

reducción de daños. Se refiere a las políticas o los programas que se centran directamente en reducir los daños derivados del consumo de alcohol o drogas. Se utiliza especialmente para referirse a aquellas políticas o programas que intentan atenuar o controlar los daños sin afectar necesariamente el consumo de las sustancias.

reducción de la demanda. Término general usado para describir las políticas o programas dirigidos a reducir la demanda de drogas psicoactivas entre los consumidores. Se aplica fundamentalmente a las drogas ilegales, sobre todo a las estrategias de prevención, tratamiento y rehabilitación.

reducción de la oferta. Término general que se utiliza para referirse a las políticas o los programas dirigidos a prohibir la producción y la distribución de drogas. Incluye las estrategias a través de las cuales el Estado persigue y sanciona el tráfico de sustancias ilícitas.

reforzador. Estímulo que aumenta la probabilidad de que una conducta se repita en un futuro.

reforzador negativo. Estímulo desagradable o aversivo. Aumenta la probabilidad de aquellas conductas que facilitan eliminarlo o evitarlo.

reforzador positivo. Estímulo placentero o satisfactorio que aumenta la probabilidad de que se repita una conducta.

resiliencia. Capacidad para adaptarse ante situaciones adversas y sobreponerse a éstas de manera exitosa.

respuesta inmune celular. Tiene la finalidad de defender al organismo contra aquellos agentes que proliferan en el interior de la célula. Está mediada por los linfocitos TH1 (linfocitos T Helper 1) e involucra la activación de la célula NK (*natural killer*, o linfocitos citolíticos) y/o los macrófagos.

respuesta inmune humoral. Implica la producción de anticuerpos por los linfocitos B y células plasmáticas. Es una vía que depende de la función de los linfocitos TH2 (linfocitos T Helper 2) y está dirigida hacia microorganismos extracelulares.

revisión sistemática. Estudio integrativo, observacional, retrospectivo, secundario, que analiza e integra la información esencial de los estudios primarios de investigación sobre un tema o problema de salud específico.

riesgo. Probabilidad de que se produzca un hecho asociado con un daño a la salud (incluyendo la muerte), al proyecto de vida o a la calidad de vida.

rimonabant (SR141716). Cannabinoide sintético, que actúa como un antagonista de los receptores CB1R. Originalmente fue utilizado como medicamento para el tratamiento de la obesidad, pero se retiró del mercado debido a que se asoció con efectos adversos como depresión, ansiedad e ideación suicida.

Sativa. Nombre de una mezcla comercial que contiene tetrahidrocannabinol y cannabidiol (1:1). Autorizado en casos de epasticidad leve a moderada en pacientes con esclerosis múltiple.

Sativex. Nombre comercial de un preparado farmacéutico, cuyos compuestos activos son el Δ^9 -THC y el cannabidiol. Aprobado para aliviar los espasmos musculares en los pacientes con esclerosis múltiple.

señalización celular, proceso de. Se refiere al mecanismo que explica cómo una señal extracelular, por ejemplo, un neurotransmisor, que estimula un receptor en la superficie de las neuronas logra modificar la función de la célula, incluyendo la expresión de genes y su actividad.

síndrome de abstinencia. Conjunto de síntomas y signos con grado de intensidad y agrupamiento variables que aparecen al suspender o reducir el consumo de una sustancia psicoactiva que se ha consumido de forma repetida, habitualmente durante un periodo prolongado y/o en dosis altas.

síndrome amotivacional. Conjunto de síntomas entre los que se incluye desinterés, apatía, fatiga, intolerancia a la frustración, falla atencional e indiferencia afectiva ante estos síntomas, abandono del cuidado personal, ideas de minusvalía, entre otros.

sistema de defensa. Serie de núcleos interconectados que median sensaciones subjetivas de miedo y rechazo hacia un estímulo potencialmente dañino.

sistema endocannabinoide. Sistema biológico integrado por los receptores a cannabinoides, sus ligandos naturales, así como las enzimas que participan en su síntesis y degradación.

sistema límbico. Grupos de estructuras cerebrales que participan en la regulación de diversas funciones fisiológicas ante estímulos del medio interno o externo que condicionan una respuesta emocional e integra circuitos que resultan básicos para la sobrevivencia, como el circuito del miedo y del placer. Algunas de sus estructuras, como el hipocampo, tienen un papel importante en la memoria a largo plazo y en el aprendizaje.

sistema de recompensa. Se refiere a una serie de estructuras en el sistema nervioso central, incluyendo las vías que las comunican entre sí, responsables del placer derivado de ciertos estímulos. Su función biológica es que el organismo repita aquellas acciones que resultan esenciales para la sobrevivencia como la alimentación y la conducta sexual. La dopamina es uno de los neurotransmisores que median el funcionamiento de este sistema.

sobredosis. Consumo de cualquier droga o medicamento en una cantidad que provoca efectos adversos agudos físicos o mentales.

sustancias (o drogas) controladas. Sustancias psicoactivas y sus precursores cuya distribución está prohibida por la ley o bien restringida a usos médicos y farmacéuticos. Las sustancias que están actualmente sujetas a este control varían en cada país. El término se utiliza a menudo para referirse a las sustancias psicoactivas y sus precursores, mencionados en los convenios internacionales sobre drogas. Las sustancias controladas se clasifican habitualmente en categorías que reflejan los diferentes grados de restricción de su disponibilidad.

sustancia ilegal. Véase *droga ilegal*.

sustancia legal. Véase *droga legal*.

terapia cognitivo conductual (TCC). Es una técnica de terapia basada en la reestructuración cognitiva. Tiene por objeto que el sujeto entienda el vínculo que existe entre el pensamiento y la conducta. Se vale de estrategias que buscan favorecer la flexibilización y modificación de los esquemas cognitivos disfuncionales y de los pensamientos automáticos que derivan de los mismos.

teoría de la puerta de entrada. Es la idea de que la trayectoria en el empleo de sustancias sigue un

orden jerárquico, en el cual las primeras drogas en ser consumidas son el alcohol y el tabaco, a las que después se agrega el consumo de marihuana y posteriormente el de otras drogas ilegales. Supone que existe un efecto causal, es decir, el consumo de drogas legales lleva al individuo a experimentar con marihuana y, a su vez, el empleo de esta droga contribuye a que el individuo se inicie en el consumo de otras sustancias ilegales.

terpenos. Son compuestos orgánicos derivados del isopreno. Dan coloración a algunas plantas y vegetales, y participan en la síntesis de vitaminas A, K y E.

THC. Véase Δ^9 -THC (*delta-9-tetrahidrocannabinol*).

tolerancia. Disminución de la respuesta a una dosis concreta de una droga, legal o ilegal, o a un medicamento, que se produce con el uso continuado, por lo que se necesitan dosis más altas para conseguir los efectos que se obtenían al principio con dosis más bajas.

trastornos por consumo de sustancias. Categoría del *DSM V*, bajo la cual se incluyen los distintos diagnósticos relacionados con un patrón desadaptativo en el consumo de sustancias.

trastornos psicóticos. Se refiere a aquellos trastornos psiquiátricos en los cuales los síntomas psicóticos son la manifestación principal de la enfermedad (por ejemplo, la esquizofrenia, el trastorno delirante, entre otros).

TRPV1 (*transient receptor potential cation channel*). Receptor que es activado por la capsaicina y que es modulado por los endocannabinoides. Participa en mediar las sensaciones de dolor y de cambio de temperatura.

uso. Véase *consumo*.

uso problemático. Véase *consumo problemático*.

uso recreativo de marihuana. Véase *consumo recreativo de marihuana*.

usuarios no problemáticos de marihuana. En este texto usamos el término para referirnos a los individuos consumidores de marihuana en quienes ni la cantidad utilizada de marihuana ni los periodos en el que comenzó a utilizarse, el contexto en el que se emplea, como tampoco la regularidad de su uso, ni la sumatoria de las vulnerabilidades individuales, han sido causa de repercusiones en las distintas esferas de funcionamiento del individuo, ni han puesto en un riesgo significativo al sujeto o a terceros.

usuarios problemáticos de marihuana. Se refiere a los sujetos que presentan dependencia a esta sustancia o que cursan un patrón de consumo congruente con abuso o consumo perjudicial. En este grupo también puede incluirse a los individuos que consumen la sustancia durante periodos críticos, como la adolescencia o el embarazo, pues independientemente de si el individuo presenta problemáticas derivadas del uso, la exposición a marihuana resulta en un alto riesgo de complicaciones a futuro.

variable confusora. Véase *factor confusor*.

2-AG (2-araquidonoil glicerol). Es un endocanabinoide que tiene afinidad similar por los receptores CB1R y CB2R. Las concentraciones en sistema nervioso central son más altas que las de la anadamida y aparentemente también es más potente que este endocanabinoide.

2-araquidonoil-dopamina. Endocanabinoide que se une preferentemente a los receptores CB1R y también es un agonista de los receptores TRPV1. Se conoce poco acerca de su función biológica.

2-araquinodil gliceril éter (2-AGE o noladin éter). Endocanabinoide que une a ambos receptores a cannabinoides, pero tiene mayor afinidad por CB1R. Es un compuesto más estable que el 2-AG, por lo que su vida media es mayor. Tiene un efecto analgésico, orexigénico y en modelos animales se han descrito efectos antiproliferativos sobre células cancerígenas.

11-nor-9-carboxi-THC (THCCOOH). Metabolito del THC.

Δ^9 -THC (*delta-9-tetrahidrocannabinol*). Fitocanabinoide que se encuentra en *Cannabis sativa* L. en porcentaje variable, agonista de los CB1R y CB2R. Se considera que su acción sobre el CB1R explica el efecto psicotrópico de la marihuana.

ACERCA DE LOS AUTORES

JUAN RAMÓN DE LA FUENTE es egresado de la Facultad de Medicina de la UNAM y de la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota. Es profesor de la UNAM desde 1980, donde fue coordinador de la investigación científica, director de su Facultad de Medicina y rector. Fue también secretario de Salud federal y presidente de las academias Nacional de Medicina y Mexicana de Ciencias. Presidió la junta directiva del programa de la ONU contra el sida, la Asociación Internacional de Universidades, en la Unesco, y el Consejo de la Universidad de las Naciones Unidas, en Tokio. Por sus contribuciones en el campo de la salud mental recibió el Premio Nacional de Ciencias y Artes. Es doctor *honoris causa* por diversas universidades nacionales e internacionales y actualmente preside el consejo del Aspen Institute México y dirige el Seminario de Estudios sobre la Globalidad en la UNAM.

DENÍ ÁLVAREZ ICAZA GONZÁLEZ cursó la carrera de medicina en la UNAM y la especialidad en psiquiatría en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). Cuenta con estudios de posgrado en genética psiquiátrica y biología molecular, psicofisiología y neurobiología. Ha participado en proyectos de investigación en el campo de la farmacogenética y los sistemas de respuesta al estrés, y se ha especializado en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos relacionados con eventos traumáticos. Trabaja en el área de investigaciones epidemiológicas y psicosociales del INPRFM.

MARIO MELGAR ADALID es doctor en derecho por la UNAM así como profesor de la Facultad de Derecho e investigador del Instituto de Investigaciones Jurídicas; fungió además como abogado general de esa misma universidad. Es consejero fundador del Consejo de la Judicatura Federal y oficial mayor de la Secretaría de Salud, así como secretario general administrativo, coordinador de humanidades y director de la Escuela de Extensión en San Antonio, Texas, de la UNAM. Ha participado en publicaciones que abordan temas como la justicia electoral, el consejo de la judicatura federal y la aplicación de justicia en Estados Unidos.

FRANCISCO MESA RÍOS es egresado de Facultad de Medicina de la UNAM y de la especialidad en psiquiatría en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (HPFBA). Es profesor de la carrera de medicina de la UNAM, del IPN, y de la de psicología en la Universidad del Claustro de Sor Juana. En el 2010 recibió el reconocimiento Best Discussant Early Career Psychiatrist en el congreso mundial de la World Psychiatric Association. Dirige el Servicio de Consulta

Externa del HPFBA y está al frente de la Secretaría de Atención a Jóvenes Psiquiatras de la APM.

OSCAR PROSPERO GARCÍA es médico cirujano, maestro en psicología y doctor en neurociencias. Labora como investigador en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UNAM. El estudio del sistema endocannabinoide ha sido su línea de investigación principal. Es autor de más de 120 artículos de circulación nacional e internacional, y es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y de diversas sociedades académicas, como la International Cannabinoid Research Society, la International Drug Abuse Research Society y la Sociedad Española sobre Investigación en Cannabinoides.

LUCIANA RAMOS LIRA es licenciada en psicología por la UAM-Xochimilco, maestra y doctora en psicología social por la UNAM, y realizó una estancia posdoctoral en la Universidad Estatal de Arizona. Es investigadora de tiempo completo en la Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales del INPRFM, y es profesora en el posgrado en salud mental pública de la UNAM y miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Su línea de investigación incluye el estudio del impacto psicosocial y el efecto traumático de la violencia en general, de la violencia contra las mujeres y entre los jóvenes, desde una perspectiva de género.

RODOLFO RODRÍGUEZ CARRANZA es egresado de la Facultad de Medicina de la UNAM y doctor en ciencias químicobiológicas por el IPN. Es autor de numerosos capítulos, libros y de 130 artículos, citados en más de 700 ocasiones en la literatura internacional. Su línea de investigación principal es el desarrollo de nuevos fármacos. Tiene seis patentes internacionales y una nacional. Su trayectoria ha sido reconocida con distinciones como los premios Eduardo Liceaga y Universidad Nacional, en 2013, entre otras. Actualmente es jefe del Laboratorio de Desarrollo de Medicamentos en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM y profesor de tiempo completo en esa misma institución.

GADY ZABICKY SIROT se formó como médico cirujano y como psiquiatra especialista en adictología. Fundó la Clínica de Investigaciones Relacionadas con Sustancias del INPRFM, y colaboró en diversos proyectos de investigación en la Universidad de Rockefeller y en la Clínica Adelson en Tel-Aviv, Israel. Ha participado en numerosos foros y discusiones dirigidos a la regulación de las sustancias psicoactivas, así como en publicaciones y conferencias en torno al tema. Actualmente labora en su práctica privada y funge como vocal del Colectivo por una Política Integral hacia las Drogas (CUPIHD).

ÍNDICE ANALÍTICO

- abandono escolar: 207, 220-223; factores ambientales, 222; factores familiares, 222-223
- aborto: 68, 191-192, 282
- abstinencia: 80, 103, 103n, 124-128, 130-138, 140-145, 183, 222, 228, 232, 235, 240, 309, 314-317, 319, 321, 323, 326; mantenimiento de, 315, 317; a marihuana, 130-131, 313, 315; prolongada, 103, 103n, 317; síndrome de, 122, 127-128, 130-131, 313-315; tratamiento para la, 314-318, 322-327
- accidentes: 207, 227, 236; automovilísticos: 238-243; fatal: 239-240; viales: 38, 120, 236, 239-241, 243-245
- adolescencia: 53-54, 56, 83-84, 108-109, 112, 137-139, 143-144, 148, 151, 153, 155-156, 158, 160, 162, 165-167, 169-170, 230, 232, 296-297, 341
- Adolescent Community Reinforcement Approach (ACRA): 325
- adulterantes, su impacto en la salud: 120
- África, incidencia de cáncer en: 202, 204
- agresión: 231-233; agresión, síntoma, 131; agresión sexual, 231; agresivo, comportamiento, 107-108; agresor, 230; conductas agresivas, 228, 232; reacciones agresivas, 228; respuestas agresivas, 228
- Albania, producción de marihuana en: 87
- alcohol: 9, 107, 117-118, 120, 210, 213-215, 218-219, 229, 231, 232-235, 238-240, 242-247, 258, 288, 295, 298-299, 316, 334; abuso de, 79, 163, 211; como droga de entrada, 208-211; como droga de impacto, 98-101, 104; como droga de inicio, 98-101, 104; consumo de, 83, 103n, 110, 114, 178, 209-210, 212, 214, 216, 229-230, 267, 298; consumo perjudicial de, 226; consumo riesgoso de, 107, 110, 113-114; crímenes sexuales, 231-232, 235; delincuencia bajo influjo del, 233-235; dependencia al, 110, 211, 217, 246, 311; en sangre, 242-247; gravedad de su combinación con drogas ilegales, 101, 208, 239; intoxicación con, 232, 235; uso excesivo de, 111; uso nocivo de, 300
- alteraciones: 32, 34-36, 38, 40, 43, 52, 131, 133-135, 138, 140-141, 143-144, 165, 170, 172, 179, 182, 184-186, 191, 197, 238, 337, 339-340; cognitivas, 33-38, 132-136, 138, 140, 143-145, 166, 242; perceptuales, 33-38, 145; psicomotoras, 33-38
- Alzheimer: 343
- anandamida: 41-42, 46-48, 55, 60, 62-71, 125; y aparato respiratorio, 72-74; y sistema reproductor, 63-68
- ansiedad: 32-33, 56, 110, 112, 114, 150; durante la adolescencia, 165; durante el síndrome de abstinencia, 124-125, 130-131; en población femenina, 165; relacionada con el uso de marihuana, 32, 161, 165, 167

trastorno de, relacionado con el uso de marihuana: 165, 167
 años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad (AVAD): por el
 consumo de marihuana, 244-246; por el consumo de otras drogas, 246
 apetito: 33, 68-69, 131, 195-196, 285, 333, 342-343
 Argentina, uso legal de marihuana en: 345-346
 Asia, consumo de marihuana en: 87
 asma: 39, 333-334, 344; asmáticos, 175
 ataque isquémico transitorio: 177-178
 Australia: 87, 336, 244-245; conducción de vehículos bajo efectos de la
 marihuana, 238, 241; estudio sobre consumo en estudiantes, 160, 220;
 manejo del consumo, 308-309
 autoeficiencia: 322-323; autoeficacia: 320

 Baja California: marihuana, droga de elección en, 97
 Bolivia, política en uso de drogas en: 289
 Bulgaria, producción de marihuana en: 87

 Campeche, legislación sobre narcomenudeo en: 271
 Canadá, consumo de marihuana en: 88, 245; Ottawa Prenatal Prospective Study,
 168; uso medicinal de marihuana en, 345-346
 cáncer: 200, 244, 285, 333-334, 343-345, de cabeza y cuello, 203-204;
 cervicouterino, 205; glioma, 205-206; de pulmón, 200-203; tumor testicular
 no seminomatoso, 204-206
 cannabinoides: 14, 19, 23-29, 38, 41-46, 52, 55-57, 59-61, 63, 72-73, 118-119,
 125-126, 130-131, 144, 171, 179, 181, 183, 185, 196-198, 200, 204, 313, 316-317,
 333, 338, 344-345, 347-349; y apetito, 68-70, 195-196; efecto antiinflamatorio
 de los, 181, 185; propiedades analgésicas de los, 335-336; receptores de, 42-46,
 57-58, 63-64, 67, 74, 119, 171; uso clínico de los, 333, 347-348
Cannabis sativa: 13, 17, 19, 21-30, 43, 87, 118, 275; usos medicinales, 13, 19, 22,
 28, 331, 333-334, 339, 343, 346, 348-349
 capsaicina: 73-74, 335
 Caribe, consumo de marihuana en el: 86-88, 103
 carga global de enfermedad: dependencia a marihuana y, 243-246
 células: de Sertoli y Leydig, 64; de la granulosa: 66
 Centroamérica, consumo de marihuana en: 88
 Centros Nueva Vida: 302, 310-311
 centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales: 97-100, 104
 China, legislación sobre drogas en: 278, 280
 ciclo menstrual: la exposición a THC durante el, 189-191; los niveles sericos de
 AEA durante el, 66
 Ciudad de México, prevalencia de consumo de drogas en: 93-97, 104
 Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10): 80-81, 127-128, 130

cocaína: 40, 79, 234, 244-247, 251; consumo de, 214, 229- 230, 271-272, 276, 278-279, 296, 319; como droga de impacto, 98-100; como droga de inicio, 98-102

Código Penal: España, 284-286; México, 271, 273, 276

coffee shops: 283-284

Colima, consumo de drogas en: 94-95

Colorado: concentración permitida de THC, 241; legalización de la marihuana para uso recreacional, 251, 271, 282, 287 Comisión Nacional contra las Adicciones (Conadic): 301

comportamiento antisocial: 107, 110

conductas sexuales de riesgo: 188, 223, 225-227, embarazos no deseados, 226-227; enfermedades de transmisión sexual, 226-227; uso de condón, 225-226; VIH, 226

conexiones sinápticas: 50-51

Consejos Tutelares para Menores: 233, 235

Controlled Substances Act: 282, 282n

Coronary Artery Risk Development in Young Adult (CARDIA): 196, 198

costos individuales y sociales del uso de marihuana: 246-248

crack: 102, 234, 246-247, 279, 296; consumo de, 229

craving: 316-317

cristal: 101; como droga de impacto: 98-99; como droga de inicio, 98-99

déficit de atención: trastorno por: 107; déficit atencional, 133-134, 140; en la atención, 141; en la atención sostenida, 133

delincuencia: abandono escolar, 221; comportamiento violento, 231; organizada, 275, 304; uso de drogas, 253, 265-266

delitos contra la salud: 273, 273n, la reforma contra el narcomenudeo, 274-275; sentencias por, 277-279

delta-9-tetrahydrocannabinol: 25-26, 28-44, 46-47, 56, 68-69, 117-120, 126, 179-183, 185-186, 195, 197, 199, 288, 313, 331, 339-340; apetito, 68-69; concentración de, 25, 118-119; dosis usada en experimentos, 33-39; evento vascular, 177-178; niveles sericos de THC, 135, 239-241; niveles sericos de THC y accidentes, 239-243 sistema inmune, 180-182

dependencia: 80-81, 121, 121n, 122, 211, 266, 268-269; a la marihuana, 78, 80, 83-85, 103, 106-114, 122, 127, 128-132, 136-139, 157, 160-162, 230, 244-246, 262, 274, 293-294, 296, 306-307, 316-319, 321, 325-326; a la nicotina, 315; a las drogas, 215, 217; a polisustancias, 214; a sustancias; 80, 262, 324; al tabaco, 217; de alcohol, 110, 211, 217, 246, 311; de drogas ilícitas, 209, 211, 212, 217, 246, 305; de sustancias psicoactivas, 127, 308, 320; diagnóstico, 85, 122, 127-128, 136; factores de riesgo, 107-113, 129

depresión: 50, 54, 110, 112, 114, 157, 333-334, 342, 344, consumo de marihuana y, 158-162; episodios depresivos, 160, 166-167; hipótesis de la automedicación,

161-162; de la madre, 108-109, 111; suicidio y, 157-159
 Derecho Internacional: 271, 286-289
 derechos humanos: 251, estigmatización y discriminación, 253, 262-263, 268-270; políticas de inclusión, 268, 269-270; respeto a los, 268-269; violación a los derechos humanos de los usuarios, 270, 280, 288
 desintoxicación: 283; medicación para la fase de, 313-316; utilidad de antagonistas en la fase de, 316-317
 diabetes mellitus: propiedades farmacológicas de la marihuana para tratar la, 198-199, 333, 343-345
 discriminación: por consumo de marihuana, 251, 253, 263-264, 264n Distrito Federal: Asamblea Legislativa del, 273; *Código Penal* para el, 273; consumo de drogas en, 94-95; mujeres consumidoras en el, 95
 divorcio: 108, 111
 dolor: 333, 335-340, 342, 345, 347; abdominal, 130-131; agudo, 335; crónico, 334-338, 346; de espalda, 334; neuropático, 285, 334-335, 337-338, 347; en pacientes con VIH, 338
 dopamina: 312, 316; liberación de, 69, 123-126, 146; receptores de, 125-126, 146, 154, 167; niveles de, 124; metabolismo de la, 153n
 Drug Abuse Resistance Education (DARE): 299-300
 Drug Enforcement Administration (DEA): 281

Early Pearl: 23

efectos cognitivos de consumo de marihuana: abstracción, 38; en adolescentes, 139-142; en adultos, 133-139; atención, 34-36, 133, 139-141, 143; durante la intoxicación, 137, 144; flexibilidad cognitiva, 142; fluencia verbal, 136, 142; mecanismos de inhibición, 35, 37, 49, 52-53, 137-138, 142, 144, 169-170, 224, 228, 237; memoria, 134-135-137, 140-141; memoria de trabajo, 35, 53, 137-138, 141, 143-144, 170; persistentes, 138-139, 144; razonamiento, 38, 138, 142; toma de decisiones, 137-138; reversibilidad, 142-143
 efectos farmacológicos del consumo de marihuana: 31-38, 331, mecanismos de acción, 41-43
 efectos fisiológicos del consumo de marihuana: a nivel cardiovascular, 70-72; en el sistema reproductor masculino y femenino, 63-68; en vías las respiratorias, 72-73
 eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA): 61
 eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo: 62
 embarazo: bajo peso al nacimiento, 193; consumo de marihuana durante el, 192-195; desarrollo del sistema nervioso central, 194-195; malformaciones en el producto, 193; restricción del crecimiento, 193
Encuesta nacional de adicciones (ENA): 90-93, 113, 210, 295, 302
 endocannabinoides: 19, 42, 44, 46-48, 55, 57-61, 63-66, 68-70, 72-74, 121, 123, 125, 144, 175, 196; su acción en el sistema nervioso central, 44, 49-53; síntesis

y degradación, 48
 enfermedad: autoinmune, 333, 338-339; pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 172-175; de transmisión sexual, 207, 226, 227; terminal, 342-343, 346
 enzima adenilato ciclasa: 42, 45
 epilepsia: 334, 343
 esclerosis múltiple: 285, 333-334, 338-340, 347-348
 España: 285-286; cultivo, 284-285; Plan Nacional de Drogas, 285; tráfico de marihuana en, 284; uso terapéutico de marihuana en, 285, 339, 345
 espermatozoides: 64-65, 188
 Estado de México, consumo de drogas en, 94-97, 104
 Estados Unidos: tratamiento jurídico de la marihuana en, 281-284; consumo de marihuana en, 87; despenalización del consumo de marihuana en, 251, 282; Instituto Nacional del Abuso de Drogas, 118; The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 172; uso terapéutico de marihuana en, 271, 345
 estigmatización de los usuarios de marihuana: 263-267; en el sistema de salud, 268-269
 Estonia, consumo de marihuana en: 87
 estudiantes: 14, 88, 90, 94-97, 104, 160, 208, 210, 220-222, 224, 227, 231, 260, 284, 300-301
 esquizofrenia: consumo de marihuana y, 145-148, 150-153, 155, 157, 245-246; factores genéticos y riesgo familiar, 152-155
 etanolamina: 46
 Europa, consumo de marihuana en: 87-88

 factores confusores: 209
 factores en el consumo de marihuana: abandono emocional materno a edades tempranas, 111, 112; depresión y ansiedad, 110, 112; familia, 108; maltrato infantil, 111, 112, 114; problemas de aprovechamiento académico, 114; sexo, 101, 104
 factores de protección: 106, 114
 factores de riesgo: 78, 86, 106, 106n, 108, 110, 112-114, 130, 147, 149, 157, 163, 176, 178, 218, 232, 296-297, 304
 fertilidad: 191, 192, femenina, 192, 195; fertilización *in vitro*, 192, 194; masculina, 189, 191, 195
 fibromialgia: 337
 Finlandia, uso medicinal de la marihuana en: 345-346
 fitocannabinoide: 23, 25, 28, 43-44
 Francia, consumo de marihuana en: 87

 GABA (ácido γ-aminobutírico): 50, 246, 314
 glaucoma: 333, 334, 343, 345

Hachís: 27, 28, 87, 118, 202, 256, 261, 308, 334
 Heroína; daños individuales y sociales, 246-247; dependencia, 295
 Hibrid Mix: 23
 Hindu Kush: 23
 hipotálamo: 51, 61-62, 64, 69, 123, 125, 189, 195
 Holanda: véase Países Bajos
 hormonas: 62, 74, 186-187, 189, 224

 INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Información): 90
 infancia: adversidades en la, 156, 233; síntomas psicóticos en la, 153, 341
 infarto agudo al miocardio: 176-177
Informe de uso de drogas en las Américas: 88
Informe mundial sobre las drogas: 86
 inhalables: delitos 233; droga de impacto, 98; droga de inicio, 97, 103-104; en mujeres, 95, 101
 INSP (Instituto Nacional de Salud Pública): 90
 Intervención: clínica 269, 294, 307; familiar, 298-304, 326; preventiva, 86, 295-298, 310-311
 intoxicación: efectos, 33-35, 52, 120, 131-132, 143-146, 161, 165-166, 171, 176, 186-187, 224-228, 232, 235; riesgos, 36, 122, 167, 176-178, 240, 244
 insulina: efectos de la marihuana sobre, 198-199; resistencia a, 197-199, 344
 Israel: estudios sobre manejo de abstinencia, 317; tratamiento con hipnosis, 320; uso medicinal de la marihuana, 345-346

 Jalisco, consumo de marihuana en estudiantes de: 94-97
 Jamaica, investigación sobre exposición prenatal a marihuana en: 168

Ley General de Salud: 271, 273, 277.
 libido, efectos de la marihuana sobre la: 224
 linfocitos: 57-60, 67, 180-185
 lipogenesis: 70,
long term depression (LTD): 50, 54-55
long term potentiation (LTP): 50, 54, 74, 121

 maduración folicular: 66
Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM): 80-81, 84, 122, 127-128, 131
 marihuana: abuso, 80, 122, 127, 222, 229; como droga de impacto, 98-101, 104; como droga de inicio, 98-102, 104; dependencia, 78, 80-86, 103, 106, 108-114, 122, 127-130, 132, 136-139, 157, 160-162, 209, 211-212, 230, 244-246, 262, 293-294, 296, 306, 315, 317-319, 321, 326; efecto orexigénico, 68, 74, 196, 199; efectos farmacológicos, 31-43, 331; farmacocinética, 30-31, 313; formas de administración, 29-31; mercado, 87, 213, 215-216, 219, 280, 289; medicinal,

13, 15, 19, 21-23, 28, 272, 308-309, 317, 329-349 ; usuario no problemático, 84-86, 103; usuario problemático, 84-86 103, 294, 306, 326

Maternal Health Practices and Child Development: 168

medicación: para la fase intoxicación/ desintoxicación, 313-316; para la prevención de recaídas, 316-317

medios de comunicación: 264, 298, 304

mercadeo social: 301

metanfetaminas: 246, delitos contra la salud, 278; en mujeres, 234

Mexico: consumo de marihuana en, 89-97, 104, 233-234

tratamiento penal al consumo de marihuana, 272-280; variedades cultivadas en, 24

miometrio: 66-67

Missouri Botanical Garden: 23

modelo de la vulnerabilidad común: 216-219; *cluster* externalizado, 217; factores conductuales; factores genéticos, 217; rasgos temperamentales, 218

Morelos, investigación sobre consumo de drogas en: 210

mujeres: consumo de drogas, 90-97; delitos contra la salud, 277-279; deseo sexual y consumo de marihuana, 224; droga de elección, 95; estigmatización por uso de drogas, 266-267; trastorno depresivo y consumo de marihuana, 158

narcomenudeo: 252, 271, 274-277

National Health and Nutrition Examination Survey (NAHES III): 198,

National Survey on Drug Use and Health (NSDUH): 295

náusea: 130, 285, 233, 334, 336, 340-341, 347

nivel socioeconómico, como factor de uso: 109, 112, 114

neurodesarrollo: efectos del consumo de marihuana en el, 56, 144-145; sistema endocannabinoide en el, 53-56

Norteamérica, consumo de marihuana en: 88

Northern Lights: 23

Nueva Zelanda, actitud hacia el consumo de marihuana en: 308-309

Nuevo León, consumo de drogas entre adolescentes en: 94-97

Oceanía: actitud hacia el consumo de marihuana en, 308; consumo de marihuana en, 87

Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC): 288

Organización de las Naciones Unidas: Convención contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de 1988, 287; Convención Única de 1961 sobre estupefacientes, 286-288; Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, 287; fiscalización de la marihuana, 286; reformas, 287

Organización de los Estados Americanos (OEA): 88

Organización Mundial de la Salud (OMS): 121-122, 209, 288

Oriente Medio: hachís, 87

Países Bajos: *coffee shops*, 283-284; consumidores de marihuana, 216, 219, 284; Netherlands Mental Health Survey (Nemesis), 148, 160, 166; venta para uso recreativo, 284.

patrones de consumo de marihuana: 79-86; según grupo de edad, 79, 83, 92-93; según nivel socioeconómico, 79 ;según sexo, 92-93

penalización del consumo: 277-278

península ibérica, producción de marihuana en la: 87

polineuropatía distal: 338

políticas públicas: 248, 277, 288

Polonia, consumo de marihuana en: 87

Portugal: despenalización de la posesión de la marihuana en, 285; legislación, 285

progesterona: 68, 191

Programa de Monitoreo de la Potencia de las Preparaciones de *Cannabis sativa* Confiscada: 118

programas preventivos: 291-305

prolactina: 62-63, 1889, 191

proteína quinasa (pka):

proteínas g: 41-42, 45

psicoeducación: 325

receptores cb1r : 41, 45, 49, 51, 52, 53, 58, 62, 67; activación de los, 41, 43, 49, 61; en el desarrollo del embrión, 55-56, 67

receptores cb2r; 41-42, 45, 49, 57, 58, 67; y el funcionamiento de los canales iónicos, 46; tejidos del sistema inmune, 46, 57-58, 68

Regulación del balance energético: 68-70, 197, 199

Reino Unido, consumo y producción de marihuana en: 86-87

saciedad: 70

Santa Marta Gold: 23

Secretaría de Salud (México): 274

Servicios de Urgencias Hospitalarias: 97, 235

Servicios Médicos Forenses (Semefo): 97, 244, 246

sesgos culturales: 107

síndrome de abstinencia: 122, 127, 128, 130-131, 313-315; síntomas, 130

síndrome amotivacional: factores que influyen en el, 165; síntomas, 164-165; relación con el consumo crónico de marihuana, 165

síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida): 184-185, 285, 338, 345, 347

síndrome de Tourette: 341

sistema cardiovascular, consumo de marihuana y: 70-72, 175-176

Sistema de Vigilancia Epidemiológica en Adicciones (Sisvea): 90, 97-101, 233

sistema endocannabinoide: función, 49-50; funcionamiento de, 41-43; durante

el neurodesarrollo, 53-57 ; en la regulación del balance energético, 68-70; en el sistema cardiovascular, 70-72; en el sistema nervioso, 49-53; en el sistema reproductor, 63-68; en el sistema respiratorio, 72-74
 sistema inmune: cambios en la función del, 179-180; células del, 57, 58; curso clínico del VIH, 184, 185; efectos del consumo de marihuana en, 180, 181, 185; modificación en la respuesta inflamatoria, 180-181; producción de anticuerpos, 59-60, 182; proliferación linfocitaria, 183
 sistema reproductor: alteraciones relacionadas con el consumo de marihuana, 185-186; femenino, 189-191; masculino, 186-189
 sistema respiratorio: consecuencias del consumo de marihuana, 171-175
 Skunk: 23, 26
 Sudamérica, consumo de marihuana en: 88-89
 Suecia: 145, 148; *Guía para terminar*, 307-308
 sueño: cuadro clínico de abstinencia, 131; inducción de, 342; mejora del, 336; propiedades inductoras de, 47; regulación de los ciclos de, 52
 suicidio: en la adolescencia, 163; consumo de marihuana y, 162-164
 Suiza: convenciones internacionales, 289; límite de THC sérico en los conductores, 241
 supresión de la inhibición inducida por despolarización: 49, 74

 tabaco: como droga de impacto, 98-100; como droga de inicio, 98-100; como factor de inicio en el empleo de marihuana, 107; riesgo de cáncer de pulmón, 202; uso temprano del, 109
 teoría de la puerta de entrada (TPE): 208-212, 212-213, 219
 terapia cognitivo-conductual: 321, 326-327
 terapia familiar multidimensional (MDFT): 309-310, 325
 testosterona: en individuos con consumo de marihuana: 64, 186-188, 190, 191, 195; niveles de, 186
 tráfico de drogas: 270, 280, 287, 303
 trastornos psiquiátricos: consumo crónico de marihuana y, 145, 147, 164, 166; trastornos de ansiedad, 112, 114, 124-125, 165, 167; trastorno bipolar, 160, 165-167; trastorno depresivo mayor, 157-160, 161-162; trastorno de estrés postraumático, 110, 112, 114, 229; trastornos externalizados, 108, 109, 110, 112, 129, 169, 170; trastornos psicóticos, 145-157
 tratamientos: antidepresivo, 165, 312, 337; con antineoplásicos, 285; antirretroviral, 184; con cannabinal, 189; con dronabinol, 185, 314, 316, 326, 347; con rimonabant, 69, 125, 196, 315; por el consumo de marihuana, 85, 89, 157, 306-307, 310-313, 320, 326-327
 Turquía, producción de marihuana en: 87

 Uruguay: legalización del consumo, 286; producción y venta de marihuana, 286; violencia e inseguridad, 286

usos medicinales de la marihuana: 19, 21-22, 317-318, 333-349

usuarios no problemáticos de marihuana:

usuarios problemáticos de marihuana: 84-86, 103, 108, 122, 294, 306, 326; con dependencia: 84-86, 103, 108-113, 129, 294

vacunas antiadictivas: 318-319

Vietnam, guerra en: 281

violencia y marihuana: delitos sexuales, 231-232, 235; en el noviazgo, 232, 235; lesiones, 229-230, 235, 239; probabilidad de cometer actos violentos, 230-231; violencia interpersonal, 228, 229-230, 233, 235; violencia de pareja, 232, 235-236

Washington, legalización de la marihuana para uso recreacional en: 251, 271, 282, 287

INDÍCE GENERAL

Sumario

Presentación, Enrique Ruelas Barajas

Introducción, Juan Ramón de la Fuente

Primera parte.

BOTÁNICA, QUÍMICA Y FARMACOLOGÍA
DE LA *CANNABIS SATIVA*. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

I. *Cannabis sativa*

Taxonomía y botánica

Química

Productos

Conclusiones

I. *El sistema endocannabinoide y su farmacología*

Farmacología de la marihuana

El sistema endocannabinoide

Segunda parte.

MAGNITUD, TENDENCIAS Y FACTORES ASOCIADOS
AL CONSUMO DE MARIHUANA

II. *Tipos de usuario y la epidemiología del consumo*

Los patrones de consumo de la marihuana

La epidemiología del consumo

Conclusiones

V. *Factores de riesgo asociados al uso, abuso y dependencia de marihuana*

Inicio del consumo y uso de marihuana

Consumo problemático y dependencia

Resultados en México

Conclusiones

Tercera parte
. EL IMPACTO BIOLÓGICO, PSICOLÓGICO Y SOCIAL DEL
CONSUMO DE MARIHUANA

- 7. *Efectos del consumo de marihuana sobre el sistema nervioso central*
 - La marihuana como una droga de abuso y trastornos debidos a su uso
 - Marihuana y cognición
 - Marihuana y trastornos psicóticos
 - Marihuana y otros trastornos psiquiátricos
 - Efectos de la exposición prenatal a la marihuana sobre el desarrollo cognitivo

- 7. *Efectos del consumo de marihuana sobre otros órganos y sistemas*
 - Impacto del consumo de marihuana sobre la función respiratoria
 - Posibles consecuencias para la salud cardiovascular ligadas al consumo de marihuana
 - Cambios en la función del sistema inmune vinculados con el consumo de marihuana
 - Alteraciones en la función del sistema reproductor y consecuencias de la exposición prenatal
 - Efectos del consumo de marihuana sobre el metabolismo de la glucosa y el balance energético
 - Marihuana y riesgo de cáncer

- II. *Efectos psicosociales del consumo de marihuana*
 - La marihuana como droga de entrada
 - Abandono escolar
 - Conductas sexuales de riesgo
 - Violencia y accidentes
 - Carga global de enfermedad relacionada con el consumo de marihuana
 - Costos individuales y sociales del uso de marihuana

Cuarta parte.
ASPECTOS SOCIOCULTURALES RELACIONADOS
CON EL USO DE MARIHUANA

- III. *Contextos socioculturales del consumo y la estigmatización de los usuarios*
 - El uso recreativo de la marihuana
 - La estigmatización del consumidor de marihuana

- X. *La marihuana ante la ley y la penalización de su consumo*
México: del tratamiento penal al consumo de marihuana
Notas de derecho comparado
Derecho internacional
Conclusiones

Quinta parte.

PROGRAMAS PREVENTIVOS Y MANEJO TERAPÉUTICO INTEGRAL
DEL USUARIO CON CONSUMO PROBLEMÁTICO DE MARIHUANA

- I. *Sobre la prevención del uso y del consumo problemático de marihuana*
Las intervenciones preventivas y su efecto
Las intervenciones preventivas en México
Conclusiones
- II. *El manejo terapéutico integral del usuario problemático de marihuana*
El panorama a nivel global
El panorama en México
El manejo psicofarmacológico
Los manejos psicoterapéuticos
Conclusiones

Sexta parte.

LA MARIHUANA MEDICINAL

- III. *Usos medicinales de la Cannabis sativa*
La *Cannabis sativa* como remedio herbolario
Propiedades terapéuticas confirmadas
Investigaciones en curso
La marihuana medicinal en otros países
Control de calidad
Cannabinoides en uso clínico
Perspectivas
Conclusiones

Bibliografía

Glosario

Acerca de los autores

Índice analítico

¹ E. B. Russo, "History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet", *Chemistry and Biodiversity*, 4 (8): 1614-1648, 2007.

² Z. Fišar, "Phytocannabinoids and Endocannabinoids", *Current Drug Abuse Reviews*, 2 (1): 51-75, 2009.

³ A. Z. Zuardi *et al.*, "A Critical Review of the Antipsychotic Effects of Cannabidiol: 30 Years of a Translational Investigation", *Current Pharmaceutical Design*, 18 (32): 5131-5140, 2012.

⁴ A. M. Hanan Alipi y J. Mondragón Pichardo, "*Cannabis sativa* L.", Malezas de México, conabio.gob.mx, 16 de agosto de 2009. K. W. Hillig y P. G. Mahlberg, "A Chemotaxonomic Analysis of Cannabinoid Variation in *Cannabis* (Cannabaceae)", *American Journal of Botany*, 91 (6): 966-975, 2004. "The Plant", Hash Marihuana and Hemp Museum, hashmuseum.com, consultado el 1º de abril de 2015.

⁵ "*Cannabis sativa*", Missouri Botanical Garden, tropicos.org, 19 de junio de 2015.

⁶ M. W. Quimby, "Botany of *Cannabis sativa*", *Archivos de Investigación Médica*, 5 (1): 127-134, 1974.

⁷ J. Cervantes, *Marihuana: horticultura del cannabis*, Van Patten Publishing, Vancouver [Washington], 2011.

⁸ G. E. Ángeles López y F. Brindis, "*Cannabis sativa* L., una planta singular", *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45 (4): 25-30, 2014.

⁹ *Idem.*

¹⁰ Z. Fišar, "Phytocannabinoids and Endocannabinoids", *op. cit.* M. A. ElSohly y D. Slade, "Chemical Constituents of Marijuana: the Complex Mixture of Natural Cannabinoids", *Life Sciences*, 78 (5): 539-548, 2005. E. B. Russo, "Taming THC: Potential Cannabis Synergy and Phytocannabinoid-terpenoid Entourage Effects", *British Journal of Pharmacology*, 163 (7): 1344-1364, 2011. Z. Atakan, "Cannabis, a Complex Plant: Different Compounds and Different Effects on Individuals", *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2 (6): 241-254, 2012. J. M. McPartland y E. B. Russo, "Cannabis and Cannabis Extracts: Greater than the Sum of their Parts?", *Journal of Cannabis Therapeutics*, 3 (4): 103-132, 2001.

¹¹ Z. Fišar, "Phytocannabinoids and Endocannabinoids", *op. cit.* M. A. ElSohly y D. Slade, "Chemical Constituents of Marijuana: the Complex Mixture of Natural Cannabinoids", *op. cit.* J. M. McPartland y E. B. Russo, "Cannabis and Cannabis Extracts: Greater than the Sum of their Parts?", *op. cit.* F. Grotenhermen, "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids", *Clinical Pharmacokinetics*, 42 (4): 327-360, 2003. B. De Backer *et al.*, "Innovative Development and Validation of an HPLC/DAD Method for the Qualitative and Quantitative Determination of Major Cannabinoids in Cannabis Plant Material", *Journal of Chromatography B*, 877 (32): 4115-4124, 2009.

¹² D. E. Greydanus *et al.*, "Marijuana: Current Concepts", *Frontiers in Public Health*, 1: 42, 2013.

¹³ L. Leung, "Cannabis and its Derivatives: Review of Medical Use", *Journal of the American Board of Family Medicine*, 24 (4): 452-462, 2011.

¹⁴ D. E. Greydanus *et al.*, "Marijuana: Current Concepts", *op. cit.*

¹⁵ C. H. Ashton, "Pharmacology and Effects of Cannabis: A Brief Review", *British Journal of Psychiatry*, 178 (2): 101-106, 2001. J. McLaren *et al.*, "Cannabis Potency and Contamination: A Review of the Literature", *Addiction*, 103 (7): 1100-1109, 2008.

¹⁶ R. Rodríguez Carranza, "Los productos de *Cannabis sativa*: situación actual y perspectivas en medicina", *Salud Mental*, 35 (3): 247-256, 2012.

¹⁷ Y. Tsumura *et al.*, "A Survey of the Potency of Japanese Illicit Cannabis in Fiscal Year 2010", *Forensic Science International*, 221 (1-3): 77-83, 2012.

¹⁸ E. B. Russo, "Taming THC: Potential Cannabis Synergy and Phytocannabinoid-terpenoid Entourage Effects", *British Journal of Pharmacology*, 163 (7): 1344-1364, 2011.

¹⁹ *Idem.*

²⁰ M. A. ElSohly y D. Slade, "Chemical Constituents of Marijuana: the Complex Mixture of Natural Cannabinoids", *op. cit.*

²¹ G. E. Ángeles López y F. Brindis, "*Cannabis sativa* L., una planta singular", *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45 (4): 25-30, 2014.

²² *Idem.*

²³ R. Rodríguez Carranza, “Los productos de *Cannabis sativa*: situación actual y perspectivas en medicina”, *op. cit.*

²⁴ E. Rosenthal, *Marihuana en interior. El sencillo arte del cultivo*, Castellarte, Castellar de la Frontera, 2002.

²⁵ V. Mediavilla y S. Steinemann, “Essential Oil of *Cannabis sativa* L. Strains”, *Journal of the International Hemp Association*, 4 (2): 80-82, 1997.

¹ R. D. Hosking y J. P. Zajicek, "Therapeutic Potential of Cannabis in Pain Medicine", *British Journal of Anaesthesia*, 101 (1): 59-68, 2008.

² F. C. Chao *et al.*, "The Passage of 14C-delta-9-Tetrahydrocannabinol into the Milk of Lactating Squirrel Monkeys", *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 15 (2): 303-317, 1976.

³ D. J. Harvey y N. K. Brown, "Comparative In Vitro Metabolism of the Cannabinoids", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 40 (3): 533-540, 1991.

⁴ S. Agurrel *et al.*, "Pharmacokinetics and Metabolism of Delta-1-Tetrahydrocannabinol and Other Cannabinoids with Emphasis on Man", *Pharmacological Reviews*, 38 (1): 21-43, 1986.

⁵ R. H. Schwartz *et al.*, "Laboratory Detection of Marijuana Use: Experience with a Photometric Immunoassay to Measure Urinary Cannabinoids", *American Journal of Diseases of Children*, 139 (11): 1093-1096, 1985.

⁶ F. Grotenhermen, "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids", *Clinical Pharmacokinetics*, 42 (4): 327-360, 2003.

⁷ R. Rodríguez Carranza, "Los productos de *Cannabis sativa*: situación actual y perspectivas en medicina", *Salud Mental*, 35 (3): 247-256, 2012.

⁸ W. Hall y L. Degenhardt, "Adverse Health Effects of Non-medical Cannabis Use", *The Lancet*, 374 (9698): 1383-1391, 2009.

⁹ *Idem.* C. H. Ashton, "Pharmacology and Effects of Cannabis: A Brief Review", *British Journal of Psychiatry*, 178 (2): 101-106, 2001. D. Parolaro *et al.*, "Endocannabinoids and Drug Dependence", *cns and Neurological Disorders-Drug Targets*, 4 (6): 643-655, 2005.

¹⁰ D. J. Castle y R. Murray (coords.), *Marijuana and Madness. Psychiatry and Neurobiology*, Cambridge University Press, Cambridge, 2004. H. Thomas, "A Community Survey of Adverse Effects of Cannabis Use", *Drug and Alcohol Dependence*, 42 (3): 201-207, 1996.

¹¹ C. H. Ashton, "Pharmacology and Effects of Cannabis: A Brief Review", *op. cit.*

¹² B. Green *et al.*, "Being Stoned: A Review of Self-reported Cannabis Effects", *Drug Alcohol Review*, 22 (4): 453-460, 2003.

¹³ D. C. D'Souza *et al.*, "The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis", *Neuropsychopharmacology*, 29 (8): 1558-1572, 2004.

¹⁴ Z. Atakan *et al.*, "Cannabis Affects People Differently: Inter-subject Variation in the Psychotogenic Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study with Healthy Volunteers", *Psychological Medicine*, 43 (6): 1255-1267, 2013.

¹⁵ D. C. D'Souza *et al.*, "Blunted Psychotomimetic and Amnesic Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Frequent Users of Cannabis", *Neuropsychopharmacology*, 33 (10): 2505-2516, 2008.

¹⁶ F. Rodríguez de Fonseca *et al.*, "Role of the Endogenous Cannabinoid System in the Regulation of Motor Activity", *Neurobiology Disease*, 5 (6): 483-501, 1998.

¹⁷ C. C. Hunault *et al.*, "Cognitive and Psychomotor Effects in Males After Smoking a Combination of Tobacco and Cannabis Containing up to 69 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)", *Psychopharmacology*, 204 (1): 85-94, 2009. J. G. Ramaekers *et al.*, "Neurocognitive Performance During Acute THC Intoxication in Heavy and Occasional Cannabis Users", *Journal of Psychopharmacology*, 23 (3): 266-277, 2009. R. D. Crean *et al.*, "An Evidence Based Review of Acute and Long-term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions", *Journal of Addiction Medicine*, 5 (1): 1-8, 2011. B. M. Anderson *et al.*, "Sex, Drugs, and Cognition: Effects of Marijuana", *Journal of Psychoactive Drugs*, 42 (4): 413-424, 2010.

¹⁸ J. G. Ramaekers *et al.*, "Neurocognitive Performance During Acute THC Intoxication in Heavy and Occasional Cannabis Users", *op. cit.*

¹⁹ D. S. O'Leary *et al.*, "Effects of Smoking Marijuana on Focal Attention and Brain Blood Flow", *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 22 (3): 135-148, 2007.

²⁰ A. B. Ilan *et al.*, "Effects of Marijuana on Neurophysiological Signals of Working and Episodic Memory", *Psychopharmacology*, 176 (2): 214-222, 2004.

²¹ K. B. Böcker *et al.*, "Cannabinoid Modulations of Resting State EEG θ Power and Working

Memory Are Correlated in Humans”, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22 (9): 1906-1916, 2010.

²² A. Weinstein *et al.*, “A Study Investigating the Acute Dose-response Effects of 13 mg and 17 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Cognitive-motor Skills, Subjective and Autonomic Measures in Regular Users of Marijuana”, *Journal of Psychopharmacology*, 22 (4): 441-451, 2008. C. L. Hart *et al.*, “Effects of Acute Smoked Marijuana on Complex Cognitive Performance”, *Neuropsychopharmacology*, 25 (5): 757-765, 2001.

²³ M. G. Bossong *et al.*, “Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Human Working Memory Function”, *Biological Psychiatry*, 71 (8): 693-699, 2012.

²⁴ P. D. Morrison *et al.*, “The Acute Effects of Synthetic Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Psychosis, Mood and Cognitive Functioning”, *Psychological Medicine*, 39 (10): 1607-1616, 2009.

²⁵ D. C. D’Souza *et al.*, “The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis”, *op. cit.*

²⁶ N. A. Crane *et al.*, “Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences”, *Neuropsychology Review*, 23 (2): 117-137, 2013.

²⁷ D. C. D’Souza *et al.*, “The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis”, *op. cit.* D. C. D’Souza *et al.*, “Blunted Psychotomimetic and Amnesic Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Frequent Users of Cannabis”, *op. cit.* N. A. Crane *et al.*, “Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences”, *op. cit.* G. J. Dumont *et al.*, “Acute Psychomotor, Memory and Subjective Effects of mdma and THC Co-administration over Time in Healthy Volunteers”, *Journal of Psychopharmacology*, 25 (4): 478-489, 2011. M. E. Ballard *et al.*, “Psychoactive Drugs and False Memory: Comparison of Dextroamphetamine and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on False Recognition”, *Psychopharmacology*, 219 (1): 15-24, 2012.

²⁸ D. C. D’Souza *et al.*, “Blunted Psychotomimetic and Amnesic Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Frequent Users of Cannabis”, *op. cit.* C. L. Hart *et al.*, “Effects of Acute Smoked Marijuana on Complex Cognitive Performance”, *op. cit.*

²⁹ M. G. Bossong *et al.*, “Acute and Non-acute Effects of Cannabis on Human Memory Function: A Critical Review of Neuroimaging Studies”, *Current Pharmaceutical Design*, 20 (13): 2114-2125, 2014.

³⁰ J. McDonald *et al.*, “Effects of THC on Behavioral Measures of Impulsivity in Humans”, *Neuropsychopharmacology*, 28 (7): 1356-1365, 2003. A. Ronen *et al.*, “Effects of THC on Driving Performance, Physiological State and Subjective Feelings Relative to Alcohol”, *Accident Analysis and Prevention*, 40 (3): 926-934, 2008. H. V. Curran *et al.*, “Cognitive and Subjective Dose-response Effects of Acute Oral Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) in Infrequent Cannabis Users”, *Psychopharmacology*, 164 (1): 61-70, 2002.

³¹ J. G. Ramaekers *et al.*, “Neurocognitive Performance During Acute THC Intoxication in Heavy and Occasional Cannabis Users”, *op. cit.*

³² *Idem.* C. L. Hart *et al.*, “Effects of Acute Smoked Marijuana on Complex Cognitive Performance”, *op. cit.* E. L. Theunissen *et al.*, “Neurophysiological Functioning of Occasional and Heavy Cannabis Users During THC Intoxication”, *Psychopharmacology*, 220 (2): 341-350, 2012.

³³ J. G. Ramaekers *et al.*, “Neurocognitive Performance During Acute THC Intoxication in Heavy and Occasional Cannabis Users”, *op. cit.* N. P. Vadhva *et al.*, “Acute Effects of Smoked Marijuana on Decision Making, as Assessed by a Modified Gambling Task, in Experienced Marijuana Users”, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (4): 357-364, 2007. R. D. Rogers *et al.*, “The Effects of Low Doses of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Reinforcement Processing in the Risky Decision-making of Young Healthy Adults”, *Neuropsychopharmacology*, 32 (2): 417-428, 2007. C. T. Whitlow *et al.*, “Long-term Heavy Marijuana Users Make Costly Decisions on a Gambling Task”, *Drug and Alcohol Dependence*, 76 (1): 107-111, 2004.

³⁴ S. D. Lane *et al.*, “Acute Marijuana Effects on Human Risk Taking”, *Neuropsychopharmacology*, 30 (4): 800-809, 2005.

³⁵ B. M. Anderson *et al.*, “Sex, Drugs, and Cognition: Effects of Marijuana”, *op. cit.* A. Weinstein *et al.*, “A Study Investigating the Acute Dose-response Effects of 13 mg and 17 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Cognitive-motor Skills, Subjective and Autonomic Measures in Regular Users of Marijuana”, *op. cit.* C. L. Hart *et al.*, “Effects of Acute Smoked Marijuana on Complex

Cognitive Performance”, *op. cit.* P. H. Morrison *et al.*, “The Acute Effects of Synthetic Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Psychosis, Mood and Cognitive Functioning”, *op. cit.*

³⁶ H. Kalant, “Medicinal Use of Cannabis: History and Current Status”, *Pain Research and Management*, 6 (2): 80-91, 2001.

³⁷ R. T. Jones, “Cardiovascular System Effects of Marijuana”, *Journal of Clinical Pharmacology*, 42 (11): 58-63, 2002.

³⁸ S. Sidney, “Cardiovascular Consequences of Marijuana Use”, *Journal of Clinical Pharmacology*, 42 (11): 64-70, 2002.

³⁹ D. P. Tashkin *et al.*, “Shortterm Effects of Smoked Marijuana on Left Ventricular Function in Man”, *Chest*, 72 (1): 20-26, 1977.

⁴⁰ F. Grotenhermen, “The Toxicology of Cannabis and Cannabis Prohibition”, *Chemistry and Biodiversity*, 4 (8): 1744-1769, 2007.

⁴¹ J. M. Tetrault *et al.*, “Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications: A Systematic Review”, *Archives of Internal Medicine*, 167 (3): 221-228, 2007.

⁴² D. P. Tashkin *et al.*, “Bronchial Effects of Aerosolized Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy and Asthmatic Subjects”, *American Review of Respiratory Disease*, 115 (1): 57-65, 1977. R. T. Abboud y H. D. Sanders, “Effect of Oral Administration of Delta-Tetrahydrocannabinol on Airway Mechanics in Normal and Asthmatic Subjects”, *Chest*, 70 (4): 480-485, 1976.

⁴³ F. Grotenhermen, “The Toxicology of Cannabis and Cannabis Prohibition”, *op. cit.*

⁴⁴ F. Grotenhermen, “Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids”, *op. cit.*

⁴⁵ R. S. Gable, “Comparison of Acute Lethal Toxicity of Commonly Abused Psychoactive Substances”, *Addiction*, 99 (6): 686-696, 2004. A. Heyndrickx *et al.*, “Toxicological Study of a Fatal Intoxication by Man Due to Cannabis Smoking”, *Journal de Pharmacie de Belgique*, 24 (7): 371-376, 1969.

⁴⁶ P. Pacher, S. Bátkai y G. Kunos, “The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy”, *Pharmacological Review*, 58 (3): 389-462, 2006.

⁴⁷ *Transient receptor potential cation channel V1*, o receptor de potencial transitorio V1

⁴⁸ *Mitogen activated protein kinases*, o proteínas cinasa activada por mitógeno.

⁴⁹ *Extracellular signal-regulated kinases*, o cinasas reguladas por señales extracelulares.

⁵⁰ *c-Jun N-terminal kinases*, o cinasas c-Jun N-terminal.

⁵¹ P. Pacher *et al.*, “The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy”, *cit.* A. C. Howlett *et al.*, “International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors”, *Pharmacological Review*, 54 (2): 161-202, 2002. R. G. Pertwee *et al.*, “International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2”, *Pharmacological Review*, 62 (4): 588-631, 2010.

⁵² P. Pacher, S. Bátkai y G. Kunos, “The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy”, *op. cit.* V. Di Marzo, “Targeting the Endocannabinoid System: to Enhance or Reduce?”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 7 (5): 438-455, 2008. G. Kunos y J. Tam, “The Case for Peripheral CB1 Receptor Blockade in the Treatment of Visceral Obesity and its Cardiometabolic Complication”, *British Journal of Pharmacology*, 163 (7): 1423-1431, 2011.

⁵³ P. Pacher y R. Mechoulam, “Is Lipid Signaling through Cannabinoid 2 Receptors Part of a Protective System?”, *Progress in Lipid Research*, 50 (2): 193-211, 2011.

⁵⁴ B. K. Atwood *et al.*, “Functional Selectivity in CB2 Cannabinoid Receptor Signaling and Regulation: Implications for the Therapeutic Potential of CB2 Ligands”, *Molecular Pharmacology*, 81 (2): 250-263, 2012.

⁵⁵ Adenosín monofosfato cíclico.

⁵⁶ Proteína cinasa A.

⁵⁷ A. C. Howlett *et al.*, “International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors”, *op. cit.*

⁵⁸ *Idem.*

⁵⁹ D. Piomelli, “The Molecular Logic of Endocannabinoid Signalling”, *Nature Reviews Neuroscience*, 4 (11): 873-884, 2003.

⁶⁰ L. Pinto *et al.*, “Endocannabinoids and the Gut”, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66 (2-3): 333-341, 2002. I. Matias *et al.*, “Regulation, Function, and Dysregulation of Endocannabinoids in Models of Adipose and Beta-pancreatic Cells and in Obesity and Hyperglycemia”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91 (8): 3171-3180, 2006. M. Herkenham *et al.*, “Cannabinoid Receptor Localization in Brain”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 87 (5): 1932-1936, 1990.

⁶¹ R. G. Pertwee *et al.*, “International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2”, *op. cit.*

⁶² N. Battista *et al.*, “The Endocannabinoid System: An Overview”, *Frontiers of Behavioral Neuroscience*, 6 (9), 2012.

⁶³ A. Herrera Solís, K. G. Vásquez y O. Prospéro García, “Acute and Subchronic Administration of Anandamide or Oleamide Increases REM Sleep in Rats”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 95 (1): 106-112, 2010.

⁶⁴ L. Hanus *et al.*, “2-Arachidonyl Glyceryl Ether, an Endogenous Agonist of the Cannabinoid CB1 Receptor”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98 (7): 3662-3665, 2001.

⁶⁵ S. E. O’Sullivan, D. A. Kendall y M. D. Randall, “Characterization of the Vasorelaxant Properties of the Novel Endocannabinoid N-Arachidonoyl-Dopamine (NADA)”, *British Journal of Pharmacology*, 141 (5): 803-812, 2004.

⁶⁶ C. J. Hillard, “Biochemistry and Pharmacology of the Endocannabinoids Arachidonylethanolamide and 2-Arachidonylglycerol”, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 61 (1-2): 3-18, 2000.

⁶⁷ J. Wang y N. Ueda, “Biology of Endocannabinoids Synthesis System”, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 89 (3-4): 112-119, 2009.

⁶⁸ J. M. Spradley *et al.*, “Inhibitors of Monoacylglycerol Lipase, Fatty-acid Amide Hydrolase and Endocannabinoid Transport Differentially Suppress Capsaicin-induced Behavioral Sensitization Through Peripheral Endocannabinoid Mechanisms”, *Pharmacological Research*, 62 (3): 249-258, 2010. A. Chicca *et al.*, “Evidence for Bidirectional Endocannabinoid Transport across Cell Membranes”, *Journal of Biological Chemistry*, 287 (41): 34660-34682, 2012.

⁶⁹ M. Herkenham *et al.*, “Cannabinoid Receptor Localization in Brain”, *op. cit.* M. Herkenham *et al.*, “Characterization and Localization of Cannabinoid Receptors in Rat Brain: A Quantitative In Vitro Autoradiographic Study”, *Journal of Neuroscience*, 11 (2): 563-583, 1991.

⁷⁰ V. M. Pickel *et al.*, “Targeting Dopamine D2 and Cannabinoid-1 (CB1) Receptors in Rat Nucleus Accumbens”, *Journal of Comparative Neurology*, 495 (3): 299-313, 2006. V. C. Oropeza *et al.*, “Cannabinoid Receptors Are Localized to Noradrenergic Axon Terminals in the Rat Frontal Cortex”, *Brain Research*, 1127 (1): 36-44, 2007. P. Mailleux y J. J. Vanderhaeghen, “Distribution of Neuronal Cannabinoid Receptor in the Adult Rat Brain: A Comparative Receptor Binding Radioautography and In Situ Hybridization Histochemistry”, *Neuroscience*, 48 (3): 655-668, 1992.

⁷¹ E. Schlicker y M. Kathmann, “Modulation of Transmitter Release via Presynaptic Cannabinoid Receptors”, *Trends in Pharmacological Sciences*, 22 (11): 565-572, 2001.

⁷² V. C. Oropeza *et al.*, “Cannabinoid Receptors Are Localized to Noradrenergic Axon Terminals in the Rat Frontal Cortex”, *op. cit.*

⁷³ R. I. Wilson y R. A. Nicoll, “Endogenous Cannabinoids Mediate Retrograde Signalling at Hippocampal Synapses”, *Nature*, 410 (6828): 588-592, 2001.

⁷⁴ A. C. Kreitzer y W. G. Regehr, “Cerebellar Depolarization-induced Suppression of Inhibition is Mediated by Endogenous Cannabinoids”, *Journal of Neuroscience*, 21 (20), Rapid Communication 174, 2001.

⁷⁵ R. I. Wilson y R. A. Nicoll, “Endogenous Cannabinoids Mediate Retrograde Signalling at Hippocampal Synapses”, *op. cit.* M. R. Elphick, “The Evolution and Comparative Neurobiology of Endocannabinoid Signaling”, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 367 (1607): 3201-3215, 2012.

⁷⁶ J. M. McPartland *et al.*, “Meta-analysis of Cannabinoid Ligand Binding Affinity and Receptor Distribution: Interspecies Differences”, *British Journal of Pharmacology*, 152 (5): 583-593, 2007.

⁷⁷ I. Katona *et al.*, “GABAergic Interneurons Are the Target of Cannabinoid Actions in the Human

Hippocampus”, *Neuroscience*, 100 (4): 797-804, 2000.

⁷⁸ E. L. Gardner y S. R. Vorel, “Cannabinoid Transmission and Reward-related Events”, *Neurobiology of Disease*, 5 (6): 502-533, 1998.

⁷⁹ F. Rodríguez de Fonseca *et al.*, “Role of the Endogenous Cannabinoid System in the Regulation of Motor Activity”, *Neurobiology Disease*, 5 (6): 483-501, 1998.

⁸⁰ M. C. Sañudo Peña *et al.*, “Motor Actions of Cannabinoids in the Basal Ganglia Output Nuclei”, *Life Sciences*, 65 (6-7): 703-713, 1999.

⁸¹ J. M. McPartland, M. Glass y R. G. Pertwee, “Meta-analysis of Cannabinoid Ligand Binding Affinity and Receptor Distribution: Interspecies Differences”, *British Journal of Pharmacology*, 152 (5): 583-593, 2007.

⁸² M. G. Bossong y R. J. M. Niesink, “Adolescent Brain Maturation, the Endogenous Cannabinoid System and the Neurobiology of Cannabis-induced Schizophrenia”, *Progress in Neurobiology*, 92 (3): 370-385, 2010.

⁸³ K. Rubia *et al.*, “Progressive Increase of Frontostriatal Brain Activation from Childhood to Adulthood During Event-related Tasks of Cognitive Control”, *Human Brain Mapping*, 27 (12): 973-993, 2006.

⁸⁴ S. J. Blakemore, “Imaging Brain Development: The Adolescent Brain”, *Neuroimage*, 61 (2): 397-406, 2012. M. F. Rushworth *et al.*, “Frontal Cortex and Reward-guided Learning and Decision-making”, *Neuron*, 70 (6): 1054-1069, 2011.

⁸⁵ Z. Petanjek *et al.*, “Extraordinary Neoteny of Synaptic Spines in the Human Prefrontal Cortex”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 108 (32): 13281-13286, 2011.

⁸⁶ E. R. Sowell *et al.*, “Mapping Cortical Change Across the Human Life Span”, *Nature Neuroscience*, 6 (3): 309-315, 2003.

⁸⁷ N. Gogtay *et al.*, “Dynamic Mapping of Human Cortical Development During Childhood Through Early Adulthood”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 101 (21): 8174-8179, 2004.

⁸⁸ G. Z. Tau y B. S. Peterson, “Normal Development of Brain Circuits”, *Neuropsychopharmacology*, 35 (1): 147-168, 2010.

⁸⁹ A. Citri y R. C. Malenka, “Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms”, *Neuropsychopharmacology*, 33 (1): 18-41, 2008.

⁹⁰ R. G. Morris, “Elements of a Neurobiological Theory of Hippocampal Function: The Role of Synaptic Plasticity, Synaptic Tagging and Schemas”, *European Journal of Neuroscience*, 23 (11): 2829-2846, 2006. S. J. Martin *et al.*, “Synaptic Plasticity and Memory: An Evaluation of the Hypothesis”, *Annual Review of Neuroscience*, 23: 649-711, 2000.

⁹¹ M. Segal, “Dendritic Spines and Long-term Plasticity”, *Natural Reviews of Neuroscience*, 6 (4): 277-284, 2005.

⁹² V. Chevalerey *et al.*, “Endocannabinoid-mediated Synaptic Plasticity in the CNS”, *Annual Review of Neuroscience*, 29: 37-76, 2006.

⁹³ J. Fernández Ruiz *et al.*, “Cannabinoids and Gene Expression During Brain Development”, *Neurotoxicity Research*, 6 (5): 389-401, 2004.

⁹⁴ F. Rodríguez de Fonseca *et al.*, “Presence of Cannabinoid Binding Sites in the Brain from Early Postnatal Ages”, *Neuroreport*, 4 (2): 135-138, 1993. T. Wenger *et al.*, “The Hypothalamic Levels of the Endocannabinoid, Anandamide, Peak Immediately Before the Onset of Puberty in Female Rats”, *Life Sciences*, 70 (12): 1407-1414, 2002.

⁹⁵ M. Schneider, “Puberty as a Highly Vulnerable Developmental Period for the Consequences of Cannabis Exposure”, *Addiction Biology*, 13 (2): 253-263, 2008.

⁹⁶ E. Keimpema *et al.*, “Molecular Model of Cannabis Sensivity in Developing Neuronal Circuits”, *Trends in Pharmacological Sciences*, 32 (9): 551-561, 2011. A. Caballero y K. Y. Tseng, “Association of Cannabis Use During Adolescence, Prefrontal CB1 Receptor Signaling and Schizophrenia”, *Frontiers in Pharmacology*, 3: 101, 2012.

⁹⁷ P. Campolongo *et al.*, “Developmental Consequences of Perinatal Cannabis Exposure: Behavioral and Neuroendocrine Effects in Adult Rodents”, *Psychopharmacology*, 214 (1): 5-15, 2011.

⁹⁸ M. Schneider y M. Koch, “The Cannabinoid Agonist WIN 55, 212-2 Reduces Sensorimotor Gating

and Recognition Memory in Rats”, *Behavioral Pharmacology*, 13 (1): 29-37, 2002. M. Schneider y M. Koch, “Chronic Pubertal, but not Adult Chronic Cannabinoid Treatment Impairs Sensorimotor Gating, Recognition Memory, and the Performance in a Progressive Ratio Task in Adult Rats”, *Neuropsychopharmacology*, 28 (10): 1760-1769, 2003. M. Schneider *et al.*, “Acute and Chronic Cannabinoid Treatment Differentially Affects Recognition Memory and Social Behavior in Pubertal and Adult Rats”, *Addiction Biology*, 13 (3-4): 345-357, 2008. H. R. Quinn *et al.*, “Adolescent Rats Find Repeated Delta-9-THC Less Aversive than Adult Rats but Display Greater Residual Cognitive Deficits and Changes in Hippocampal Protein Expression Following Exposure”, *Neuropsychopharmacology*, 33 (5): 1113-1126, 2008. M. O’Shea *et al.*, “Chronic Cannabinoid Exposure Produces Lasting Memory Impairment and Increased Anxiety in Adolescent but not Adult Rats”, *Journal of Psychopharmacology*, 18 (4): 502-508, 2004. M. Schneider *et al.*, “Behavioral Effects in Adult Rats of Chronic Prepubertal Treatment with the Cannabinoid Receptor Agonist WIN 55, 212-2”, *Behavioral Pharmacology*, 16 (5-6): 447-454, 2005. A. Stiglick y H. Kalant, “Residual Effects of Chronic Cannabis Treatment on Behavior in Mature Rats”, *Psychopharmacology*, 85 (4): 436-439, 1985. M. Pistis *et al.*, “Adolescent Exposure to Cannabinoids Induces Long-lasting Changes in the Response to Drugs of Abuse of Rat Midbrain Dopamine Neurons”, *Biological Psychiatry*, 56 (2): 86-94, 2004.

⁹⁹ S. Munro *et al.*, “Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids”, *Nature*, 365 (6441): 61-65, 1993.

¹⁰⁰ M. Begg *et al.*, “Evidence for Novel Cannabinoid Receptors”, *Pharmacology and Therapeutics*, 106 (2): 133-145, 2005.

¹⁰¹ T. Bisogno *et al.*, “Biosynthesis, Uptake, and Degradation of Anandamide and Palmitoylethanolamide in Leukocytes”, *Journal of Biological Chemistry*, 272 (6): 3315-3323, 1997. V. Di Marzo *et al.*, “Biosynthesis and Inactivation of the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol in Circulating and Tumoral Macrophages”, *European Journal of Biochemistry*, 264 (1): 258-267, 1999. W. S. Edgemond *et al.*, “Human Platelets and Polymorphonuclear Leukocytes Synthesize Oxygenated Derivatives of Arachidonylethanolamide (Anandamide): Their Affinities for Cannabinoid Receptors and Pathways of Inactivation”, *Molecular Pharmacology*, 54: 180-188, 1998.

¹⁰² D. Parolaro *et al.*, “Endocannabinoids in the Immune System and Cancer”, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66 (2-3): 319-332, 2002.

¹⁰³ S. Gallègue *et al.*, “Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations”, *European Journal of Biochemistry*, 232 (1): 54-61, 1995.

¹⁰⁴ A. R. Schatz *et al.*, “Cannabinoid Receptors CB1 and CB2: A Characterization of Expression and Adenylate Cyclase Modulation within the Immune System”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 142 (2): 278-287, 1997.

¹⁰⁵ T. W. Klein *et al.*, “The Cannabinoid System and Immune Modulation”, *Journal of Leukocyte Biology*, 74 (4): 486-496, 2003.

¹⁰⁶ M. Maccarrone *et al.*, “Lipopolysaccharide Downregulates Fatty Acid Amide Hydrolase Expression and Increases Anandamide Levels in Human Peripheral Lymphocytes”, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 393 (2): 321-328, 2001. P. Carayon *et al.*, “Modulation and Functional Involvement of CB2 Peripheral Cannabinoid Receptors During B-cell Differentiation”, *Blood*, 92 (10): 3605-3615, 1998.

¹⁰⁷ E. V. Berdyshev *et al.*, “Influence of Fatty Acid Ethanolamides and Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Cytokine and Arachidonate Release by Mononuclear Cells”, *European Journal of Pharmacology*, 330 (2-3): 231-240, 1997.

¹⁰⁸ Y. H. Chang *et al.*, “Effects of Cannabinoids on LPS-stimulated Inflammatory Mediator Release from Macrophages: Involvement of Eicosanoids”, *Journal of Cellular Biochemistry*, 81 (4): 715-723, 2001. G. A. Cabral *et al.*, “Anandamide Inhibits Macrophage-mediated Killing of Tumor Necrosis Factor-Sensitive Cells”, *Life Sciences*, 56 (23-24): 2065-2072, 1995.

¹⁰⁹ S. H. Ramírez *et al.*, “Activation of Cannabinoid Receptor 2 Attenuates Leukocyte-endothelial Cell Interactions and Blood-brain Barrier Dysfunction Under Inflammatory Conditions”, *Journal of Neuroscience*, 32 (12): 4004-4016, 2012.

¹¹⁰ V. M. Saito, R. M. Rezende y A. L. Teixeira, “Cannabinoid Modulation of Neuroinflammatory Disorders”, *Current Neuropsychopharmacology*, 10 (2): 159-166, 2012. W. S. Sheng *et al.*, “Synthetic

Cannabinoid WIN55, 212-2 Inhibits Generation of Inflammatory Mediators by IL-1beta-stimulated Human Astrocytes", *Glia*, 49 (2): 211-219, 2005.

¹¹¹ M. Lee, K. H. Yang y N. E. Kaminski, "Effects of Putative Cannabinoid Receptor Ligands, Anandamide and 2-Arachidonyl-Glycerol, on Immune Function in B6C3F1 Mouse Splenocytes", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 275 (2): 529-536, 1995. H. Schwarz *et al.*, "Anandamide, an Endogenous Cannabinoid Receptor Agonist Inhibits Lymphocyte Proliferation and Induces Apoptosis", *Journal of Neuroimmunology*, 55 (1): 107-115, 1994. J. M. Derocq *et al.*, "Cannabinoids Enhance Human B-Cell Growth at Low Nanomolar Concentrations", *FEBS Letters*, 369 (2-3): 177-182, 1995.

¹¹² R. Kurihara *et al.*, "Effects of Peripheral Cannabinoid Receptor Ligands on Motility and Polarization in Neutrophil-like HL60 Cells and Human Neutrophils", *Journal of Biological Chemistry*, 281 (18): 12908-12918, 2006.

¹¹³ P. J. Delves *et al.*, *Roitt Inmunología: Fundamentos*, 11^a ed., trad. de S. N. Rondinone y K. Tzal, Médica Panamericana, Buenos Aires, 2008.

¹¹⁴ *Idem.*

¹¹⁵ Y. Ouyang *et al.*, "Suppression of Interleukin-2 by the Putative Endogenous Cannabinoid 2-Arachidonyl-Glycerol is Mediated Through Down-regulation of the Nuclear Factor of Activated T Cells", *Molecular Pharmacology*, 53 (4): 676-683, 1998. T. W. Klein *et al.*, "Marijuana, Immunity and Infection", *Journal of Neuroimmunology*, 83 (1-2): 102-115, 1998.

¹¹⁶ T. W. Klein *et al.*, "Marijuana, Immunity and Infection", *op. cit.*

¹¹⁷ U. Pagotto *et al.*, "The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance", *Endocrine Reviews*, 27 (1): 73-100, 2006.

¹¹⁸ J. Weidenfeld *et al.*, "Effect of the Brain Constituent Anandamide, a Cannabinoid Receptor Agonist, on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in the Rat", *Neuroendocrinology*, 59 (2): 110-112, 1994. J. Corchero *et al.*, "Chronic Treatment with CP-55, 940 Regulates Corticotropin Releasing Factor and Proopiomelanocortin Gene Expression in the Hypothalamus and Pituitary Gland of the Rat", *Life Sciences*, 64 (11): 905-911, 1999. I. Barna *et al.*, "The Role of Endogenous Cannabinoids in the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: In Vivo and In Vitro Studies in CB1 Receptor Knockout Mice", *Life Sciences*, 75 (24): 2959-2970, 2004.

¹¹⁹ U. Pagotto *et al.*, "Normal Human Pituitary Gland and Pituitary Adenomas Express Cannabinoid Receptor Type 1 and Synthesize Endogenous Cannabinoids: First Evidence for a Direct Role of Cannabinoids on Hormone Modulation at the Human Pituitary Level", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86 (6): 2687-2696, 2001.

¹²⁰ S. Patel *et al.*, "Endocannabinoid Signaling Negatively Modulates Stress-induced Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis", *Endocrinology*, 145 (12): 5431-5438, 2004.

¹²¹ C. J. Hillard *et al.*, "The Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Serum Thyrotropin Levels in the Rat", *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 20 (4): 547-550, 1984.

¹²² A. Porcella *et al.*, "Evidence for Functional CB1 Cannabinoid Receptor Expressed in the Rat Thyroid", *European Journal of Endocrinology*, 147 (2): 255-261, 2002.

¹²³ L. Deli *et al.*, "Type 1 Cannabinoid Receptor-containing Axons Innervate Hypophysiotropic Thyrotropin-releasing Hormone-synthesizing Neurons", *Endocrinology*, 150 (1): 98-103, 2009.

¹²⁴ C. Scorticati *et al.*, "The Effect of Anandamide on Prolactin Secretion is Modulated by Estrogen", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 100 (4): 2134-2139, 2003.

¹²⁵ B. Y. Ho *et al.*, "Cannabinoid CB1 Receptor-mediated Inhibition of Prolactin Release and Signaling Mechanisms in GH4C1 Cells", *Endocrinology*, 141 (5): 1675-1685, 2000.

¹²⁶ J. J. Fernández Ruiz *et al.*, "Time Course of the Effects of Different Cannabimimetics on Prolactin and Gonadotrophin Secretion: Evidence for the Presence of CB1 Receptors in Hypothalamic Structures and Their Involvement in the Effects of Cannabimimetics", *Biochemical Pharmacology*, 53 (12): 1919-1927, 1997.

¹²⁷ B. Park *et al.*, "Cannabis, Cannabinoids and Reproduction", *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70 (2): 189-197, 2004. H. Wang *et al.*, "Jekyll and Hyde: Two Faces of Cannabinoid Signaling in Male and Female Fertility", *Endocrine Reviews*, 27 (5): 427-448, 2006.

¹²⁸ C. M. Gammon *et al.*, "Regulation of Gonadotropin-releasing Hormone Secretion by

Cannabinoids”, *Endocrinology*, 146 (10): 4491-4449, 2005.

¹²⁹ S. Fasano *et al.*, “The Endocannabinoid System: An Ancient Signaling Involved in the Control of Male Fertility”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1163: 112-124, 2009.

¹³⁰ N. Battista *et al.*, “The Role of Endocannabinoids in Gonadal Function and Fertility Along the Evolutionary Axis”, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355 (1): 1-14, 2012.

¹³¹ A. Barbonetti, “Energetic Metabolism and Human Sperm Motility: Impact of CB1 Receptor Activation”, *Endocrinology*, 151 (12): 5882-5892, 2010. E. Agirregoitia *et al.*, “The CB2 Cannabinoid Receptor Regulates Human Sperm Cell Motility”, *Fertility and Sterility*, 93 (5): 1378-1387, 2010. F. Francavilla *et al.*, “Characterization of the Endocannabinoid System on Human Spermatozoa and Involvement of Transient Receptor Potential Valliloid 1 Receptor in Their Fertilizing Ability”, *Endocrinology*, 150 (10): 4692-4700, 2009. H. Schuel *et al.*, “N-Acylethanolamines in Human Reproductive Fluids”, *Chemistry and Physics of Lipids*, 121(1-2): 211-227, 2002.

¹³² M. Maccarrone *et al.*, “Characterization of the Endocannabinoid System in Boar Spermatozoa and Implications for Sperm Capacitation and Acrosome Reaction”, *Journal of Cell Science*, 118 (19): 4393-4404, 2005.

¹³³ E. Agirregoitia *et al.*, “The CB2 Cannabinoid Receptor Regulates Human Sperm Cell Motility”, *op. cit.* M. Rossato *et al.*, “Human Sperm Express Cannabinoid Receptor CB1, the Activation of Which Inhibits Motility, Acrosome Reaction, and Mitochondrial Function”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 (2): 984-991, 2005.

¹³⁴ S. E. Lewis *et al.*, “Differences in the Endocannabinoid System of Sperm from Fertile and Infertile Men”, *PLOS One*, 7 (10): e47704, 2012.

¹³⁵ H. Wang *et al.*, “Jekyll and Hyde: Two Faces of Cannabinoid Signaling in Male and Female Fertility”, *op. cit.* M. Maccarrone, “CB2 Receptors in Reproduction”, *British Journal of Pharmacology*, 153 (2): 189-198, 2008.

¹³⁶ H. Schuel *et al.*, “N-Acylethanolamines in Human Reproductive Fluids”, *op. cit.*

¹³⁷ M. R. El-Talatini *et al.*, “Localisation and Function of the Endocannabinoid System in the Human Ovary”, *PLOS One*, 4 (2): e4579, 2009.

¹³⁸ *Idem.*

¹³⁹ M. R. El-Talatini *et al.*, “The Relationship Between Plasma Levels of the Endocannabinoid, Anandamide, Sex Steroids, and Gonadotrophins During the Menstrual Cycle”, *Fertility and Sterility*, 93 (6): 1989-1996, 2010.

¹⁴⁰ P. J. Brighton *et al.*, “Characterization of the Endocannabinoid System, CB1 Receptor Signalling and Desensitization in Human Myometrium”, *British Journal of Pharmacology*, 164 (5): 1479-1494, 2011.

¹⁴¹ M. C. Denny *et al.*, “Cannabinoids and the Human Uterus During Pregnancy”, *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 190 (1): 2-9, 2004. D. D. Houlihan *et al.*, “Effects of Abnormal Cannabidiol on Oxytocin-induced Myometrial Contractility”, *Reproduction*, 139 (4): 783-788, 2010.

¹⁴² H. Wang *et al.*, “Aberrant Cannabinoid Signaling Impairs Oviductal Transport of Embryos”, *Nature Medicine*, 10 (10): 1074-1080, 2004.

¹⁴³ B. C. Paria *et al.*, “The Preimplantation Mouse Embryo is a Target for Cannabinoid Ligand-receptor Signaling”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 92 (21): 9460-9464, 1995.

¹⁴⁴ B. C. Paria *et al.*, “Endocannabinoid Signaling in Synchronizing Embryo Development and Uterine Receptivity for Implantation”, *Chemistry and Physics of Lipids*, 121 (1-2): 201-210, 2002.

¹⁴⁵ B. C. Paria *et al.*, “The Preimplantation Mouse Embryo is a Target for Cannabinoid Ligand-receptor Signaling”, *op. cit.*

¹⁴⁶ N. Lazzarin *et al.*, “Fluctuations of Fatty Acid Amide Hydrolase and Anandamide Levels During the Human Ovulatory Cycle”, *Gynecological Endocrinology*, 18 (4): 212-218, 2004.

¹⁴⁷ M. Maccarrone *et al.*, “Progesterone Up-regulates Anandamide Hydrolase in Human Lymphocytes: Role of Cytokines and Implications for Fertility”, *Journal of Immunology*, 166 (12): 7183-7189, 2001.

¹⁴⁸ M. Maccarrone *et al.*, “Low Fatty Acid Amide Hydrolase and High Anandamide Levels Are Associated with Failure to Achieve an Ongoing Pregnancy After IVF and Embryo Transfer”, *Molecular*

Human Reproduction, 8 (2): 188-195, 2002.

¹⁴⁹ M. Maccarrone *et al.*, "Relation Between Decreased Anandamide Hydrolase Concentrations in Human Lymphocytes and Miscarriage", *The Lancet*, 355 (9212): 1326-1329, 2000.

¹⁵⁰ R. J. Helliwell *et al.*, "Characterization of the Endocannabinoid System in Early Human Pregnancy", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89 (10): 5168-5174, 2004.

¹⁵¹ T. F. Gamage y A. H. Lichtman, "The Endocannabinoid System: Role in Energy Regulation", *Pediatric Blood and Cancer*, 58 (1): 144-148, 2012.

¹⁵² M. Herkenham *et al.*, "Characterization and Localization of Cannabinoid Receptors in Rat Brain: A Quantitative In Vitro Autoradiographic Study", *op. cit.*

¹⁵³ N. Jamshidi y D. A. Taylor, "Anandamide Administration into the Ventromedial Hypothalamus Stimulates Appetite in Rats", *British Journal of Pharmacology*, 134 (6): 1151-1154, 2001. C. T. Kirkham *et al.*, "Endocannabinoid Levels in Rat Limbic Forebrain and Hypothalamus in Relation to Fasting, Feeding and Satiation: Stimulation of Eating by 2-Arachidonoyl Glycerol", *British Journal of Pharmacology*, 136 (4): 550-557, 2002.

¹⁵⁴ V. Di Marzo *et al.*, "Leptin-regulated Endocannabinoids Are Involved in Maintaining Food Intake", *Nature*, 410 (6830): 822-825, 2001.

¹⁵⁵ T. U. Järbe y N. V. di Patrizio, "Delta-9-THC Induced Hyperphagia and Tolerance Assessment: Interactions Between the CB1 Receptor Agonist Delta-9-THC and the CB1 Receptor Antagonist SR-141716 (Rimonabant) in Rats", *Behavioral Pharmacology*, 16 (5-6): 373-380, 2005.

¹⁵⁶ E. L. Gardner, "Endocannabinoid Signaling System and Brain Reward: Emphasis on Dopamine", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81 (2): 263-284, 2005.

¹⁵⁷ N. V. Di Patrizio y K. J. Simansky, "Activating Parabrachial Cannabinoid CB1 Receptors Selectively Stimulates Feeding of Palatable Foods in Rats", *Journal of Neuroscience*, 28 (39): 9702-9709, 2008. J. Simiand *et al.*, "SR 141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmoset", *Behavioral Pharmacology*, 9 (2): 179-181, 1998.

¹⁵⁸ D. Cota *et al.*, "The Endogenous Cannabinoid System Affects Energy Balance Via Central Orexigenic Drive and Peripheral Lipogenesis", *Journal of Clinical Investigation*, 112 (3): 423-431, 2003.

¹⁵⁹ A. Bonz *et al.*, "Cannabinoids Acting on CB1 Receptors Decrease Contractile Performance in Human Atrial Muscle", *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 41 (4): 657-664, 2003. G. Kunos *et al.*, "The Quest for a Vascular Endothelial Cannabinoid Receptor", *Chemistry and Physics of Lipids*, 121 (1-2): 45-56, 2002.

¹⁶⁰ N. Niederhoffer y B. Szabo, "Involvement of CB1 Cannabinoid Receptors in the EDHF-dependent Vasorelaxation in Rabbits", *British Journal of Pharmacology*, 126 (6): 1383-1386, 1999.

¹⁶¹ R. T. Jones, "Cardiovascular System Effects of Marijuana", *op. cit.* S. Sidney, "Cardiovascular Consequences of Marijuana Use", *op. cit.*

¹⁶² S. E. O'Sullivan *et al.*, "Time-dependent Vascular Actions of Cannabidiol in the Rat Aorta", *European Journal of Pharmacology*, 612 (1-3): 61-68, 2009.

¹⁶³ S. Bátka *et al.*, "Endocannabinoids Acting at Cannabinoid-1 Receptors Regulate Cardiovascular Function in Hypertension", *Circulation*, 110 (14): 1996-2002, 2004.

¹⁶⁴ D. J. Rademacher *et al.*, "Microinjection of a Cannabinoid Receptor Antagonist into the NTS Increases Baroreflex Duration in Dogs", *Heart and Circulatory Physiology*, 284 (5): H1570-H1576, 2003.

¹⁶⁵ A. Iring *et al.*, "Role of Endocannabinoids and Cannabinoid-1 Receptors in Cerebrocortical Blood Flow Regulation", *PLOS One*, 8 (1): e53390, 2013.

¹⁶⁶ D. T. Brozoski *et al.*, "Differential Endocannabinoid Regulation of Baroreflex-evoked Sympathoinhibition in Normotensive Versus Hypertensive Rats", *Autonomic Neuroscience*, 150 (1-2): 82-93, 2009.

¹⁶⁷ T. Sarafian *et al.*, "Clarifying CB2 Receptor-dependent and Independent Effects of THC on Human Lung Epithelial Cells", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 231 (3): 282-290, 2008. L. Giannini *et al.*, "Activation of Cannabinoid Receptors Prevents Antigen-induced Asthma-like Reaction in Guinea Pigs", *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16 (6A): 2381-2394, 2008. B. H. Davies *et al.*, "A Trial of Oral Delta-1-(trans)-Tetrahydrocannabinol in Reversible Airways Obstruction", *Thorax*,

30 (1): 80-85, 1975. K. H. Banner *et al.*, "TRP Channels: Emerging Targets for Respiratory Disease", *Pharmacology and Therapeutics*, 130 (3): 371-384, 2011.

¹⁶⁸ A. Calignano *et al.*, "Bidirectional Control of Airway Responsiveness by Endogenous Cannabinoids", *Nature*, 408 (6808): 96-101, 2000. Y. Y. Cui *et al.*, "Cannabinoid CB2 Receptor Activation Prevents Bronchoconstriction and Airway Oedema in a Model of Gastro-oesophageal Reflux", *European Journal of Pharmacology*, 573 (1-3): 206-213, 2007.

¹⁶⁹ A. Calignano *et al.*, "Bidirectional Control of Airway Responsiveness by Endogenous Cannabinoids", *op. cit.* E. S. Vizi *et al.*, "Evidence for Presynaptic Cannabinoid CB1 Receptor-mediated Inhibition of Noradrenaline Release in the Guinea Pig Lung", *European Journal of Pharmacology*, 431 (2): 237-244, 2001.

¹⁷⁰ H. J. Patel *et al.*, "Inhibition of Guinea-pig and Human Sensory Nerve Activity and the Cough Reflex in Guinea-pigs by Cannabinoid CB2 Receptor Activation", *British Journal of Pharmacology*, 140 (2): 261-268, 2003. M. G. Belvisi *et al.*, "Inhibitory Activity of the Novel CB2 Receptor Agonist, GW833972A, on Guinea-pig and Human Sensory Nerve Function in the Airways", *British Journal of Pharmacology*, 155 (4): 547-557, 2008.

¹⁷¹ D. P. Tashkin *et al.*, "Bronchial Effects of Aerosolized Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy and Asthmatic Subjects", *op. cit.* A. Calignano *et al.*, "Bidirectional Control of Airway Responsiveness by Endogenous Cannabinoids", *op. cit.*

¹⁷² P. Geppetti *et al.*, "The Transient Receptor Potential Vanilloid 1: Role in Airway Inflammation and Disease", *European Journal of Pharmacology*, 533 (1-3): 207-214, 2006. L. De Petrocellis *et al.*, "The Vanilloid Receptor (VR₁)-mediated Effects of Anandamide Are Potently Enhanced by the CAMP-dependent Protein Kinase", *Journal of Neurochemistry*, 77 (6): 1660-1663, 2001.

- ¹ American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision*, 4^a ed., American Psychiatric Publishing, Washington, 2000.
- ² *Idem*.
- ³ Organización Mundial de la Salud (WHO), *International Clasification of Deseases*, WHO, Washington, 1992.
- ⁴ *Glosario de términos de alcohol y drogas*, Ministerio de Sanidad y Consumo de España/OMS, Madrid, 2008.
- ⁵ American Psychiatric Association, *Desk Reference to the Diagnostic Criteria from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5^a ed., American Psychiatric Publishing, Washington, 2013.
- ⁶ D. J. De Wit *et al.*, “The Influence of Early and Frequent Use of Marijuana on the Risk of Desistance and of Progression to Marijuana-related Harm”, *Preventive Medicine*, 31 (5): 455-464, 2000. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), “Cuestionario para los informes anuales 2010 UNODC”, en *2011 International Narcotics Control Strategy Report*, Bureau for International Narcotics and Law Enforcement Affairs-United States Department of State, Washington, 2011. J. A. Villatoro Velázquez *et al.*, “Tendencias del uso de drogas en la Ciudad de México: Encuesta de estudiantes del 2009”, *Salud Mental*, 34 (2): 81-94, 2011.
- ⁷ D. J. De Wit *et al.*, “The Influence of Early and Frequent Use of Marijuana on the Risk of Desistance and of Progression to Marijuana-related Harm”, *op. cit.*
- ⁸ Organización de los Estados Americanos (OEA), *El problema de las drogas*, OEA, Washington, 2013.
- ⁹ M. Fenrich *et al.*, “The Utility of Drug Testing in Epidemiological Research: Results from a General Population Survey”, *Addictions*, 99 (2): 197-208, 2004.
- ¹⁰ Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), *Informe mundial sobre las drogas 2012*, United Nations Publications, Viena, 2012. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), *Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, SAMHSA, Rockville, 2012.
- ¹¹ Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *Informe europeo sobre drogas 2013: Tendencias y novedades*, EMCDDA, Luxemburgo, 2013.
- ¹² UNODC, *Informe mundial sobre las drogas 2012*, *op. cit.*
- ¹³ EMCDDA, *Informe europeo sobre drogas 2013: Tendencias y novedades*, *op. cit.*
- ¹⁴ UNODC, *Informe mundial sobre las drogas 2012*, *op. cit.*
- ¹⁵ UNODC, “Cuestionario para los informes anuales 2010 UNODC”, *op. cit.*
- ¹⁶ Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *Informe anual 2011: El problema de la drogodependencia en Europa*, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo, 2011.
- ¹⁷ Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDC), *Informe anual 2010*, United Nation Publications, Viena, 2011.
- ¹⁸ Se incluye en esta subregión a los Estados Unidos, Canadá y México.
- ¹⁹ Organización de los Estados Americanos (OEA), *Informe del uso de drogas en las Américas*, OEA, Washington, 2011.
- ²⁰ *Idem*.
- ²¹ Alberta Health Services (AHS), *The Canadian Alcohol and Drug Use Monitoring Survey (CADUMS)*, AHS, Edmonton, 2011.
- ²² Office of National Drug Control Policy (ONDCP), *Marijuana: The Greatest Cause of Illegal Drug Abuse*, ONDCP-Executive Office of the United States, Washington, 2008.
- ²³ Organización de los Estados Americanos (OEA), *Informe del uso de drogas en las Américas*, OEA, Washington, 2011.
- ²⁴ R. Tapia Conyer *et al.*, “Encuesta Nacional de Adicciones”, *Salud Pública de México*, 37 (1): 83-87, 1995.
- ²⁵ Secretaría de Salud (SSA), *Encuesta nacional de adicciones 1998*, SSA, México, 1999.
- ²⁶ J. A. Villatoro Velázquez *et al.*, *Encuesta nacional de adicciones 2002. Capítulo drogas*, Consejo Nacional contra las Adicciones/ Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz/

Dirección General de Epidemiología/ Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, México, 2003.

²⁷ SSA, *Encuesta nacional de adicciones 2008*, SSA/ Instituto Nacional de Salud Pública/ Instituto Nacional de Psiquiatría, México, 2009.

²⁸ J. A. Villatoro Velázquez *et al.*, *Encuesta nacional de adicciones 2011: Reporte de drogas*, Instituto Nacional de Psiquiatría/ Instituto Nacional de Salud Pública/ Secretaría de Salud, México, 2012.

²⁹ Los estados que integran cada una de las ocho regiones son *Norcentral*: Coahuila, Chihuahua, Durango. *Noroccidental*: Baja California, Baja California Sur, Sonora, Sinaloa. *Nororiental*: Nuevo León, Tamaulipas, San Luis Potosí. *Occidental*: Zacatecas, Aguascalientes, Jalisco, Colima y Nayarit. *Centro*: Puebla, Tlaxcala, Morelos, Estado de México, Hidalgo, Querétaro, Guanajuato. *Ciudad de México*: Distrito Federal. *Centro sur*: Veracruz, Oaxaca, Guerrero, Michoacán. *Sur*: Yucatán, Quintana Roo, Campeche, Chiapas, Tabasco.

³⁰ J. A. Villatoro Velázquez *et al.*, *Consumo de alcohol, tabaco y otras drogas en la Ciudad de México. Medición 2012*, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto para la Atención y la Prevención de las Adicciones, Administración Federal de los Servicios Educativos para el Distrito Federal, México, 2013.

³¹ *Idem.*

³² R. Martín del Campo *et al.*, *Encuesta del Estado de México sobre el consumo de alcohol, tabaco y drogas en estudiantes*, Instituto Mexiquense contra las Adicciones/ Instituto Nacional de Psiquiatría, Toluca, 2009.

³³ J. Chávez *et al.*, *Encuesta escolar sobre adicciones en el estado de Jalisco 2012*, Consejo Estatal Contra las Adicciones de Jalisco/ Instituto Nacional de Psiquiatría, México, 2013.

³⁴ J. A. Villatoro Velázquez *et al.*, *Encuesta de consumo de alcohol, tabaco y otras drogas en estudiantes de Nuevo León 2006*, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito/ Instituto Nacional de Psiquiatría, Nuevo León, 2007.

³⁵ Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (Sisvea), *Informe 2011*, Dirección General de Epidemiología-Secretaría de Salud, México, 2013.

³⁶ *Norte*: Baja California, Baja California Sur, Sonora, Chihuahua, Durango, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Sinaloa, Nayarit; *Centro*: Zacatecas, Jalisco, Colima, Aguascalientes, San Luis Potosí, Guanajuato, Querétaro, Hidalgo, Michoacán, Estado de México, Distrito Federal, Tlaxcala, Morelos; *Sur*: Guerrero, Puebla, Veracruz, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Yucatán, Quintana Roo, Campeche.

³⁷ Primera Encuesta de Usuarios de Drogas Ilegales en la Ciudad de México, CUPIDH, México, 2012.

* Se agruparon respuestas de dos a seis ocasiones de consumo al año.

³⁸ De acuerdo con la OMS, la “abstinencia” se define como la suspensión en el consumo de alcohol o drogas por un periodo mayor a los últimos 12 meses. El indicador “abandono” se refiere a periodos de interrupción en el consumo que no superan los 12 meses, y “abstinencia prolongada” a la privación de la sustancia por tres años o más.

¹ Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA), “Los factores de riesgo y los factores de protección”, en *Cómo prevenir el uso de drogas en los niños y los adolescentes*, NIDA, Washington, 2004, disponible en drugabuse.gov.

² “Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso mórbido. Estos factores de riesgo (biológicos, ambientales, de comportamiento, socioculturales, económicos) pueden ir sumándose unos a otros, aumentar el efecto aislado de cada uno de ellos, produciendo así un fenómeno de interacción. La mayoría de los autores han definido los factores de protección como aquellas variables (situaciones, actitudes, valores, etc.) que contribuyen a prevenir, reducir o modular el consumo de drogas.” S. Pita Fernández, M. T. Vila Alonso y J. Carpena Montero, “Determinación de factores de riesgo”, *Cuadernos de Atención Primaria*, 4 (2): 75-78, 1997. J. Navarro Botella, *Factores de riesgo y protección de carácter social relacionados con el consumo de drogas*, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, 2000.

³ M. Guxens *et al.*, “Factores asociados al inicio del consumo de cannabis: una revisión sistemática de estudios de cohortes”, *Gaceta Sanitaria*, 21 (3): 1-9, 2007.

⁴ M. Guxens *et al.*, “Age and Sex Differences in Factors Associated With the Onset of Cannabis Use: A Cohort Study”, *Drug and Alcohol Dependence*, 88 (2-3): 234-243, 2007. C. L. Storr *et al.*, “Childhood Predictors of First Chance to Use and Use of Cannabis by Young Adulthood”, *Drug and Alcohol Dependence*, 117 (1): 7-15, 2011.

⁵ C. L. Storr *et al.*, “Childhood Predictors of First Chance to Use and Use of Cannabis by Young Adulthood”, *op. cit.*

⁶ L. Bowes *et al.*, “Lifecourse SEP and Tobacco and Cannabis Use”, *European Journal of Public Health*, 23 (2): 322-327, 2013. R. C. Schlauch *et al.*, “The Moderating Effect of Family Involvement on Substance Use Risk Factors in Adolescents with Severe Emotional and Behavioral Challenges”, *Addictive Behaviors*, 38 (7): 2333-2342, 2013. J. Heron *et al.*, “Childhood Conduct Disorder Trajectories, Prior Risk Factors and Cannabis Use at Age 16: Birth Cohort Study”, *Addiction*, 108 (12): 2129-2138, 2013.

⁷ L. A. Bowes *et al.*, “Lifecourse SEP and Tobacco and Cannabis Use”, *European Journal of Public Health*, 23 (2): 322-327, 2013. R. C. Schlauch *et al.*, “The Moderating Effect of Family Involvement on Substance Use Risk Factors in Adolescents with Severe Emotional and Behavioral Challenges”, *op. cit.* J. Heron *et al.*, “Childhood Conduct Disorder Trajectories, Prior Risk Factors and Cannabis Use at Age 16: Birth Cohort Study”, *op. cit.*

⁸ J. Heron *et al.*, “Childhood Conduct Disorder Trajectories, Prior Risk Factors and Cannabis Use at Age 16: Birth Cohort Study”, *op. cit.*

⁹ L. Bowes *et al.*, “Lifecourse SEP and Tobacco and Cannabis Use”, *op. cit.*

¹⁰ J. S. Brook *et al.*, “Psychosocial Factors Related to Cannabis Use Disorders”, *Substance Abuse Treatment*, 32 (4): 242-251, 2011.

¹¹ A. Oshri *et al.*, “Developmental Pathways to Adolescent Cannabis Abuse and Dependence: Child Maltreatment, Emerging Personality, and Internalizing versus Externalizing Psychopathology”, *Psychology of Addictive Behavior*, 25 (4): 634-644, 2011.

¹² J. R. Cornelius *et al.*, “PTSD Contributes to Teen and Young Adult Cannabis Use Disorders”, *Addictive Behaviors*, 35 (2): 91-94, 2010.

¹³ F. A. Rogoscha *et al.*, “From Child Maltreatment to Adolescent Cannabis Abuse and Dependence: A Developmental Cascade Model”, *Development and Psychopathology*, 22 (4): 883-897, 2010.

^a Según J. R. Cornelius *et al.* (“PTSD Contributes to Teen and Young Adult Cannabis Use Disorders”, *op. cit.*), el Transmissible Liability Index es un índice de control del comportamiento que evalúa el riesgo relativo de desarrollar un trastorno por uso de sustancias (TUS) con base en evaluaciones derivadas de reportes maternos y reportes de profesores. Este índice parece tener 80% de heredabilidad, y en un estudio familiar predijo los TUS a la edad de 19 años con 68% de precisión. R. Tarter *et al.* (“Does the ‘Gateway’ Sequence...”, *op. cit.*), por su parte, señalan que este índice da cuenta del riesgo transmisible, que se define como el componente de la varianza fenotípica asociada con el riesgo de TUS que se correlaciona generacionalmente. Los reactivos que lo comprenden reflejan, en gran medida, los rasgos asociados con la autorregulación psicológica y, por consiguiente, abarcan indicadores primarios de control de impulsos y modulación de la atención.

¹⁴ M. J. Pletcher *et al.*, “Association Between Marijuana Exposure and Pulmonary Function over 20 Years”, *Journal of the American Medical Association*, 307 (2): 173-181, 2012.

¹⁵ R. E. Tarter *et al.*, “Does the ‘Gateway’ Sequence Increase Prediction of Cannabis Use Disorder Development Beyond Deviant Socialization? Implications for Prevention Practice and Policy”, *Drug and Alcohol Dependence*, 123 (supl. 1): s72-78, 2012.

¹⁶ M. E. Medina-Mora *et al.*, “Consumo de drogas entre adolescentes: resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones 1998”, *Salud Pública Mexicana*, 45 (1):16-25, 2003.

¹ Z. Mehmedic *et al.*, “Potency Trends of Δ^9 -THC and other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008”, *Journal of Forensic Sciences*, 55 (5): 1209-1217, 2010. M. A. El-Sohly *et al.*, “Potency Trends of Delta-9-THC and other Cannabinoids in Confiscated Marijuana from 1980-1997”, *Journal of Forensic Sciences*, 45 (1): 24-30, 2000.

² S. J. Heishman *et al.*, “Acute and Residual Effects of Marijuana: Profiles of Plasma THC Levels, Physiological, Subjective, and Performance Measures”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 37 (3): 561-565, 1990. A. Ohlsson *et al.*, “Plasma Delta-9-Tetrahydrocannabinol Concentrations and Clinical Effects after Oral and Intravenous Administration and Smoking”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 28 (3): 409-416, 1980.

³ C. C. Hunault *et al.*, “Cognitive and Psychomotor Effects in Males after Smoking a Combination of Tobacco and Cannabis Containing up to 69 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)”, *Psychopharmacology*, 204 (1): 85-94, 2009.

¹ *Glosario de términos de alcohol y drogas*, Ministerio de Sanidad y Consumo de España/OMS, Madrid, 2008.

² “La dependencia de sustancias es tratable, sostiene un informe de expertos en neurociencias”, 18 de marzo de 2004, comunicado de prensa, disponible en who.int.

³ P. Arancibia, “Adicciones II”, *Medwave*, 4 (7): e1926, 2004.

⁴ M. Le Moal y H. Simon, “Mesocorticolimbic Dopaminergic Network: Functional and Regulatory Roles”, *Physiology Review*, 71 (1): 155-234, 1991.

⁵ E. L. Gardner *et al.*, “Facilitation of Brain Stimulation Reward by Δ^9 -tetrahydrocannabinol”, *Psychopharmacology*, 96 (1): 142-144, 1988. J. M. Ng Cheong Ton *et al.*, “The Effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on Potassium-evoked Release of Dopamine in the Rat Caudate Nucleus: An In Vivo Electrochemical and In Vivo Microdialysis Study”, *Brain Research*, 451 (1-2): 59-68, 1988.

⁶ Z. F. Cooper y M. Haney, “Actions of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Cannabis: Relation to Use, Abuse, Dependence”, *International Review of Psychiatry*, 21 (2): 104-112, 2009.

⁷ M. D. Aceto *et al.*, “Spontaneous and Precipitated Withdrawal with a Synthetic Cannabinoid WIN 55212-2”, *European Journal of Pharmacology*, 416 (1-2): 75-81, 2001.

⁸ M. Diana *et al.*, “Increase in Meso-prefrontal Dopaminergic Activity after Stimulation of CB1 Receptors by Cannabinoids”, *European Journal of Neuroscience*, 10 (9): 2825-2830, 1998.

⁹ L. A. Matsuda *et al.*, “Localization of Cannabinoid Receptor mRNA in Rat Brain”, *Journal of Comparative Neurology*, 327 (4): 535-550, 1993.

¹⁰ M. G. Bossong *et al.*, “Delta 9-Tetrahydrocannabinol Induces Dopamine Release in the Human Striatum”, *Neuropsychopharmacology*, 34 (3): 759-766, 2009. E. Barkus *et al.*, “Does Intravenous Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Increase Dopamine Release? A SPET study”, *Journal of Psychopharmacology*, 25 (11): 1462-1468, 2011.

¹¹ P. R. Stokes *et al.*, “History of Cannabis Use is not Associated with Alterations in Striatal Dopamine D2/D3 Receptor Availability”, *Journal of Psychopharmacology*, 26 (1): 144-149, 2011. S. Sevy *et al.*, “Cerebral Glucose Metabolism and D2/D3 Receptor Availability in Young Adults with Cannabis Dependence Measured with Positron Emission Tomography”, *Psychopharmacology*, 197 (4): 549-556, 2008. D. S. Albrecht *et al.*, “Striatal D(2)/D(3) Receptor Availability is Inversely Correlated with Cannabis Consumption in Chronic Marijuana Users”, *Drug and Alcohol Dependence*, 128 (1-2): 52-57, 2013.

¹² J. Hirvonen *et al.*, “Reversible and Regionally Selective Downregulation of Brain Cannabinoid CB1 Receptors in Chronic Daily Cannabis Smokers”, *Molecular Psychiatry*, 17 (6): 642-649, 2012.

¹³ M. Aldrich, “History of Therapeutic Cannabis”, en M. L. Mathre (coord.), *Cannabis in Medical Practice: A Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic Use of Marijuana*, McFarland; Jefferson, 1997.

¹⁴ American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision*, 4ª ed., American Psychiatric Publishing, Washington, 2000.

¹⁵ American Psychiatric Association, *Desk Reference to the Diagnostic Criteria from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª ed., American Psychiatric Publishing, Washington, 2013.

¹⁶ Organización Mundial de la Salud (WHO), *International Clasification of Deseases*, WHO, Washington, 1992.

¹⁷ I. E. Escobar Toledo *et al.*, “Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana”, *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 38 (1): 126-142, 2009.

¹⁸ Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), *Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, SAMHSA, Rockville, 2012. C. López Quintero *et al.*, “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 and Alcohol Depend*, 115 (1-2): 120-130, 2011. L. Flórez Salamanca *et al.*, “Probability and Predictors of Transition from Abuse to Dependence on Alcohol, Cannabis, and Cocaine: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions”, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39 (3): 168-179, 2013.

¹⁹ R. McGee *et al.*, “A Longitudinal Study of Cannabis Use and Mental Health from Adolescence to

Early Adulthood”, *Addiction*, 95 (4): 491-503, 2000. G. C. Patton *et al.*, “Trajectories of Adolescent Alcohol and Cannabis Use into Young Adulthood”, *Addiction*, 102 (4): 607-615, 2007. K. Von Sydow *et al.*, “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 and Alcohol Dependence*, 68 (1): 49-64, 2002. P. Van der Pol *et al.*, “Mental Health Differences Between Frequent Cannabis Users with and without Dependence and the General Population”, *Addiction*, 108 (8): 1459-1469, 2013.

²⁰ D. M. Fergusson *et al.*, “Early Reactions to Cannabis Predict Later Dependence”, *Archives of General Psychiatry*, 60 (10): 1033-1039, 2003.

²¹ N. A. Gillespie *et al.*, “Pathways to Cannabis Abuse: A Multi-stage Model from Cannabis Availability, Cannabis Initiation and Progression to Abuse”, *Addiction*, 104 (3): 430-438, 2009. K. S. Kendler *et al.*, “Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Symptoms of Cannabis, Cocaine, Alcohol, Caffeine, and Nicotine Dependence”, *Archives of General Psychiatry*, 64 (11): 1313-1320, 2007. K. S. Kendler *et al.*, “The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Common Psychiatric and Substance Use Disorders in Men and Women”, *Archives of General Psychiatry*, 60 (9): 929-937, 2003. E. M. Kouri y H. G. Pope Jr., “Abstinence Symptoms during Withdrawal from Chronic Marijuana Use”, *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8 (4): 483-492, 2000.

²² H. Kalant, “Adverse Effects of Cannabis on Health: An Update of the Literature since 1996”, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28 (5): 849-863, 2004. A. J. Budney *et al.*, “Review of the Validity and Significance of Cannabis Withdrawal Syndrome”, *American Journal of Psychiatry*, 161 (11): 1967-1977, 2004.

²³ E. M. Kouri y H. G. Pope Jr., “Abstinence Symptoms during Withdrawal from Chronic Marijuana Use”, *op. cit.*

²⁴ WHO, *International Classification of Diseases*, WHO, Washington, 1992.

²⁵ American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision*, 4^a ed., *op. cit.* American Psychiatric Association, *Desk Reference to the Diagnostic Criteria from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5^a ed., *op. cit.*

²⁶ C. Roncero y M. Casas, “Consumo de cannabis y psicopatología”, en J. A. Ramos Atance, *Aspectos psiquiátricos del consumo de cannabis*, Sociedad Española de Investigación en Cannabinoides/Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2007, pp. 65-77, disponible en madrid.org.

²⁷ N. Solowij y R. Battisti, “The Chronic Effects of Cannabis on Memory in Humans: A Review”, *Current Drug Abuse Reviews*, 1 (1): 81-98, 2008.

²⁸ N. Solowij *et al.*, “Cognitive Functioning of Long-term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment”, *Journal of the American Medical Association*, 287 (9): 1123-1131, 2002.

²⁹ N. Solowij, *Cannabis and Cognitive Functioning*, Cambridge University Press, Cambridge, 1998.

³⁰ H. G. Jr. Pope *et al.*, “Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users”, *Archives of General Psychiatry*, 58 (10): 909-915, 2001. F. Indlekofer *et al.*, “Reduced Memory and Attention Performance in a Population-based Sample of Young Adults with a Moderate Lifetime Use of Cannabis, Ecstasy and Alcohol”, *Journal of Psychopharmacology*, 23 (5): 495-509, 2009.

³¹ H. G. Jr. Pope *et al.*, “Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users”, *op. cit.*

³² H. G. Jr. Pope y D. Yurgelun-Todd, “The Residual Cognitive Effects of Heavy Marijuana Use in College Students”, *Journal of the American Medical Association*, 257 (7): 521-527, 1996.

³³ L. Chang *et al.*, “Marijuana Use is Associated with a Reorganized Visual-attention Network and Cerebellar Hypoactivation”, *Brain Research*, 129 (5): 1096-1112, 2006.

³⁴ L. Nestor *et al.*, “Deficits in Learning and Memory: Parahippocampal Hyperactivity and Frontocortical Hypoactivity in Cannabis Users”, *Neuroimage*, 40 (3): 1328-1339, 2008. R. González *et al.*, “Performance of Young Adult Cannabis Users on Neurocognitive Measures of Impulsive Behavior and their Relationship to Symptoms of Cannabis Use Disorders”, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34 (9): 962-976, 2012. D. Wagner *et al.*, “Interactions Between Specific Parameters of Cannabis Use and Verbal Memory”, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34 (6): 871-876, 2010.

- ³⁵ N. Solowij *et al.*, “Cognitive Functioning of Long-term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment”, *op. cit.*
- ³⁶ N. Solowij *et al.*, “Verbal Learning and Memory in Adolescent Cannabis Users, Alcohol Users and Non-users”, *Psychopharmacology*, 216 (1): 131-144, 2011.
- ³⁷ L. Chang *et al.*, “Marijuana Use is Associated with a Reorganized Visual-attention Network and Cerebellar Hypoactivation”, *op. cit.*
- ³⁸ H. G. Jr. Pope *et al.*, “Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users”, *op. cit.*
- ³⁹ H. G. Jr. Pope *et al.*, “Early-onset Cannabis Use and Cognitive Deficits: What is the Nature of the Association?”, *Drug and Alcohol Dependence*, 69 (3): 303-310, 2003.
- ⁴⁰ K. Bolla *et al.*, “Dose-related Neurocognitive Effects of Marijuana Use”, *Neurology*, 59 (9): 1337-1343, 2002.
- ⁴¹ M. Piechatek *et al.*, “Is Moderate Substance Use Associated with Altered Executive Functioning in a Population-based Sample of Young Adults?”, *Human Psychopharmacology*, 24 (8): 650-665, 2009. J. E. Fisk y C. Montgomery, “Real-world Memory and Executive Processes in Cannabis Users and Non-users”, *Journal of Psychopharmacology*, 22 (7): 727-736, 2008. N. Korver *et al.*, “Symptomatology and Neuropsychological Functioning in Cannabis Using Subjects at Ultra-high Risk for Developing Psychosis and Healthy Controls”, *Australian and New Zeland Journal of Psychiatry*, 44 (3): 230-236, 2010.
- ⁴² L. Chang *et al.*, “Marijuana Use is Associated with a Reorganized Visual-attention Network and Cerebellar Hypoactivation”, *op. cit.*
- ⁴³ S. A. Gruber *et al.*, “Age of Onset of Marijuana Use and Executive Function”, *Psychology of Addictive Behaviors*, 26 (3): 496-506, 2012.
- ⁴⁴ H. G. Jr. Pope *et al.*, “Early-onset Cannabis Use and Cognitive Deficits: What is the Nature of the Association?”, *op. cit.*
- ⁴⁵ N. Solowij *et al.*, “Cognitive Functioning of Long-term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment”, *op. cit.*
- ⁴⁶ H. G. Jr. Pope y D. Yurgelun-Todd, “The Residual Cognitive Effects of Heavy Marijuana Use in College Students”, *op. cit.* M. Piechatek *et al.*, “Is Moderate Substance Use Associated with Altered Executive Functioning in a Population-based Sample of Young Adults?”, *op. cit.* J. E. Fisk y C. Montgomery, “Real-world Memory and Executive Processes in Cannabis Users and Non-users”, *op. cit.* S. A. Gruber *et al.*, “Age of Onset of Marijuana Use and Executive Function”, *op. cit.* J. E. Grant *et al.*, “Neuropsychological Deficits Associated with Cannabis Use in Young Adults”; *Drug and Alcohol Dependence*, 121 (1-2): 159-162, 2012. G. Kanayama *et al.*, “Spatial Working Memory in Heavy Cannabis Users: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study”, *Psychopharmacology*, 176 (3-4): 239-247, 2004. E. J. Wadsworth *et al.*, “Cannabis Use, Cognitive Performance and Mood in a Sample of Workers”, *Journal of Psychopharmacology*, 20 (1): 14-23, 2006.
- ⁴⁷ S. A. Gruber *et al.*, “Age of Onset of Marijuana Use and Executive Function”, *op. cit.* S. A. Gruber *et al.*, “Age of Onset of Marijuana Use Impacts Inhibitory Processing”, *Neuroscience Letters*, 511 (2): 89-94, 2012.
- ⁴⁸ K. I. Bolla *et al.*, “Dose-related Neurocognitive Effects of Marijuana Use”, *Neurology*, 59 (9): 1337-1343, 2002. H. G. Jr. Pope *et al.*, “Cognitive Measures in Long-term Cannabis Users”, *Journal of Clinical Pharmacology*, 42 (11): 41-47, 2002.
- ⁴⁹ J. E. Grant *et al.*, “Neuropsychological Deficits Associated with Cannabis Use in Young Adults”; *op. cit.* C. Montgomery *et al.*, “Cannabis-related Deficits in Real-world Memory”, *Human Psychopharmacology*, 27 (2): 217-25, 2012.
- ⁵⁰ M. A. Fontes *et al.*, “Cannabis Use Before Age 15 and Subsequent Executive Functioning”, *British Journal of Psychiatry*, 198 (6): 442-447, 2011.
- ⁵¹ M. H. Meier *et al.*, “Persistent Cannabis Users Show Neuropsychological Decline from Childhood to Midlife”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 (40): e2657-e2664, 2012.
- ⁵² L. K. Jacobsen *et al.*, “Impact of Cannabis Use on Brain Function in Adolescents”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021: 384-390, 2004.
- ⁵³ K. L. Hanson *et al.*, “Longitudinal Study of Cognition Among Adolescent Marijuana Users over

Three Weeks of Abstinence”, *Addictive Behaviors*, 35 (11): 970-976, 2010. K. L. Medina *et al.*, “Neuropsychological Functioning in Adolescent Marijuana Users: Subtle Deficits Detectable After a Month of Abstinence”, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13 (5): 807-820, 2007.

⁵⁴ M. A. Harvey *et al.*, “The Relationship Between Non-acute Adolescent Cannabis Use and Cognition”, *Drug and Alcohol Review*, 26 (3): 309-319, 2007. L. K. Jacobsen *et al.*, “Functional Correlates of Verbal Memory Deficits Emerging During Nicotine Withdrawal in Abstinent Adolescent Cannabis Users”, *Biological Psychiatry*, 61 (1): 31-40, 2007.

⁵⁵ K. L. Hanson *et al.*, “Longitudinal Study of Cognition Among Adolescent Marijuana Users over Three Weeks of Abstinence”, *op. cit.*

⁵⁶ K. L. Medina *et al.*, “Neuropsychological Functioning in Adolescent Marijuana Users: Subtle Deficits Detectable After a Month of Abstinence”, *op. cit.* M. A. Harvey *et al.*, “The Relationship Between Non-acute Adolescent Cannabis Use and Cognition”, *op. cit.* G. Jager *et al.*, “Effects of Frequent Cannabis Use on Hippocampal Activity during an Associative Memory Task”, *European Neuropsychopharmacology*, 17 (4): 289-297, 2007.

⁵⁷ G. Jager *et al.*, “Cannabis Use and Memory Brain Function in Adolescent Boys: A Cross-sectional Multicenter Functional Magnetic Resonance Imaging Study”, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (6): 561-572, 2010.

⁵⁸ M. A. Harvey *et al.*, “The Relationship Between Non-acute Adolescent Cannabis Use and Cognition”, *op. cit.*

⁵⁹ K. L. Hanson *et al.*, “Longitudinal Study of Cognition Among Adolescent Marijuana Users over Three Weeks of Abstinence”, *op. cit.*

⁶⁰ A. D. Schweinsburg *et al.*, “Abstinent Adolescent Marijuana Users Show Altered fMRI Response During Spatial Working Memory”, *Psychiatry Research*, 163 (1): 40-51, 2008. C. B. Padula *et al.*, “Spatial Working Memory Performance and fMRI Activation Interaction in Abstinent Adolescent Marijuana Users”, *Psychology of Addictive Behaviors*, 21 (4): 478-487, 2007.

⁶¹ S. F. Tapert *et al.*, “Functional mri of Inhibitory Processing in Abstinent Adolescent Marijuana Users”, *Psychopharmacology*, 194 (2): 173-183, 2007.

⁶² *Idem.*

⁶³ K. L. Medina *et al.*, “Neuropsychological Functioning in Adolescent Marijuana Users: Subtle Deficits Detectable After a Month of Abstinence”, *op. cit.* S. D. Lane *et al.*, “Response Perseveration and Adaptation in Heavy Marijuana-smoking Adolescent”, *Addictive Behaviors*, 32 (5): 977-990, 2007.

⁶⁴ A. M. Schreiner y M. E. Dunn, “Residual Effects of Cannabis Use on Neurocognitive Performance after Prolonged Abstinence: A Meta-analysis”, *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20 (5): 420-429, 2012.

⁶⁵ H. Thomas, “A Community Survey of Adverse Effects of Cannabis Use”, *Drug and Alcohol Dependence*, 42 (3): 201-207, 1996. D. C. D’Souza *et al.*, “The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis”, *Neuropsychopharmacology*, 29 (8): 1558-1572, 2004. D. C. D’Souza *et al.*, “Blunted Psychotomimetic and Amnestic Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Frequent Users of Cannabis”, *Neuropsychopharmacology*, 33 (10): 2505-2516, 2008.

⁶⁶ M. G. Bossong *et al.*, “Delta 9-Tetrahydrocannabinol Induces Dopamine Release in the Human Striatum”, *Neuropsychopharmacology*, 34 (3): 759-766, 2009. M. S. Keshavan *et al.*, “Schizophrenia, ‘Just the Facts’: What We know in 2008: Part 3: Neurobiology”, *Schizophrenia Research*, 106 (2-3): 89-107, 2008.

⁶⁷ E. Barkus *et al.*, “Does Intravenous Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Increase Dopamine Release? A spet study”, *Journal of Psychopharmacology*, 25 (11): 1462-1468, 2011. D. C. D’Souza *et al.*, “Effects of Haloperidol on the Behavioral, Subjective, Cognitive, Motor, and Neuroendocrine Effects of Delta- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Humans”, *Psychopharmacology*, 198 (4): 587-603, 2008.

⁶⁸ L. A. Núñez y M. Gurpegui, “Cannabis-induced Psychosis: A Cross-sectional Comparison with Acute”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105 (3): 172-178, 2002.

⁶⁹ R. G. McCreadie y Scottish Comorbidity Study Group, “Use of Drugs, Alcohol and Tobacco by People with Schizophrenia: Case-control Study”, *British Journal of Psychiatry*, 181: 321-325, 2002. W.

Veling *et al.*, “Cannabis Use and Genetic Predisposition for Schizophrenia: A Case-control Study”, *Psychological Medicine*, 38 (9): 1251-1256, 2008.

⁷⁰ D. A. Regier *et al.*, “Comorbidity of Mental Disorders with Alcohol and other Drug Abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study”, *Journal of the American Medical Association*, 264 (19): 2511-2518, 1990. W. Hall y L. Degenhardt, “Cannabis Use and Psychosis: A Review of Clinical and Epidemiological Evidence”, *Australian and New Zeland Journal of Psychiatry*, 34 (1): 26-34, 2000. J. Van Os *et al.*, “Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study”, *American Journal of Epidemiology*, 156 (4): 319-327, 2002.

⁷¹ J. McGrath *et al.*, “Association Between Cannabis Use and Psychosis-related Outcomes Using Sibling Pair Analysis in a Cohort of Young Adults”, *Archives of General Psychiatry*, 67 (5): 440-447, 2010.

⁷² S. Andréasson *et al.*, “Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts”, *The Lancet*, 2 (8574): 1483-1486, 1987.

⁷³ S. Zammit *et al.*, “Self Reported Cannabis Use as a Risk Factor for Schizophrenia in Swedish Conscripts of 1969: Historical Cohort Study”, *British Medical Journal*, 325 (7374): 1199, 2002.

⁷⁴ L. Arseneault *et al.*, “Cannabis Use in Adolescence and Risk for Adult Psychosis: Longitudinal Prospective Study”, *British Medical Journal*, 325 (7374): 1212-1213, 2002.

⁷⁵ J. Van Os *et al.*, “Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study”, *op. cit.*

⁷⁶ D. M. Fergusson *et al.*, “Tests of Causal Linkages Between Cannabis Use and Psychotic Symptoms”, *Addiction*, 100 (3): 354-366, 2005. C. Henquet *et al.*, “Prospective Cohort Study of Cannabis Use, Predisposition for Psychosis, and Psychotic Symptoms in Young People”, *British Medical Journal*, 330 (7481): 11, 2004. R. Kuepper *et al.*, “Continued Cannabis Use and Risk of Incidence and Persistence of Psychotic Symptoms: 10 Year Follow-up Cohort Study”, *British Medical Journal*, 342: d738, 2011.

⁷⁷ T. H. Moore *et al.*, “Cannabis Use and Risk of Psychotic or Affective Mental Health Outcomes: A Systematic Review”, *The Lancet*, 370 (9584): 319-328, 2007.

⁷⁸ M. Hanssen *et al.*, “The Incidence and Outcome of Subclinical Psychotic Experiences in the General Population”, *British Journal of Clinical Psychology*, 44 (2): 181-191, 2005.

⁷⁹ A. Cougnard *et al.*, “Does Normal Developmental Expression of Psychosis Combine with Environmental Risk to Cause Persistence of Psychosis? A Psychosis Proneness-persistence Model”, *Psychological Medicine*, 37 (4): 513-527, 2007.

⁸⁰ D. M. Fergusson *et al.*, “Early Reactions to Cannabis Predict Later Dependence”, *op. cit.* D. M. Fergusson *et al.*, “Tests of Causal Linkages Between Cannabis Use and Psychotic Symptoms”, *op. cit.* C. Henquet *et al.*, “Prospective Cohort Study of Cannabis Use, Predisposition for Psychosis, and Psychotic Symptoms in Young People”, *op. cit.*

⁸¹ R. F. Ferdinand *et al.*, “Cannabis Use Predicts Future Psychotic Symptoms, and Vice Versa”, *Addiction*, 100 (5): 612-618, 2005.

⁸² M. Hambrecht y H. Häfner, “Cannabis, Vulnerability, and the Onset of Schizophrenia: An Epidemiological Perspective”, *Australian and New Zeland Journal of Psychiatry*, 34 (3): 468-475, 2000.

⁸³ J. McGrath *et al.*, “Association Between Cannabis Use and Psychosis-related Outcomes Using Sibling Pair Analysis in a Cohort of Young Adults”, *Archives of General Psychiatry*, 67 (5): 440-447, 2010. R. F. Ferdinand *et al.*, “Cannabis Use Predicts Future Psychotic Symptoms, and Vice Versa”, *op. cit.*

⁸⁴ L. Arseneault *et al.*, “Cannabis Use in Adolescence and Risk for Adult Psychosis: Longitudinal Prospective Study”, *op. cit.* N. C. Stefanis *et al.*, “Early Adolescent Cannabis Exposure and Positive and Negative Dimensions of Psychosis”, *Addiction*, 99 (10): 1333-1341, 2004. M. Konings *et al.*, “Early Exposure to Cannabis and Risk for Psychosis in Young Adolescents in Trinidad”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118 (3): 209-213, 2008.

⁸⁵ T. K. Rajji *et al.*, “Age at Onset and Cognition in Schizophrenia: Meta-analysis”, *British Journal of Psychiatry*, 195 (4): 286-293, 2009. L. E. DeLisi, “The Significance of Age of Onset for Schizophrenia”, *Schizophrenia Bulletin*, 18 (2): 209-215, 1992.

⁸⁶ V. C. Leeson *et al.*, “The Effect of Cannabis Use and Cognitive Reserve on Age at Onset and

Psychosis Outcomes in First-Episode Schizophrenia”, *Schizophrenia Bulletin*, 38 (4): 873-880, 2012. M. Large *et al.*, “Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis: A Systematic Meta-analysis”, *Archives of General Psychiatry*, 68 (6): 555-561, 2011.

⁸⁷ J. A. Galvez-Buccollini *et al.*, “Association Between Age at Onset of Psychosis and Age at Onset of Cannabis Use in Non-affective Psychosis”, *Schizophrenia Research*, 139 (1-3): 157-160, 2012. N. C. Stefanis *et al.*, “Age at Initiation of Cannabis Use Predicts Age at Onset of Psychosis: the 7- to 8-year Trend”, *Schizophrenia Bulletin*, 39 (2): 251-254, 2013.

⁸⁸ Un alelo es cada una de las formas alternativas que puede tener un gen. El gen de la COMT o catecol-O-metil-transferasa es el gen que codifica la enzima COMT, importante en el metabolismo de la dopamina. El alelo Val158Met se refiere a que existen dos variantes de este gen. En una de ellas, uno de los aminoácidos que terminan formando parte de la enzima es valina, y en la otra variante es metionina. Esto es relevante, pues la función de la enzima se modifica. La variante Val tiene una mayor actividad.

⁸⁹ A. Caspi *et al.*, “Moderation of the Effect of Adolescent-onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction”, *Biological Psychiatry*, 57 (10): 1117-1127, 2005.

⁹⁰ S. Zammit *et al.*, “Genotype Effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in Schizophrenia: Interactions with Tobacco and Cannabis Use”, *British Journal of Psychiatry*, 191: 402-407, 2007. C. Henquet *et al.*, “An Experimental Study of Catechol-o-methyltransferase Val158Met Moderation of Delta-9-Tetrahydrocannabinol-induced Effects on Psychosis and Cognition”, *Neuropsychopharmacology*, 31 (12): 2748-2757, 2006.

⁹¹ R. Van Winkel y Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, “Family-based Analysis of Genetic Variation Underlying Psychosis-inducing Effects of Cannabis: Sibling Analysis and Proband Follow-up”, *Archives of General Psychiatry*, 68 (2): 148-157, 2011.

⁹² C. Henquet *et al.*, “Prospective Cohort Study of Cannabis Use, Predisposition for Psychosis, and Psychotic Symptoms in Young People”, *British Medical Journal*, 330 (7481): 11, 2004. H. Verdoux *et al.*, “Effects of Cannabis and Psychosis Vulnerability in Daily Life: An Experience Sampling Test Study”, *Psychological Medicine*, 33 (1): 23-32, 2003.

⁹³ Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, “Evidence that Familial Liability for Psychosis is Expressed as Differential Sensitivity to Cannabis: An Analysis of Patient-sibling and Sibling-control Pairs”, *Archives of General Psychiatry*, 68 (2): 138-147, 2011.

⁹⁴ J. McGrath *et al.*, “Association Between Cannabis Use and Psychosis-related Outcomes Using Sibling Pair Analysis in a Cohort of Young Adults”, *Archives of General Psychiatry*, 67 (5): 440-447, 2010.

⁹⁵ A. C. Proal *et al.*, “A Controlled Family Study of Cannabis Users with and without Psychosis”, *Schizophrenia Research*, 152 (1): 283-288, 2014.

⁹⁶ M. Konings *et al.*, “Replication in Two Independent Population-based Samples that Childhood Maltreatment and Cannabis Use Synergistically Impact on Psychosis Risk”, *Psychological Medicine*, 42 (1): 149-159, 2012. J. E. Houston *et al.*, “Childhood Sexual Abuse, Early Cannabis Use, and Psychosis: Testing an Interaction Model Based on the National Comorbidity Survey”, *Schizophrenia Bulletin*, 34 (3): 580-585, 2008. M. Harley *et al.*, “Cannabis Use and Childhood Trauma Interact Additively to Increase the Risk of Psychotic Symptoms in Adolescence”, *Psychological Medicine*, 40 (10): 1627-1634, 2010.

⁹⁷ M. Di Forti *et al.*, “High-potency Cannabis and the Risk of Psychosis”, *British Journal of Psychiatry*, 195 (6): 488-491, 2009.

⁹⁸ L. Degenhardt *et al.*, “Exploring the Association Between Cannabis Use and Depression”, *Addiction*, 98 (11): 1493-1504, 2003.

⁹⁹ Y. Kaminer *et al.*, “Treatment of Comorbid Adolescent Cannabis Use and Major Depressive Disorder”, *Psychiatry (Edgemont)*, 5 (9): 34-39, 2008. A. M. White *et al.*, “Predictors of Relapse during Treatment and Treatment Completion among Marijuana Dependent Adolescents in an Intensive Outpatient Substance Abuse Program”, *Substance Abuse*, 25 (1): 53-59, 2004.

¹⁰⁰ C. Y. Chen *et al.*, “Marijuana Use and the Risk of Major Depressive Episode. Epidemiological Evidence from the United States National Comorbidity Survey”, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37 (5): 199-206, 2002.

¹⁰¹ G. C. Patton *et al.*, “Cannabis Use and Mental Health in Young People: Cohort Study”, *British*

Medical Journal, 325 (7374): 1195-1198, 2002. J. T. Cheung *et al.*, "Anxiety and Mood Disorders and Cannabis Use", *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36 (2): 118-122, 2010.

¹⁰² D. M. Fergusson y L. J. Horwood, "Early Onset Cannabis Use and Psychosocial Adjustment in Young Adults", *Addiction*, 92 (3): 279-296, 1997. J. M. Rey *et al.*, "Mental Health of Teenagers Who Use Cannabis Results of an Australian Survey", *British Journal of Psychiatry*, 180: 216-221, 2002.

¹⁰³ R. McGee *et al.*, "A Longitudinal Study of Cannabis Use and Mental Health from Adolescence to Early Adulthood", *op. cit.*

¹⁰⁴ L. J. Horwood *et al.*, "Cannabis and Depression: An Integrative Data Analysis of Four Australasian Cohorts", *Drug and Alcohol Dependence*, 126 (3): 369-378, 2012.

¹⁰⁵ R. De Graaf *et al.*, "Early Cannabis Use and Estimated Risk of Later Onset of Depression Spells: Epidemiologic Evidence from the Population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative", *American Journal of Epidemiology*, 172 (2): 149-159, 2010.

¹⁰⁶ B. E. Green y C. Ritter, "Marijuana Use and Depressions", *Journal of Health and Social Behavior*, 41 (1): 40-49, 2000. L. Degenhardt *et al.*, "The Relationship Between Cannabis Use, Depression and Anxiety among Australian Adults: Findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being", *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36 (5): 219-227, 2001.

¹⁰⁷ D. B. Kandel, "Marijuana Users in Young Adulthood", *Archives of General Psychiatry*, 41 (2): 200-209, 1984. D. B. Kandel *et al.*, "The Consequences in Young Adulthood of Adolescent Drug Involvement. An Overview", *Archives of General Psychiatry*, 43 (8): 746-754, 1986.

¹⁰⁸ R. McGee *et al.*, "A Longitudinal Study of Cannabis Use and Mental Health from Adolescence to Early Adulthood", *op. cit.* D. M. Fergusson y L. J. Horwood, "Early Onset Cannabis Use and Psychosocial Adjustment in Young Adults", *op. cit.* D. M. Fergusson *et al.*, "Cannabis Use and Psychosocial Adjustment in Adolescence and Young Adulthood", *Addiction*, 97 (9): 1123-1135, 2002.

¹⁰⁹ G. C. Patton *et al.*, "Cannabis Use and Mental Health in Young People: Cohort Study", *op. cit.*

¹¹⁰ G. B. Bovasso, "Cannabis Abuse as a Risk Factor for Depressive Symptoms", *American Journal of Psychiatry*, 158 (12): 2033-2037, 2001. M. R. Hayatbakhsh *et al.*, "Cannabis and Anxiety and Depression in Young Adults: A Large Prospective Study", *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46 (3): 408-417, 2007.

¹¹¹ G. C. Patton *et al.*, "Cannabis Use and Mental Health in Young People: Cohort Study", *op. cit.*

¹¹² M. Van Laar *et al.*, "Does Cannabis Use Predict the First Incidence of Mood and Anxiety Disorders in the Adult Population?", *Addiction*, 102 (8): 1251-1260, 2007.

¹¹³ T. H. Moore *et al.*, "Cannabis Use and Risk of Psychotic or Affective Mental Health Outcomes: A Systematic Review", *op. cit.*

¹¹⁴ M. Arendt *et al.*, "Testing the Self-medication Hypothesis of Depression and Aggression in Cannabis-Dependent Subjects", *Psychological Medicine*, 37 (7): 935-945, 2007.

¹¹⁵ H. U. Wittchen *et al.*, "Cannabis Use and Cannabis Use Disorders and their Relationship to Mental Disorders: A 10-year Prospective-longitudinal Community Study in Adolescents", *Drug and Alcohol Dependence*, 88 (1): 60-70, 2007. L. R. Pacek *et al.*, "The Bidirectional Relationship Between Alcohol, Cannabis, Co-occurring Alcohol and Cannabis Use Disorders with Major Depressive Disorder: Results from a National Sample", *Journal of Affective Disorders*, 148 (2-3): 188-195, 2013.

¹¹⁶ S. Paton *et al.*, "Depressive Mood and Adolescent Illicit Drug Use: A Longitudinal Analysis", *Journal of General Psychology*, 131 (2): 267-289, 1977. D. B. Kandel y K. Chen, "Types of Marijuana Users by Longitudinal Course", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 61 (3): 367-378, 2000. A. M. Bardone *et al.*, "Adult Physical Health Outcomes of Adolescent Girls with Conduct Disorder, Depression, and Anxiety", *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37 (6): 594-601, 1998. J. S. Brook *et al.*, "Longitudinal Study of Co-occurring Psychiatric Disorders and Substance Use", *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37 (7): 322-330, 1998. G. C. Patton *et al.*, "Cannabis Use and Mental Health in Young People: Cohort Study", *op. cit.*

¹¹⁷ D. M. Fergusson, J. L. Horwood y N. Swain-Campbell, "Cannabis Use and Psychosocial Adjustment in Adolescence and Young Adulthood", *op. cit.*

¹¹⁸ H. C. Wilcox y J. C. Anthony, "The Development of Suicide Ideation and Attempts: An Epidemiologic Study of First Graders Followed into Young Adulthood", *Drug and Alcohol Dependence*,

76: 53-67, 2004.

¹¹⁹ H. C. Kung *et al.*, "Risk Factors for Male and Females Suicide Decedents Ages 15-64 in the United States: Results from the 1993 National Mortality Followback Survey", *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38 (8): 419-426, 2003.

¹²⁰ C. Price *et al.*, "Cannabis and Suicide: Longitudinal Study", *British Journal of Psychiatry*, 195 (6): 492-497, 2009.

¹²¹ J. D. Buckner *et al.*, "Daily Marijuana Use and Suicidality: the Unique Impact of Social Anxiety", *Addictive Behaviors*, 37 (4): 387-392, 2012. A. L. Beautrais *et al.*, "Cannabis Abuse and Serious Suicide Attempts", *Addiction*, 94 (8): 1155-1164, 1999.

¹²² B. Calabria *et al.*, "Does Cannabis Use Increase the Risk of Death? Systematic Review of Epidemiological Evidence on Adverse Effects of Cannabis Use", *Drug and Alcohol Review*, 29 (3): 318-330, 2010.

¹²³ P. Arancibia, "Adicciones II", *Medwave*, 4 (7): e1926, 2004.

¹²⁴ G. B. Bovasso, "Cannabis Abuse as a Risk Factor for Depressive Symptoms", *op. cit.* R. E. Musty y L. Kaback, "Relationships Between Motivation and Depression in Chronic Marijuana Users", *Life Sciences*, 56 (23-24): 2151-2158, 1995.

¹²⁵ D. J. Kupfer *et al.*, "A Comment on the 'Amotivational Syndrome' in Marijuana Smokers", *American Journal of Psychiatry*, 130 (12): 1319-1322, 1973.

¹²⁶ G. C. Patton *et al.*, "Cannabis Use and Mental Health in Young People: Cohort Study", *op. cit.*

¹²⁷ L. Degenhardt *et al.*, "The Persistence of the Association Between Adolescent Cannabis Use and Common Mental Disorders into Young Adulthood", *Addiction*, 108 (1): 124-133, 2013.

¹²⁸ J. F. Goldberg y J. E. Whiteside, "The Association Between Substance Abuse and Antidepressant-induced Mania in Bipolar Disorder: A Preliminary Study", *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 (9): 791-795, 2002. J. F. Goldberg *et al.*, "A History of Substance Abuse Complicates Remission from Acute Mania in Bipolar Disorder", *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (11): 733-740, 1999. J. L. Heffner *et al.*, "Cigarette Smoking in the Early Course of Bipolar Disorder: Association with Ages-at-onset of Alcohol and Marijuana Use", *International Journal of Bipolar Disorders*, 10 (7): 838-845, 2008.

¹²⁹ M. Van Laar *et al.*, "Does Cannabis Use Predict the First Incidence of Mood and Anxiety Disorders in the Adult Population?", *Addiction*, 102 (8): 1251-1260, 2007.

¹³⁰ J. F. Goldberg y J. E. Whiteside, "The Association Between Substance Abuse and Antidepressant-induced Mania in Bipolar Disorder: A Preliminary Study", *op. cit.* D. Rottanburg *et al.*, "Cannabis-associated Psychosis with Hypomanic Features", *The Lancet*, 2 (8312): 1364-1366, 1982. E. Sherwood Brown *et al.*, "Drug Abuse and Bipolar Disorder: Comorbidity or Misdiagnosis?", *Journal of Affective Disorders*, 65 (2): 105-115, 2001.

¹³¹ M. Van Laar *et al.*, "Does Cannabis Use Predict the First Incidence of Mood and Anxiety Disorders in the Adult Population?", *op. cit.*

¹³² C. Henquet *et al.*, "Cannabis Use and Expression of Mania in the General Population", *Journal of Affective Disorders*, 95 (1-3): 103-110, 2006.

¹³³ K. A. Yonkers *et al.*, "Screening for Prenatal Substance Use: Development of the Substance Use Risk Profile-Pregnancy Scale", *Obstetrics Gynecology*, 116 (4): 827-833, 2010.

¹³⁴ X. Wang *et al.*, "In Utero Marijuana Exposure Associated With Abnormal Amygdala Dopamine D2 Gene Expression in the Human Fetus", *Biological Psychiatry*, 56 (12): 909-915, 2004.

¹³⁵ X. Wang *et al.*, "Discrete Opioid Gene Expression Impairment in the Human Fetal Brain Associated With Maternal Marijuana Use", *Pharmacogenomics Journal*, 6 (4): 255-264, 2006.

¹³⁶ P. A. Fried y J. E. Makin, "Neonatal Behavioural Correlates of Prenatal Exposure to Marijuana, Cigarettes and Alcohol in a Low Risk Population", *Neurotoxicology and Teratology*, 9 (1): 1-7, 1987. G. A. Richardson *et al.*, "The Effect of Prenatal Alcohol, Marijuana, and Tobacco Exposure on Neonatal Behavior", *Infant Behavior and Development*, 12 (2): 199-209, 1989. C. S. Wu *et al.*, "Lasting Impacts of Prenatal Cannabis Exposure and the Role of Endogenous Cannabinoids in the Developing Brain", *Future Neurology*, 6 (4): 459-480, 2011.

¹³⁷ P. A. Fried y B. Watkinson, "36- and 48-month Neurobehavioral Follow-up of Children Prenatally Exposed to Marijuana, Cigarettes, and Alcohol", *Journal of Developmental and Behavioral*

Pediatrics, 11 (2): 49-58, 1990. N. L. Day *et al.*, "Effect of Prenatal Marijuana Exposure on the Cognitive Development of Offspring at Age Three", *Neurotoxicology and Teratology*, 16 (2): 169-175, 1994.

¹³⁸ N. L. Day *et al.*, "Effect of Prenatal Marijuana Exposure on the Cognitive Development of Offspring at Age Three", *op. cit.*

¹³⁹ P. A. Fried *et al.*, "A Follow-up Study of Attentional Behavior in 6-year-old Children Exposed Prenatally to Marijuana, Cigarettes, and Alcohol", *Neurotoxicology and Teratology*, 14 (5): 299-311, 1992.

¹⁴⁰ P. A. Fried *et al.*, "Differential Effects on Cognitive Functioning in 9- to 12-year Olds Prenatally Exposed to Cigarettes and Marijuana", *Neurotoxicology and Teratology*, 20 (3): 293-306, 1998. S. L. Leech *et al.*, "Prenatal Substance Exposure: Effects on Attention and Impulsivity of 6-year-olds", *Neurotoxicology and Teratology*, 21 (2): 109-118, 1999. L. Goldschmidt *et al.*, "Effects of Prenatal Marijuana Exposure on Child Behavior Problems at Age 10", *Neurotoxicology and Teratology*, 22 (3): 325-336, 2000. P. A. Fried y A. M. Smith, "A Literature Review of the Consequences of Prenatal Marijuana Exposure: An Emerging Theme of a Deficiency in Aspects of Executive Function", *Neurotoxicology and Teratology*, 23 (1): 1-11, 2001. A. M. Smith *et al.*, "Effects of Prenatal Marijuana on Response Inhibition: An fMRI Study of Young Adults", *Neurotoxicology and Teratology*, 26 (4): 533-542, 2004.

¹⁴¹ P. A. Fried *et al.*, "Differential Effects on Cognitive Functioning in 9- to 12-year Olds Prenatally Exposed to Cigarettes and Marijuana", *op. cit.* L. Goldschmidt *et al.*, "Prenatal Marijuana Exposure and Intelligence Test Performance at Age 6", *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47 (3): 254-263, 2008.

¹⁴² P. A. Fried *et al.*, "A Follow-up Study of Attentional Behavior in 6-year-old Children Exposed Prenatally to Marijuana, Cigarettes, and Alcohol", *op. cit.* P. A. Fried *et al.*, "Differential Effects on Cognitive Functioning in 9- to 12-year Olds Prenatally Exposed to Cigarettes and Marijuana", *op. cit.* P. A. Fried *et al.*, "Reading and Language in 9- to 12-year Olds Prenatally Exposed to Cigarettes and Marijuana", *Neurotoxicology and Teratology*, 19 (3): 171-183, 1997.

¹⁴³ L. Goldschmidt *et al.*, "Effects of Prenatal Marijuana Exposure on Child Behavior Problems at Age 10", *op. cit.* K. A. Gray *et al.*, "Prenatal Marijuana Exposure: Effect on Child Depressive Symptoms at Ten Years of Age", *Neurotoxicology and Teratology*, 27 (3): 439-448, 2005. N. L. Day *et al.*, "The Effects of Prenatal Marijuana Exposure on Delinquent Behaviors Are Mediated by Measures of Neurocognitive Functioning", *Neurotoxicology and Teratology*, 33 (1): 129-136, 2011.

¹⁴⁴ A. M. Smith *et al.*, "Effects of Prenatal Marijuana on Response Inhibition: An fMRI Study of Young Adults", *Neurotoxicology and Teratology*, 26 (4): 533-542, 2004. A. M. Smith *et al.*, "Effects of Prenatal Marijuana on Visuospatial Working Memory: An fMRI Study in Young Adults", *Psychopharmacology*, 210 (3): 429-438, 2010.

¹ A. Calignano *et al.*, “Bidirectional Control of Airway Responsiveness by Endogenous Cannabinoids”, *Nature*, 408 (6808): 96-101, 2000. E. S. Vizi *et al.*, “Evidence for Presynaptic Cannabinoid CB1 Receptor-mediated Inhibition of Noradrenaline Release in the Guinea Pig Lung”, *European Journal of Pharmacology*, 431 (2): 237-244, 2001.

² W. S. Rickert *et al.*, “A Comparison of Tar, Carbon Monoxide and pH Levels in Smoke from Marihuana and Tobacco Cigarettes”, *Canadian Journal of Public Health*, 73 (6): 386-391, 1982.

³ T. S. Wu *et al.*, “Pulmonary Hazards of Smoking Marijuana as Compared with Tobacco”, *New England Journal of Medicine*, 318 (6): 347-351, 1988. D. P. Tashkin *et al.*, “Tar, CO and Delta 9THC Delivery from the 1st and 2nd Halves of a Marijuana Cigarette”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 40 (3): 657-661, 1991.

⁴ FEV₁: *forced expiratory volume in 1 second*. Se refiere al volumen de aire que durante una exhalación forzada es expulsado en el primer segundo. Su disminución es un indicador de obstrucción de la vía aérea.

⁵ D. L. Sherrill *et al.*, “Respiratory Effects of Non-Tobacco Cigarettes: A Longitudinal Study in General Population”, *International Journal of Epidemiology*, 20 (1): 132-137, 1991.

⁶ FEV: *forced expiratory volume*, “volumen expiratorio forzado”; FVC: *forced vital capacity*, “capacidad vital forzada”. La razón FEV/FVC menor a 0.7 es sugestiva de obstrucción de la vía aérea.

⁷ B. A. Moore *et al.*, “Respiratory Effects of Marijuana and Tobacco Use in a U.S. Sample”, *Journal of General Internal Medicine*, 20 (1): 33-37, 2005.

⁸ D. R. Taylor *et al.*, “A Longitudinal Study of the Effects of Tobacco and Cannabis Exposure on Lung Function in Young Adults”, *Addiction*, 97 (8): 1055-1061, 2002.

⁹ W. C. Tan *et al.*, “Marijuana and Chronic Obstructive Lung Disease: A Population-Based Study”, *Canadian Medical Association Journal*, 180 (8): 814-820, 2009.

¹⁰ S. Aldington *et al.*, “Effects of Cannabis on Pulmonary Structure, Function and Symptoms”, *Thorax*, 62 (12): 1058-1063, 2007. R. J. Hancox *et al.*, “Effects of Cannabis on Lung Function: A Population-Based Cohort Study”, *European Respiratory Journal*, 35 (1): 42-47, 2010.

¹¹ M. J. Pletcher *et al.*, “Association Between Marijuana Exposure and Pulmonary Function over 20 Years”, *Journal of the American Medical Association*, 307 (2): 173-181, 2012.

¹² S. Aldington *et al.*, “Effects of Cannabis on Pulmonary Structure, Function and Symptoms”, *op. cit.* R. J. Hancox *et al.*, “Effects of Cannabis on Lung Function: A Population-Based Cohort Study”, *op. cit.* M. J. Pletcher *et al.*, “Association Between Marijuana Exposure and Pulmonary Function over 20 Years”, *op. cit.*

¹³ J. M. Tetrault *et al.*, “Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications: A Systematic Review”, *Archives of Internal Medicine*, 167 (3): 221-228, 2007.

¹⁴ B. A. Moore *et al.*, “Respiratory Effects of Marijuana and Tobacco Use in a U.S. Sample”, *op. cit.*

¹⁵ J. M. Tetrault *et al.*, “Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications: A Systematic Review”, *op. cit.* R. L. Henderson *et al.*, “Respiratory Manifestations of Hashish Smoking”, *Archives of Otolaryngology*, 95 (3): 248-251, 1972. T. J. Gaeta *et al.*, “Association Between Substance Abuse and Acute Exacerbation of Bronchial Asthma”, *Academic Emergency Medicine*, 3 (12): 1170-1172, 1996. K. P. Owen *et al.*, “Marijuana: Respiratory Tract Effects”, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 46: 65-81, 2014.

¹⁶ A. Aryana y M. A. Williams, “Marijuana as a Trigger of Cardiovascular Events: Speculation or Scientific Certainty?”, *International Journal of Cardiology*, 118 (2): 141-144, 2007.

¹⁷ S. E. Clark *et al.*, “Cardiovascular Effects of Marihuana in Man”, *Canadian Journal of Physiology Pharmacology*, 52 (3): 706-719, 1974. W. S. Aronow y J. Cassidy, “Effect of Marihuana and Placebo-Marihuana Smoking on Angina Pectoris”, *New England Journal of Medicine*, 291 (2): 65-67, 1974.

¹⁸ S. Andréasson y P. Allebeck, “Cannabis and Mortality among Young Men: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts”, *Scandinavian Journal of Social Medicine*, 18 (1): 9-15, 1990. W. Pearl y Y. S. Choi, “Marijuana as a Cause of Myocardial Infarction”, *International Journal of Cardiology*, 34 (3): 353, 1992. E. Jouanjus *et al.*, “Cannabis-related Hospitalizations: Unexpected Serious Events Identified Through Hospital Databases”, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71 (5): 758-765, 2011. A. C. Lindsay *et al.*, “Cannabis as a Precipitant of Cardiovascular Emergencies”, *International Journal of Cardiology*, 104 (2): 230-232, 2005.

- ¹⁹ M. A. Mittleman *et al.*, "Triggering Myocardial Infarction by Marijuana", *Circulation*, 103 (23): 2805-2809, 2001.
- ²⁰ L. Frost *et al.*, "Marijuana Use and Long-term Mortality among Survivors of Acute Myocardial Infarction", *American Heart Journal*, 165 (2): 170-175, 2013.
- ²¹ K. J. Mukamal *et al.*, "An Exploratory Prospective Study of Marijuana Use and Mortality Following Acute Myocardial Infarction", *American Heart Journal*, 155 (3): 465-470, 2008.
- ²² V. Wolff *et al.*, "Cannabis-related Stroke: Myth or Reality?", *Stroke*, 44 (2): 558-563, 2013.
- ²³ N. N. Singh *et al.*, "Cannabis-related Stroke: Case Series and Review of Literature", *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 21 (7): 555-560, 2012.
- ²⁴ V. Wolff *et al.*, "Cannabis Use, Ischemic Stroke, and Multifocal Intracranial Vasoconstriction: A Prospective Study in 48 Consecutive Young Patients", *Stroke*, 42 (6): 1778-1780, 2011.
- ²⁵ A. N. Westover *et al.*, "Stroke in Young Adults Who Abuse Amphetamines or Cocaine: A Population-Based Study of Hospitalized Patients", *Archives of General Psychiatry*, 64 (4): 495-502, 2007.
- ²⁶ N. N. Singh *et al.*, "Cannabis-related Stroke: Case Series and Review of Literature", *op. cit.*
- ²⁷ K. R. Petronis y J. C. Anthony, "An Epidemiologic Investigation of Marijuana –and Cocaine– Related Palpitations", *Drug and Alcohol Dependence*, 23 (3): 219-226, 1989.
- ²⁸ G. K. Singhm, "Atrial Fibrillation Associated with Marijuana Use", *Pediatric Cardiology*, 21 (3): 284, 2000. D. A. Kosior *et al.*, "Paroxysmal Atrial Fibrillation Following Marijuana Intoxication: A Two-Case Report of Possible Association", *International Journal of Cardiology*, 78 (2): 183-184, 2001. L. Bachs y H. Morland, "Acute Cardiovascular Fatalities Following Cannabis Use", *Forensic Science International*, 124 (2-3): 200-203, 2001.
- ²⁹ N. Rodondi *et al.*, "Marijuana Use, Diet, Body Mass Index, and Cardiovascular Risk Factors (From the CARDIA Study)", *American Journal of Cardiology*, 98 (4): 478-484, 2006. R. Muniyappa *et al.*, "Metabolic Effects of Chronic Cannabis Smoking", *Diabetes Care*, 36 (8): 2415-2422, 2013.
- ³⁰ T. W. Klein *et al.*, "Inhibition of Natural Killer Cell Function by Marijuana Components", *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 20 (4): 321-332, 1987.
- ³¹ E. Deusch *et al.*, "No Evidence for Direct Modulatory Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Human Polymorphonuclear Leukocytes", *Journal of Neuroimmunology*, 141 (1-2): 99-103, 2003. M. Mecha *et al.*, "Cannabidiol Protects Oligodendrocyte Progenitor Cells from Inflammation-Induced Apoptosis by Attenuating Endoplasmic Reticulum Stress", *Cell Death and Disease*, 3: e331, 2012.
- ³² Y. H. Chang *et al.*, "Effects of Cannabinoids on LPS-stimulated Inflammatory Mediator Release from Macrophages: Involvement of Eicosanoids", *Journal of Cellular Biochemistry*, 81 (4): 715-723, 2001.
- ³³ B. Watzl *et al.*, "Marijuana Components Stimulate Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Secretion of Interferon-Gamma and Suppress Interleukin-1 Alpha *In Vitro*", *International Journal of Immunopharmacology*, 13 (8): 1091-1097, 1991.
- ³⁴ E. V. Berdyshev *et al.*, "Influence of Fatty Acid Ethanolamides and Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Cytokine and Arachidonate Release by Mononuclear Cells", *European Journal of Pharmacology*, 330 (2-3): 231-240, 1997.
- ³⁵ T. W. Klein *et al.*, "Delta-9-Tetrahydrocannabinol Injection Induces Cytokine-Mediated Mortality of Mice Infected with *Legionella Pneumophila*", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267 (2): 635-640, 1993.
- ³⁶ M. Mecha *et al.*, "Cannabidiol Protects Oligodendrocyte Progenitor Cells from Inflammation-Induced Apoptosis by Attenuating Endoplasmic Reticulum Stress", *op. cit.* Y. Waksman *et al.*, "The Central Cannabinoid Receptor (CB1) Mediates Inhibition of Nitric Oxide Production by Rat Microglial Cells", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 288 (3): 1357-1366, 1999. F. Facchinetti *et al.*, "Cannabinoids Ablate Release of TNFalpha in Rat Microglial Cells Stimulated with Lypopolysaccharide", *Glia*, 41 (2): 161-168, 2003.
- ³⁷ T. W. Klein, C. Newton y H. Friedman, "Inhibition of Natural Killer Cell Function by Marijuana Components", *op. cit.* S. Specter *et al.*, "Prevention and Reversal of Delta-9-Tetrahydrocannabinol Induced Depression of Natural Killer Cell Activity by Interleukin-2", *International Journal of Immunopharmacology*, 11 (1): 63-69, 1989. M. Yuan *et al.*, "Delta-9-Tetrahydrocannabinol Regulates

Th1/Th2 Cytokine Balance in Activated Human T Cells”, *Journal of Neuroimmunology*, 133 (1-2): 124-131, 2002. S. H. Pross *et al.*, “Differing Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) on Murine Spleen Cell Populations Dependent Upon Stimulators”, *International Journal of Immunopharmacology*, 14 (6): 1019-1027, 1992. T. W. Klein *et al.*, “Marijuana, Immunity and Infection”, *Journal of Neuroimmunology*, 83 (1-2): 102-115, 1998. J. M. Derocq *et al.*, “Cannabinoids Enhance Human B-Cell Growth at Low Nanomolar Concentrations”, *FEBS Letters*, 369 (2-3): 177-182, 1995.

³⁸ B. Watzl *et al.*, “Marijuana Components Stimulate Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Secretion of Interferon-Gamma and Suppress Interleukin-1 Alpha *In Vitro*”, *op. cit.* M. Yuan *et al.*, “Delta-9-Tetrahydrocannabinol Regulates Th1/Th2 Cytokine Balance in Activated Human T Cells”, *op. cit.* R. Condie *et al.*, “Cannabinoid Inhibition of Adenylate Cyclase-Mediated Signal Transduction and Interleukin-2 (IL-2) Expression in the Murine T-Cell Line, EL4.IL-2”, *Journal of Biological Chemistry*, 271 (22): 13175-13183, 1991. M. D. Roth, G. C. Baldwin y D. P. Tashkin, “Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Human Immune Function and Host Defense”, *Chemistry and Physics of Lipids*, 121 (1-2): 229-239, 2002. M. D. Srivastava *et al.*, “Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Alter Cytokine Production by Human Immune Cells”, *Immunopharmacology*, 40 (3): 179-185, 1998.

³⁹ T. W. Klein *et al.*, “Marijuana, Immunity and Infection”, *op. cit.* C. A. Newton *et al.*, “CB1 and CB2 Cannabinoid Receptors Mediate Different Aspects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)-Induced T Helper Cell Shift Following Immune Activation by Legionella Pneumophila Infection”, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 4 (1): 92-102, 2009.

⁴⁰ T. W. Klein *et al.*, “Marijuana, Immunity and Infection”, *op. cit.* A. R. Schatz *et al.*, “Delta-9-Tetrahydrocannabinol Selectively Inhibits T-Cell Dependent Humoral Immune Responses Through Direct Inhibition of Accessory T-Cell Function”, *Immunopharmacology*, 26 (2): 129-137, 1993.

⁴¹ B. H. Petersen *et al.*, “Alterations in the Cellular-Mediated Immune Responsiveness of Chronic Marihuana Smokers”, *Psychopharmacology Communications*, 1 (1): 67-74, 1975.

⁴² G. G. Nahas *et al.*, “Inhibition of Cellular Mediated Immunity in Marihuana Smokers”, *Science*, 183 (4123): 419-420, 1974.

⁴³ G. S. Rachelefsky *et al.*, “Intact Humoral and Cell-Mediated Immunity in Chronic Marijuana Smoking”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 58 (4): 483-490, 1976.

⁴⁴ R. J. Lau *et al.*, “Phytohemagglutinin-Induced Lymphocyte Transformation in Humans Receiving Delta-9-Tetrahydrocannabinol”, *Science*, 192 (4241): 805-807, 1976. S. C. White *et al.*, “Mitogeninduced Blastogenic Responses of Lymphocytes from Marihuana Smokers”, *Science*, 188 (4183): 71-72, 1975. E. Kaklamani *et al.*, “Hashish Smoking and T-Lymphocytes”, *Archives of Toxicology*, 40 (2): 97-101, 1978.

⁴⁵ R. Pacifici *et al.*, “Modulation of the Immune System in Cannabis Users”, *Journal of the American Medical Association*, 289 (15): 1929-1931, 2003.

⁴⁶ L. Nong *et al.*, “Altered Cannabinoid Receptor mRNA Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Marijuana Smokers”, *Journal of Neuroimmunology*, 127 (1-2): 169-176, 2002.

⁴⁷ W. T. Caiaffa *et al.*, “Drug Smoking, Pneumocystis Carinii Pneumonia, and Immunosuppression Increase Risk of Bacterial Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Seropositive Injection Drug Users”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150 (6): 1493-1498, 1994. G. R. Newell *et al.*, “Risk Factor Analysis among Men Referred for Possible Acquired Immune Deficiency Syndrome”, *Preventive Medicine*, 14 (1): 81-91, 1985.

⁴⁸ R. A. Kaslow *et al.*, “No Evidence for a Role of Alcohol or Other Psychoactive Drugs in Accelerating Immunodeficiency in HIV-1-Positive Individuals. A Report from the Multicenter AIDS Cohort Study”, *Journal of the American Medical Association*, 261 (23): 3424-3429, 1989.

⁴⁹ E. E. Lutge *et al.*, “The Medical Use of Cannabis for Reducing Morbidity and Mortality in Patients with HIV/AIDS”, *Cochrane Database Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2013.

⁵¹ A. Banerjee *et al.*, “Effects of Chronic Bhang (Cannabis) Administration on the Reproductive System of Male Mice”, *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 92 (3): 195-205, 2011. R. W. Steger *et al.*, “Effects of Psychoactive and Nonpsychoactive Cannabinoids on the Hypothalamic-Pituitary Axis of the Adult Male Rat”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 37 (2): 299-302, 1990.

- ⁵² S. Dalterio *et al.*, "Cannabinoids Inhibit Testosterone Secretion by Mouse Testes in Vitro", *Science*, 196 (4297): 1472-1473, 1977. J. Harclerode, "Endocrine Effects of Marijuana in the Male: Preclinical Studies", *Nacional Institute on Drug Abuse Research Monographs*, 44: 46-64, 1984.
- ⁵³ R. C. Kolodny *et al.*, "Depression of Plasma Testosterone Levels After Chronic Intensive Marihuana", *New England Journal of Medicine*, 290 (16): 872-874, 1974.
- ⁵⁴ E. J. Cone *et al.*, "Acute Effects of Smoking Marijuana on Hormones, Subjective Effects and Performance in Male Human Subjects", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24 (6): 1749-1754, 1986.
- ⁵⁵ J. H. Mendelson y N. K. Mello, "Effects of Marijuana on Neuroendocrine Hormones in Human Males and Females", *Nacional Institute on Drug Abuse Research Monographs*, 44: 97-114, 1984. P. Jr. Cushman, "Plasma Testosterone Levels in Healthy Male Marijuana Smokers", *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2 (2): 269-275, 1975.
- ⁵⁶ J. H. Mendelson *et al.*, "Plasma Testosterone Levels Before, During and After Chronic Marihuana Smoking", *New England Journal of Medicine*, 291 (20): 1051-1055, 1974.
- ⁵⁷ J. H. Mendelson *et al.*, "Effects of Chronic Marihuana Use on Integrated Plasma Testosterone and Luteinizing Hormone Levels", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 207 (2): 611-617, 1978.
- ⁵⁸ H. Wang *et al.*, "Jekyll and Hyde: Two Faces of Cannabinoid Signaling in Male and Female Fertility", *op. cit.* J. Harclerode, "Endocrine Effects of Marijuana in the Male: Preclinical Studies", *op. cit.* R. C. Kolodny *et al.*, "Depression of Plasma Testosterone Levels After Chronic Intensive Marihuana", *op. cit.* H. Rosenkrantz *et al.*, "Toxicity of Short-Term Administration of Cannabinoids to Rhesus Monkeys", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 58 (1): 118-131, 1981.
- ⁵⁹ Z. S. Badawy *et al.*, "Cannabinoids Inhibit the Respiration of Human Sperm", *Fertility and Sterility*, 91 (6): 2471-2476, 2009. H. Wang *et al.*, "Aberrant Cannabinoid Signaling Impairs Oviductal Transport of Embryos", *Nature Medicine*, 10 (10): 1074-1080, 2004. L. J. Burkman *et al.*, "Marijuana (MJ) Impacts Sperm Function both *In Vivo* and *In Vitro*: Semen Analysis from Men Smoking Marijuana", *Fertility and Sterility*, 80 (3): 231, 2003.
- ⁶⁰ L. L. Murphy *et al.*, "Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Copulatory Behavior and Neuroendocrine Responses of Male Rats to Female Conspecifics", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 48 (4): 1011-1017, 1994.
- ⁶¹ L. Tyrey, "Endocrine Aspects of Cannabinoid Action in Female Subprimates: Search for Sites of Action", *Nacional Institute on Drug Abuse Research Monographs*, 44: 65-81, 1984. L. Tyrey, "Delta-9-Tetrahydrocannabinol: A Potent Inhibitor of Episodic Luteinizing Hormone Secretion", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 213 (2): 306-308, 1980.
- ⁶² C. G. Smith *et al.*, "Effect of Tetrahydrocannabinol on the Hypothalamic-Pituitary Axis in the Ovariectomized Rhesus Monkey", *Fertility and Sterility*, 31 (3): 335-339, 1979.
- ⁶³ C. G. Smith y R. H. Asch, "Acute, Short-Term, and Chronic Effects of Marijuana on the Female Primate Reproductive Function", *Nacional Institute on Drug Abuse Research Monographs*, 44: 82-96, 1984.
- ⁶⁴ R. H. Asch *et al.*, "Acute Decreases in Serum Prolactin Concentrations Caused by Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Nonhuman Primates", *Fertility and Sterility*, 32 (5): 571-575, 1979. J. M. Raine *et al.*, "The Effects of Delta-1-Tetrahydrocannabinol on Mammary Gland Growth, Enzyme Activity and Plasma Prolactin Levels in the Mouse", *European Journal of Pharmacology*, 51 (1): 11-17, 1978.
- ⁶⁵ J. H. Mendelson y N. K. Mello, "Effects of Marijuana on Neuroendocrine Hormones in Human Males and Females", *op. cit.*
- ⁶⁶ R. H. Asch *et al.*, "Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol during the Follicular Phase of the Rhesus Monkey (*Macaca Mulatta*)", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 52: 50-55, 1981.
- ⁶⁷ C. G. Smith *et al.*, "Tolerance Develops to the Disruptive Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on the Primate Menstrual Cycle", *Science*, 219 (4591): 1453-1455, 1983.
- ⁶⁸ J. H. Mendelson y N. K. Mello, "Effects of Marijuana on Neuroendocrine Hormones in Human Males and Females", *op. cit.* J. E. Bauman *et al.*, "Efectos endocrinos del uso crónico de la marihuana en

mujeres”, *Cuadernos Científicos cemesam*, 10: 85-97, 1979.

⁶⁹ S. K. Mani *et al.*, “Progesterone Receptor and Dopamine Receptors are Required in Delta-9-Tetrahydrocannabinol Modulation of Sexual Receptivity in Female Rats”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 (3): 1249-1254, 2001.

⁷⁰ B. Park *et al.*, “Cannabis, Cannabinoids and Reproduction”, *op. cit.* H. Wang *et al.*, “Jekyll and Hyde: Two Faces of Cannabinoid Signaling in Male and Female Fertility”, *op. cit.*

⁷¹ H. Zhang y M. B. Bracken, “Tree-Based, Two-Stage Risk Factor Analysis for Spontaneous Abortion”, *American Journal of Epidemiology*, 144 (10): 989-996, 1996.

⁷² M. R. Joesoef *et al.*, “Fertility and Use of Cigarettes, Alcohol, Marijuana, and Cocaine”, *Annals of Epidemiology*, 3 (6): 592-594, 1993.

⁷³ B. A. Mueller *et al.*, “Recreational Drug Use and the Risk of Primary Infertility”, *Epidemiology*, 1 (3): 195-200, 1990.

⁷⁴ H. S. Klonoff-Cohen *et al.*, “A Prospective Study of the Effects of Female and Male Marijuana Use on In Vitro Fertilization (IVF) and Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT) Outcomes”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194 (2): 369-376, 2006.

⁷⁵ M. M. Van Gelder *et al.*, “Characteristics of Pregnant Illicit Drug Users and Associations Between Cannabis use and Perinatal Outcome in a Population-Based Study”, *Drug and Alcohol Dependence*, 109 (1-3): 243-247, 2010. M. R. Hayatbakhsh *et al.*, “Birth Outcomes Associated with Cannabis Use Before and During Pregnancy”, *Pediatric Research*, 71 (2): 215-219, 2012.

⁷⁶ M. M. Van Gelder *et al.*, “Maternal Periconceptional Illicit Drug Use and the Risk of Congenital Malformations”, *Epidemiology*, 20 (1): 60-66, 2009.

⁷⁷ P. D. Wilson *et al.*, “Attributable Fraction for Cardiac Malformations”, *American Journal of Epidemiology*, 148 (5): 414-423, 1998. M. Cedergren *et al.*, “Geographic Variations in Possible Risk Factors for Severe Cardiac Malformations”, *Acta Paediatrica*, 91 (2): 222-228, 2002. S. Bianca y G. Ettore, “Sex Ratio Imbalance in Transposition of the Great Arteries and Possible Agricultural Environmental Risk Factors”, *Images in Paediatric Cardiology*, 3 (3): 10-14, 2001.

⁷⁸ M. M. Van Gelder *et al.*, “Characteristics of Pregnant Illicit Drug Users and Associations Between Cannabis use and Perinatal Outcome in a Population-Based Study”, *op. cit.* M. R. Hayatbakhsh *et al.*, “Birth Outcomes Associated with Cannabis Use Before and During Pregnancy”, *op. cit.*

⁷⁹ D. R. English *et al.*, “Maternal Cannabis Use and Birth Weight: A Meta-Analysis”, *Addiction*, 92 (11): 1553-1560, 1997. H. El Marroun *et al.*, “Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories: the Generation R Study”, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48 (12): 1173-1181, 2009.

⁸⁰ M. R. Hayatbakhsh *et al.*, “Birth Outcomes Associated with Cannabis Use Before and During Pregnancy”, *op. cit.* H. El Marroun *et al.*, “Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories: the Generation R Study”, *op. cit.* D. M. Fergusson *et al.*, “Maternal Use of Cannabis and Pregnancy Outcome”, *British International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109 (1): 21-27, 2002.

⁸¹ H. S. Klonoff-Cohen *et al.*, “A Prospective Study of the Effects of Female and Male Marijuana Use on In Vitro Fertilization (IVF) and Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT) Outcomes”, *op. cit.*

⁸² S. L. Dalterio y D. G. de Rooij, “Maternal Cannabinoid Exposure. Effects on Spermatogenesis in Male Offspring”, *International Journal of Andrology*, 9 (4): 250-258, 1986. M. M. Ammenheus *et al.*, “Frequencies of *hprt* Mutant Lymphocytes in Marijuana-Smoking Mothers and their Newborns”, *Mutation Research*, 403 (1-2): 55-64, 1998. L. L. Robison *et al.*, “Maternal Drug Use and Risk of Childhood Nonlymphoblastic Leukemia among Offspring. An Epidemiologic Investigation Implicating Marijuana (a Report from the Childrens Cancer Study Group)”, *Cancer*, 63 (10): 1904-1911, 1989. M. E. Slater *et al.*, “Maternal Prenatal Cigarette, Alcohol and Illicit Drug Use and Risk of Infant Leukaemia: A Report from the Children’s Oncology Group”, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 25 (6): 559-565, 2011.

⁸³ T. F. Gamage y A. H. Lichtman, “The Endocannabinoid System: Role in Energy Regulation”, *Pediatric Blood and Cancer*, 58 (1): 144-148, 2012.

⁸⁴ U. Pagotto *et al.*, “The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance”, *Endocrine Reviews*, 27 (1): 73-100, 2006.

- ⁸⁵ I. Greenberg *et al.*, “Effects of Marijuana Use on Body Weight and Caloric Intake in Humans”, *Psychopharmacology*, 49: 79-84, 1976.
- ⁸⁶ N. Rodondi *et al.*, “Marijuana Use, Diet, Body Mass Index, and Cardiovascular Risk Factors (From the CARDIA Study)”, *op. cit.*
- ⁸⁷ R. W. Foltin *et al.*, “Effects of Smoked Marijuana on Social Interaction in Small Groups”, *Drug and Alcohol Dependence*, 20 (1): 87-93, 1987. R. W. Foltin *et al.*, “Behavioral Analysis of Marijuana Effects on Food Intake in Humans”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 25 (3): 577-582, 1986. E. L. Gardner, “Endocannabinoid Signaling System and Brain Reward: Emphasis on Dopamine”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81 (2): 263-284, 2005.
- ⁸⁸ T. U. Järbe y N. V. di Patrizio, “Delta-9-THC Induced Hyperphagia and Tolerance Assessment: Interactions Between the CB1 Receptor Agonist Delta-9-THC and the CB1 Receptor Antagonist SR-141716 (Rimonabant) in Rats”, *Behavioural Pharmacology*, 16 (5-6): 373-380, 2005. V. Di Marzo *et al.*, “The Endocannabinoid System as a Link Between Homeostatic and Hedonic Pathways Involved in Energy Balance Regulation”, *Internal Journal of Obesity*, 33 (2): s18-s24, 2009.
- ⁸⁹ J. Liu *et al.*, “Hepatic Cannabinoid Receptor-1 Mediates Diet-Induced Insulin Resistance Via Inhibition of Insulin Signaling and Clearance in Mice”, *Gastroenterology*, 142 (5): 1218-1228, 2012. W. Kim *et al.*, “Cannabinoids Induce Pancreatic β -Cell Death by Directly Inhibiting Insulin Receptor Activation”, *Science Signaling*, 5 (216): ra23, 2012.
- ⁹⁰ S. Podolsky *et al.*, “Effect of Marijuana on the Glucose-Tolerance Test”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 191: 54-60, 1971.
- ⁹¹ R. Muniyappa *et al.*, “Metabolic Effects of Chronic Cannabis Smoking”, *Diabetes Care*, 36 (8): 2415-2422, 2013.
- ⁹² *Idem.*
- ⁹³ N. Rodondi *et al.*, “Marijuana Use, Diet, Body Mass Index, and Cardiovascular Risk Factors (From the CARDIA Study)”, *op. cit.*
- ⁹⁴ T. B. Rajavashisth *et al.*, “Decreased Prevalence of Diabetes in Marijuana Users: Cross-Sectional Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III”, *British Medical Journal*, 2 (1): e000494, 2012.
- ⁹⁵ E. A. Penner *et al.*, “The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among U. S. Adults”, *American Journal of Medicine*, 126 (7): 583-589, 2013.
- ⁹⁶ S. S. Solomon *et al.*, “TNF-Alpha Inhibits Insulin Action in Liver and Adipose Tissue: A Model of Metabolic Syndrome”, *Hormone and Metabolic Research*, 42 (2): 115-121, 2010. T. Scherer y C. Buettner, “The Dysregulation of the Endocannabinoid System in Diabetes: A Tricky Problem”, *Journal of Molecular Medicine*, 87 (7): 663-668, 2009.
- ⁹⁷ D. P. Tashkin *et al.*, “Tar, CO and Delta 9THC Delivery from the 1st and 2nd Halves of a Marijuana Cigarette”, *op. cit.*
- ⁹⁸ S. Hart *et al.*, “Cannabinoids Induce Cancer Cell Proliferation via Tumor Necrosis Factor AlphaConverting Enzyme (TACE/ADAM17)-Mediated Transactivation of the Epidermal Growth Factor Receptor”, *Cancer Research*, 64 (6): 1943-1950, 2004. I. Galve-Roperh *et al.*, “Anti-Tumoral Action of Cannabinoids: Involvement of Sustained Ceramide Accumulation and Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation”, *Nature Medicine*, 6 (3): 313-319, 2000. D. J. Hermanson y L. J. Marnett, “Cannabinoids, Endocannabinoids, and Cancer”, *Cancer and Metastasis Reviews*, 30 (3-4): 599-612, 2011.
- ⁹⁹ T. J. Roby *et al.*, “Cytomorphologic Features of Sputum Samples from Marijuana Smokers”, *Diagnostic Cytopathology*, 7 (3): 229-234, 1991. K. Starr y M. Renneker, “A Cytologic Evaluation of Sputum in Marijuana Smokers”, *Journal of Family Practice*, 39 (4): 359-363, 1994.
- ¹⁰⁰ G. C. Baldwin *et al.*, “Marijuana and Cocaine Impair Alveolar Macrophage Function and Cytokine Production”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156 (5): 1606-1613, 1997. T. A. Sarafian *et al.*, “Oxidative Stress Produced by Marijuana Smoke. An Adverse Effect Enhanced by Cannabinoids”, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 20 (6): 1286-1293, 1999.
- ¹⁰¹ S. H. Barky *et al.*, “Histopathologic and Molecular Alterations in Bronchial Epithelium in Habitual Smokers of Marijuana, Cocaine, and/or Tobacco”, *Journal of the National Cancer Institute*,

90 (16): 1198-1205, 1998.

¹⁰² S. E. Fligiel *et al.*, "Bronchial Pathology in Chronic Marijuana Smokers: A Light and Electron Microscopic Study", *Journal of Psychoactive Drugs*, 20 (1): 33-42, 1988. S. E. G. Fligiel *et al.*, "Tracheobronchial Histopathology in Habitual Smokers of Cocaine, Marijuana, and/or Tobacco", *Chest*, 112 (2): 319-326, 1997. H. J. Gong *et al.*, "Tracheobronchial Changes in Habitual, Heavy Smokers of Marijuana with and without Tobacco", *American Review of Respiratory Disease*, 136: 142-149, 1987.

¹⁰³ F. M. Taylor, "Marijuana as a Potential Respiratory Tract Carcinogen: A Retrospective Analysis of a Community Hospital Population", *Southern Medical Journal*, 81 (10): 1213-1216, 1988.

¹⁰⁴ A. J. Sasco *et al.*, "A Case-Control Study of Lung Cancer in Casablanca, Morocco", *Cancer Causes Control*, 13 (7): 609-616, 2002.

¹⁰⁵ S. Aldington *et al.*, "Cannabis Use and Risk of Lung Cancer: A Case-control Study", *European Respiratory Journal*, 31 (2): 280-286, 2008.

¹⁰⁶ K. S. Sridhar *et al.*, "Possible Role of Marijuana Smoking as a Carcinogen in the Development of Lung Cancer at a Young Age", *Journal of Psychoactive Drugs*, 26 (3): 285-288, 1994.

¹⁰⁷ J. Berthiller *et al.*, "Cannabis Smoking and Risk of Lung Cancer in Men: A Pooled Analysis of Three Studies in Maghreb", *Journal of Thoracic Oncology*, 3 (12): 1398-1403, 2008.

¹⁰⁸ S. Sidney *et al.*, "Marijuana Use and Cancer Incidence (California, United States)", *Cancer Causes and Control*, 8 (5): 722-728, 1997. M. Hashibe *et al.*, "Marijuana Use and the Risk of Lung and Upper Aerodigestive Tract Cancers: Results of a Population-Based Case-control Study", *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 15 (10): 1829-1834, 2006.

¹⁰⁹ R. Mehra *et al.*, "The Association Between Marijuana Smoking and Lung Cancer: A Systematic Review", *Archives of Internal Medicine*, 166 (13): 1359-1367, 2006.

¹¹⁰ Z. F. Zhang *et al.*, "Marijuana Use and Increased Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck", *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 8 (12): 1071-1078, 1999.

¹¹¹ B. J. Feng *et al.*, "Cannabis, Tobacco and Domestic Fumes Intake are Associated with Nasopharyngeal Carcinoma in North Africa", *British Journal of Cancer*, 101 (7): 1207-1212, 2009.

¹¹² M. Hashibe *et al.*, "Marijuana Use and the Risk of Lung and Upper Aerodigestive Tract Cancers: Results of a Population-Based Case-control Study", *op. cit.* Berthiller *et al.*, "Marijuana Smoking and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the INHANCE Consortium", *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 18 (5): 1544-1551, 2009. K. A. Rosenblatt *et al.*, "Marijuana Use and Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma", *Cancer Research*, 64 (11): 4049-4054, 2004.

¹¹³ C. Liang *et al.*, "A Population-based Case-control Study of Marijuana Use and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma", *Cancer Prevention Research*, 2 (8): 759-768, 2009.

¹¹⁴ J. R. Daling *et al.*, "Association of Marijuana Use and the Incidence of Testicular Germ Cell Tumors", *Cancer*, 115 (6): 1215-1223, 2009.

¹¹⁵ J. C. A. Lacson *et al.*, "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): 5374-5383, 2012. B. Trabert *et al.*, "Marijuana Use and Testicular Germ Cell Tumors", *Cancer*, 117 (4): 848-853, 2011.

¹¹⁶ S. Sidney *et al.*, "Marijuana Use and Cancer Incidence (California, United States)", *op. cit.*

¹¹⁷ J. T. Efird *et al.*, "The Risk for Malignant Primary Adult-Onset Glioma in a Large, Multiethnic, Managed-care Cohort: Cigarette Smoking and Other Lifestyle Behaviors", *Journal of Neuro-Oncology*, 68 (1): 57-69, 2004.

- ¹ J. C. Anthony, "Steppingstone and Gateway Ideas: A Discussion of Origins, Research Challenges, and Promising Lines of Research for the Future", *Drug and Alcohol Dependence*, 123 (1): S99-S104, 2012.
- ² D. Kandel, "Stages in Adolescent Involvement in Drug Use", *Science*, 190 (4217): 912-914, 1975.
- ³ D. B. Kandel, *Stages and Pathways of Drug Involvement: Examining the Gateway Hypothesis*, Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
- ⁴ D. M. Fergusson y L. J. Horwood, "Does Cannabis Use Encourage Other Forms of Illicit Drug Use?", *Addiction*, 95 (4): 505-520, 2000.
- ⁵ D. M. Fergusson *et al.*, "The Developmental Antecedents of Illicit Drug Use: Evidence from a 25-Year Longitudinal Study", *Drug Alcohol Depend*, 96 (1-2): 165-177, 2008.
- ⁶ L. Degenhardt *et al.*, "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 Dependence*, 108 (1-2): 84-97, 2010.
- ⁷ Secretaría de Salud (SSA), *Encuesta nacional de adicciones 2008*, SSA/ Instituto Nacional de Salud Pública/ Instituto Nacional de Psiquiatría, México, 2009.
- ⁸ L. Degenhardt *et al.*, "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", *op. cit.*
- ⁹ M. Herrera Vázquez *et al.*, "Inicio en el consumo de alcohol y tabaco y transición a otras drogas en estudiantes de Morelos, México", *Salud Pública de México*, 46 (2): 132-140, 2004. C. A. Zamudio Angles y L. Castillo Ortega, *Primera encuesta de usuarios de drogas ilegales en la Ciudad de México*, Colectivo por una Política Integral hacia las Drogas, México, 2012.
- ¹⁰ A. Mayet *et al.*, "Cannabis Use Stages as Predictors of Subsequent Initiation with Other Illicit Drugs among French Adolescents: Use of a Multi-State Model", *Addictive Behaviors*, 37 (2): 160-166, 2012.
- ¹¹ W. Swift *et al.*, "Cannabis and Progression to Other Substance Use in Young Adults: Findings from a 13-Year Prospective Population-Based Study", *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66 (7): e26, 2012.
- ¹² D. B. Kandel *et al.*, "Stages of Progression in Drug Involvement from Adolescence to Adulthood: Further Evidence for the Gateway Theory", *Journal of Studies on Alcohol*, 53 (5): 447-457, 1992. B. F. Grant y D. A. Dawson, "Age of Onset of Drug Use and its Association with *DSM-IV* Drug Abuse and Dependence: Results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey", *Journal of Substance Abuse*, 10 (2): 163-173, 1998.
- ¹³ M. T. Lynskey *et al.*, "Escalation of Drug Use in Early-Onset Cannabis Users vs Co-twin Controls", *Journal of the American Medical Association*, 289 (4): 427-433, 2003.
- ¹⁴ J. D. Grant *et al.*, "A Cotwin-Control Analysis of Drug Use and Abuse/Dependence Risk Associated With Early-Onset Cannabis Use", *Addictive Behaviors*, 35 (1): 35-41, 2010.
- ¹⁵ W. Hall, "A Simplified Logic of Causal Inference", *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 21 (4): 507-513, 1987.
- ¹⁶ W. D. Hall y M. Lynskey, "Is Cannabis a Gateway Drug? Testing Hypotheses about the Relationship Between Cannabis Use and the Use of Other Illicit Drugs", *Drug and Alcohol Review*, 24 (1): 39-48, 2005.
- ¹⁷ F. A. Wagner y J. C. Anthony, "Into the World of Illegal Drug Use: Exposure Opportunity and Other Mechanisms Linking the Use of Alcohol, Tobacco, Marijuana, and Cocaine", *American Journal of Epidemiology*, 155 (10): 918-925, 2002.
- ¹⁸ R. E. Tarter *et al.*, "Predictors of Marijuana Use in Adolescents Before and After Licit Drug Use: Examination of the Gateway Hypothesis", *American Journal of Psychiatry*, 163 (12): 2134-2140, 2006.
- ¹⁹ A. Golub y B. D. Johnson, "The Shifting Importance of Alcohol and Marijuana as Gateway Substances among Serious Drug Abusers", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 55 (5): 607-614, 1994.
- ²⁰ M. E. Mackesy-Amity *et al.*, "Sequence of Drug Use among Serious Drug Users: Typical vs Atypical Progression", *Drug and Alcohol Dependence*, 45 (3): 185-196, 1997.

²¹ L. Degenhardt *et al.*, “Evaluating the Drug Use *Gateway* Theory Using Cross-National Data...”, *op. cit.*

²² *Idem.*

²³ L. Degenhardt *et al.*, “Does the *Gateway* Matter? Associations Between the Order of Drug Use Initiation and the Development of Drug Dependence in the National Comorbidity Study Replication”, *Psychological Medicine*, 39 (1): 157-167, 2009. J. E. Wells y M. A. McGee, “Violations of the Usual Sequence of Drug Initiation: Prevalence and Associations with the Development of Dependence in the New Zealand Mental Health Survey”, *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 69 (6): 789-795, 2008. R. E. Tarter *et al.*, “Does the ‘Gateway’ Sequence Increase Prediction of Cannabis Use Disorder Development Beyond Deviant Socialization? Implications for Prevention Practice and Policy”, *Drug and Alcohol Dependence*, 123 (supl. 1): s72-78, 2012.

²⁴ C. E. Sartor *et al.*, “Cannabis or Alcohol First? Differences by Ethnicity and in Risk for Rapid Progression to Cannabis-related Problems in Women”, *Psychological Medicine*, 43 (4): 813-823, 2013.

²⁵ W. D. Hall y M. Lynskey, “Is Cannabis a Gateway Drug? Testing Hypotheses about the Relationship Between Cannabis Use and the Use of Other Illicit Drugs”, *op. cit.*

²⁶ L. Degenhardt *et al.*, “Evaluating the Drug Use *Gateway* Theory Using Cross-National Data...”, *op. cit.*

²⁷ M. M. Vanyukov *et al.*, “Liability to Substance Use Disorders: 1. Common Mechanisms and Manifestations”, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27 (6): 507-515, 2003.

²⁸ K. S. Kendler *et al.*, “Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Use and Abuse/Dependence of Cannabis, Cocaine, Hallucinogens, Sedatives, Stimulants, and Opiates in Male Twins”, *American Journal of Psychiatry*, 160 (4): 687-695, 2003. K. S. Kendler *et al.*, “The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Common Psychiatric and Substance Use Disorders in Men and Women”, *Archives of General Psychiatry*, 60 (9): 929-937, 2003.

²⁹ K. S. Kendler *et al.*, “Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Symptoms of Cannabis, Cocaine, Alcohol, Caffeine, and Nicotine Dependence”, *Archives of General Psychiatry*, 64 (11): 1313-1320, 2007.

³⁰ R. F. Krueger y S. C. South, “Externalizing Disorders: Cluster 5 of the Proposed Meta-Structure for *DSM-V* and *ICD-11*”, *Psychological Medicine*, 39 (12): 2061-2070, 2009.

³¹ M. M. Vanyukov *et al.*, “Common Liability to Addiction and *Gateway Hypothesis*: Theoretical, Empirical and Evolutionary Perspective”, *op. cit.*

³² W. D. Hall y M. Lynskey, “Is Cannabis a Gateway Drug? Testing Hypotheses about the Relationship Between Cannabis Use and the Use of Other Illicit Drugs”, *op. cit.* A. R. Morral *et al.*, “Reassessing the Marijuana Gateway Effect”, *Addiction*, 97 (12): 1493-1504, 2002.

³³ E. Morice *et al.*, “Evidence of Long-Term Expression of Behavioral Sensitization to Both Cocaine and Ethanol in Dopamine Transporter Knockout Mice”, *Psychopharmacology*, 208 (1): 57-66, 2010. G. Tanda *et al.*, “Cannabinoid and Heroin Activation of Mesolimbic Dopamine Transmission by a Common mu1 Opioid Receptor Mechanism”, *Science*, 276 (5321): 2048-2050, 1997. A. Levine *et al.*, “Molecular Mechanism for a Gateway Drug: Epigenetic Changes Initiated by Nicotine Prime Gene Expression by Cocaine”, *Science Translational Medicine*, 3 (107), 2011.

³⁴ M. T. Lynskey *et al.*, “A Longitudinal Study of the Effects of Adolescent Cannabis Use on High School Completion”, *Addiction*, 98 (5): 685-692, 2003.

³⁵ L. J. Horwood *et al.*, “Cannabis Use and Educational Achievement: Findings from Three Australasian Cohort Studies”, *Drug and Alcohol Dependence*, 110 (3): 247-253, 2010.

³⁶ P. Chatterji, “Illicit Drug Use and Educational Attainment”, *Health Economics*, 15 (5): 489-511, 2006. J. C. Van Ours y J. Williams, “Why Parents Worry: Initiation into Cannabis Use by Youth and their Educational Attainment”, *Journal of Health Economics*, 28: 132-142, 2009. S. A. Gruber *et al.*, “Age of Onset of Marijuana Use and Executive Function”, *Psychology of Addictive Behaviors*, 26 (3): 496-506, 2012.

³⁷ J. Macleod *et al.*, “Psychological and Social Sequelae of Cannabis and Other Illicit Drug Use by Young People: A Systematic Review of Longitudinal, General Population Studies”, *The Lancet*, 363 (9421): 1579-1588, 2004.

³⁸ R. L. Hawkins *et al.*, “Nonacademic Factors Associated with Dropping Out of High School:

Adolescent Problem Behaviors”, *Journal of the Society for Social Work and Research*, 4 (2): 58-75, 2013.

³⁹ D. F. McCaffrey *et al.*, “Marijuana Use and High School Dropout: The Influence of Unobservable”, *Health Economics*, 19 (11): 1281-1299, 2010.

⁴⁰ K. L. Henry *et al.*, “Deterioration of Academic Achievement and Marijuana Use Onset among Rural Adolescents”, *Health Education Research*, 22 (3): 372-384, 2007.

⁴¹ S. R. Hooper *et al.*, “Intellectual, Neurocognitive and Academic Achievement in Abstinent Adolescents with Cannabis Use Disorder”, *Psychopharmacology*, 231 (18): 1467-1477, 2014.

⁴² K. J. Verweij *et al.*, “Is the Relationship Between Early-Onset Cannabis Use and Educational Attainment Causal or Due to Common Liability?”, *Drug Alcohol Dependence*, 133 (2): 580-586, 2013.

⁴³ E. L. Abel, *Marihuana: The First Twelve Thousand Years*, Plenum, Nueva York, 1980.

⁴⁴ W. C. Koff, “Marijuana and Sexual Activity”, *Journal of Sex Research*, 10 (3): 194-204, 1974.

⁴⁵ G. Fisher y A. Steckler, “Psychological Effects, Personality and Behavioral Changes Attributes to Marihuana Use”, *Internal Journal of the Addictions*, 9 (1): 101-126, 1974. G. R. Gay *et al.*, “The Sensuous Hippie: I. Drug/Sex Practice in the Haight-Ashbury”, *Drug Forum*, 6 (1): 27-47, 1977-1978.

⁴⁶ M. A. Bellis *et al.*, “Sexual Uses of Alcohol and Drugs and the Associated Health Risks: A Cross Sectional Study of Young People in Nine European Cities”, *BMC Public Health*, 8: 155, 2008.

⁴⁷ B. B. Gorzalka *et al.*, “Male-Female Differences in the Effects of Cannabinoids on Sexual Behavior and Gonadal Hormone Function”, *Hormones and Behavior*, 58 (1): 91-99, 2010.

⁴⁸ C. Poulin y L. Graham. “The Association Between Substance Use, Unplanned Sexual Intercourse and Other Sexual Behaviours among Adolescent Students”, *Addiction*, 96 (4): 607-621, 2001.

⁴⁹ M. A. Bellis *et al.*, “Sexual Uses of Alcohol and Drugs and the Associated Health Risks: A Cross Sectional Study of Young People in Nine European Cities”, *op. cit.*

⁵⁰ M. A. Bellis y K. Hughes, “Sex Potions. Relationships Between Alcohol Drugs and Sex”, *Adicciones*, 16 (4): 251-260, 2004. A. Calafat *et al.*, *Enjoying the Nightlife in Europe: The Role of Moderation*, Irefrea, Valencia, 2003.

⁵¹ C. S. Hendershot *et al.*, “Associations of Marijuana Use and Sex-Related Marijuana Expectancies with HIV/STD Risk Behavior in High-Risk Adolescents”, *Psychology of Addictive Behaviors*, 24 (3): 404-414, 2010.

⁵² L. F. Andrade *et al.*, “Marijuana Use is Associated with Risky Sexual Behaviors in Treatment-Seeking Polysubstance Abusers”, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39 (4): 266-271, 2013. A. D. Bryan *et al.*, “Marijuana Use and Risky Sexual Behavior among High-Risk Adolescents: Trajectories, Risk Factors, and Event-Level Relationships”, *Developmental Psychology*, 48 (5): 1429-1442, 2012.

⁵³ A. Tyurina *et al.*, “Is Cannabis Use Associated with HIV Drug and Sex Risk Behaviors among Russian HIV-Infected Risky Drinkers?”, *Drug and Alcohol Dependence*, 132 (1-2): 74-80, 2013.

⁵⁴ K. Wellings *et al.*, “The Prevalence of Unplanned Pregnancy and Associated Factors in Britain: Findings from the Third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles”, *The Lancet*, 382 (9907): 1807-1816, 2013.

⁵⁵ M. A. Bellis y K. Hughes, “Sex Potions. Relationships Between Alcohol Drugs and Sex”, *op. cit.*

⁵⁶ D. L. Espelage *et al.*, “Family Violence, Bullying, Fighting, and Substance Use among Adolescents: A Longitudinal Mediation Model”, *Journal of Research on Adolescence*, 24 (2): 337-349, 2014.

⁵⁷ M. K. Ostrowsky, “Does Marijuana Use Lead to Aggression and Violent Behavior?”, *Journal of Drug Education*, 41 (4): 369-389, 2011.

⁵⁸ *Idem.*

⁵⁹ T. M. Moore y G. L. Stuart, “A Review of the Literature on Marijuana and Interpersonal Violence”, *Aggression and Violent Behavior*, 10 (2): 171-192, 2005.

⁶⁰ E. L. Barrett *et al.*, “Hurt People Who Hurt People: Violence amongst Individuals with Comorbid Substance Use Disorder and Post Traumatic Stress Disorder”, *Addictive Behaviors*, 36 (7): 721-728, 2011.

⁶¹ S. Macdonald *et al.*, “Predicting Violence among Cocaine, Cannabis, and Alcohol Treatment Clients”, *Addictive Behaviors*, 33 (1): 201-205, 2008. U. Haggård Grann *et al.*, “The Role of Alcohol and Drugs in Triggering Criminal Violence: A Case-Crossover Study”, *Addiction*, 101 (1): 100-108,

2006.

⁶² S. Golder y T. K. Logan, "Violence, Victimization, Criminal Justice Involvement, and Substance Use among Drug-Involved Men", *Violence and Victims*, 29 (1): 53-72, 2014.

⁶³ F. Carabellese *et al.*, "Cannabis Use and Violent Behaviour: A Psychiatric Patients Cohort Study in Southern Italy", *Rivista di Psichiatria*, 48 (1): 43-50, 2013.

⁶⁴ R. A. Korcha *et al.*, "Violence-Related Injury and Gender: the Role of Alcohol and Alcohol Combined with Illicit Drugs", *Drug and Alcohol Review*, 33 (1): 43-50, 2014.

⁶⁵ S. T. Chermack *et al.*, "Characteristics and Treatment Interests among Individuals with Substance Use Disorders and a History of Past Six-Month Violence: Findings from an Emergency Department Study", *Addictive Behaviors*, 39 (1): 265-272, 2014. R. M. Cunningham *et al.*, "Prevalence of Past Year Assault among Inner-City Emergency Department Patients", *Annals of Emergency Medicine*, 53 (6): 814-823, 2009.

⁶⁶ W. Pedersen y T. Skardhamar, "Cannabis and Crime: Findings from a Longitudinal Study", *Addiction*, 105 (1): 109-118, 2010.

⁶⁷ K. M. Green *et al.*, "Does Heavy Adolescent Marijuana Use Lead to Criminal Involvement in Adulthood? Evidence from a Multiwave Longitudinal Study of Urban African Americans", *Drug and Alcohol Dependence*, 112 (1-2): 117-125, 2010.

⁶⁸ J. S. Brook *et al.*, "Developmental Trajectories of Marijuana Use from Adolescence to Adulthood: Relationship with Using Weapons Including Guns", *Aggressive Behavior*, 40 (3): 229-237, 2014. T. Norström e I. Rossow, "Cannabis Use and Violence: Is There a Link?", *Scandinavian Journal of Public Health*, 42 (2): 358-363, 2014.

⁶⁹ K. M. Swartout y J. W. White, "The Relationship Between Drug Use and Sexual Aggression in Men across Time", *Journal of Interpersonal Violence*, 25 (9): 1716-1735, 2010.

⁷⁰ J. R. Temple y D. H. Jr. Freeman, "Dating Violence and Substance Use among Ethnically Diverse Adolescent", *Journal of Interpersonal Violence*, 26 (4): 701-718, 2011. J. M. Reingle *et al.*, "The Relationship Between Marijuana Use and Intimate Partner Violence in a Nationally Representative, Longitudinal Sample", *Journal of Interpersonal Violence*, 27 (8): 1562-1578, 2012.

⁷¹ J. R. Temple *et al.*, "Substance Use as a Longitudinal Predictor of the Perpetration of Teen Dating Violence", *Journal of Youth and Adolescence*, 42 (4): 596-606, 2013.

⁷² T. M. Moore y G. L. Stuart, "A Review of the Literature on Marijuana and Interpersonal Violence", *op. cit.*

⁷³ M. K. Ostrowsky, "Does Marijuana Use Lead to Aggression and Violent Behavior?", *op. cit.*

⁷⁴ Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (Sisvea), *Informe 2011*, Dirección General de Epidemiología-Secretaría de Salud, México, 2013.

⁷⁵ C. Pérez Correa y E. Azaola (coords.), *Resultados de la primera encuesta realizada a población interna en Centros Federales de Readaptación Social*, Centro de Investigación y Docencia Económicas, México, 2012.

⁷⁶ L. D. Chait y J. L. Perry, "Acute and Residual Effects of Alcohol and Marijuana, Alone and in Combination, on Mood and Performance", *Psychopharmacology*, 115 (3): 340-349, 1994. J. G. Ramaekers *et al.*, "Neurocognitive Performance During Acute THC Intoxication in Heavy and Occasional Cannabis Users", *Journal of Psychopharmacology*, 23 (3): 266-277, 2009. J. G. Ramaekers *et al.*, "Cognition and Motor Control as a Function of 9-THC Concentration in Serum and Oral Fluid: Limits of Impairment", *Drug and Alcohol Dependence*, 85 (2): 114-122, 2006. J. McDonald *et al.*, "Effects of THC on Behavioral Measures of Impulsivity in Humans", *Neuropsychopharmacology*, 28 (7): 1356-1365, 2003. A. Ronen *et al.*, "Effects of THC on Driving Performance, Physiological State and Subjective Feelings Relative to Alcohol", *Accident Analysis and Prevention*, 40 (3): 926-934, 2008. H. V. Curran *et al.*, "Cognitive and Subjective Dose-response Effects of Acute Oral Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) in Infrequent Cannabis Users", *Psychopharmacology*, 164 (1): 61-70, 2002.

⁷⁷ El *critical tracking task* es una tarea que permite evaluar la coordinación visomotriz, así como la capacidad para detectar estímulos relevantes en el medio, cambiar y mantener el foco de atención.

⁷⁸ G. Battistella *et al.*, "Weed or Wheel! fMRI, Behavioural, and Toxicological Investigations of How Cannabis Smoking Affects Skills Necessary for Driving", *PLOS One*, 8(1): e52545, 2013. M. Asbridge *et*

al., “Acute Cannabis Consumption and Motor Vehicle Collision Risk: Systematic Review of Observational Studies and Meta-Analysis”, *British Medical Journal*, 344: e536, 2012.

⁷⁹ A. Ronen *et al.*, “Effects of THC on Driving Performance, Physiological State and Subjective Feelings Relative to Alcohol”, *op. cit.* M. G. Lenné *et al.*, “The Effects of Cannabis and Alcohol on Simulated Arterial Driving: Influences of Driving Experience and Task Demand”, *Accident Analysis and Prevention*, 42 (3): 859-866, 2010. H. W. J. Robbe y J. F. O’Hanlon, *Marijuana, Alcohol and Actual Driving Performance*, National Highway Traffic Safety Administration, Washington, 1999. A. Ménétrey *et al.*, “Assessment of Driving Capability Through the Use of Clinical and Psychomotor Tests in Relation to Blood Cannabinoids Levels Following Oral Administration of 20 mg. Dronabinol or of a Cannabis Decoction made with 20 or 60 mg. Delta9-THC”, *Journal of Analytical Toxicology*, 29 (5): 327-338, 2005.

⁸⁰ D. C. D’Souza *et al.*, “Blunted Psychotomimetic and Amnestic Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Frequent Users of Cannabis”, *Neuropsychopharmacology*, 33 (10): 2505-2516, 2008.

⁸¹ J. G. Ramaekers *et al.*, “Neurocognitive Performance During Acute THC Intoxication in Heavy and Occasional Cannabis Users”, *op. cit.*

⁸² A. Weinstein *et al.*, “A Study Investigating the Acute Dose-response Effects of 13 mg and 17 mg. Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Cognitive-motor Skills, Subjective and Autonomic Measures in Regular Users of Marijuana”, *Journal of Psychopharmacology*, 22 (4): 441-451, 2008.

⁸³ A. Ronen *et al.*, “Effects of THC on Driving Performance, Physiological State and Subjective Feelings Relative to Alcohol”, *op. cit.* M. G. Lenné *et al.*, “The Effects of Cannabis and Alcohol on Simulated Arterial Driving: Influences of Driving Experience and Task Demand”, *Accident Analysis and Prevention*, 42 (3): 859-866, 2010. H. W. J. Robbe y J. F. O’Hanlon, *Marijuana, Alcohol and Actual Driving Performance*, National Highway Traffic Safety Administration, Washington, 1999. C. T. J. Lamers y J. G. Ramaekers, “Visual Search and Urban Driving under the Influence of Marijuana and Alcohol”, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16 (5): 393-401, 2001.

⁸⁴ J. G. Ramaekers *et al.*, “Marijuana, Alcohol and Actual Driving Performance”, *Human Psychopharmacology*, 15 (7): 551-558, 2000.

⁸⁵ J. H. Lacey *et al.*, *2007 National Roadside Survey of Alcohol and Drug Use by Drivers: Methodology*, Pacific Institute for Research and Evaluation/ National Highway Traffic Safety Administration, Calverton/Washington, 2009. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *Informe anual 2011: El problema de la drogodependencia en Europa*, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo, 2011.

⁸⁶ EMCDDA, *Informe anual 2011: El problema de la drogodependencia en Europa*, *op. cit.*

⁸⁷ R. L. Hartman y M. A. Huestis, “Cannabis Effects on Driving Skills”, *Clinical Chemistry*, 59 (3): 478-492, 2013. M. A. Huestis, “Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol”, *Handbook of Experimental Pharmacology*, 168: 657-690, 2005.

⁸⁸ R. L. Hartman y M. A. Huestis, “Cannabis Effects on Driving Skills”, *op. cit.* O. H. Drummer *et al.*, “The Involvement of Drugs in Drivers of Motor Vehicles Killed in Australia Road Traffic Crashes”, *Accident Analysis and Prevention*, 36 (2): 239-248, 2004. M. Bédard *et al.*, “The Impact of Cannabis on Driving”, *Canadian Journal of Public Health*, 98 (1): 6-11, 2007. B. Laumon *et al.*, “Cannabis Intoxication and Fatal Road Crashes in France: Population Based Case-Control Study”, *British American Journal*, 331 (7529): 1371, 2005.

⁸⁹ O. H. Drummer *et al.*, “The Involvement of Drugs in Drivers of Motor Vehicles Killed in Australia Road Traffic Crashes”, *op. cit.*

⁹⁰ E. L. Karschner *et al.*, “Implications of Plasma Delta-9-Tetrahydrocannabinol, 11-Hydroxy-THC, and 11-nor-9-Carboxy-THC Concentrations in Chronic Cannabis Smokers”, *Journal of Analytical Toxicology*, 33 (8): 469-477, 2009.

⁹¹ J. G. Ramaekers *et al.*, “Cognition and Motor Control as a Function of 9-THC Concentration in Serum and Oral Fluid: Limits of Impairment”, *op. cit.*

⁹² O. H. Drummer *et al.*, “The Involvement of Drugs in Drivers of Motor Vehicles Killed in Australia Road Traffic Crashes”, *op. cit.*

⁹³ M. C. Senna *et al.*, “First Nationwide Study on Driving Under the Influence of Drugs in

Switzerland”, *Forensic Science International*, 198 (1-3): 11-16, 2010.

⁹⁴ M. Boorman y K. Owens, “The Victorian Legislative Framework for the Random Testing Drivers at the Roadside for the Presence of Illicit Drugs: An Evaluation of the Characteristics of Drivers Detected from 2004 to 2006”, *Traffic Injury Prevention*, 10 (1): 16-22, 2009. D. Anderson y Daniel I. Rees, *Medical Marijuana Laws, Traffic Fatalities, and Alcohol Consumption*, IZA, Discussion Paper No. 6112, Bonn, 2011.

⁹⁵ F. Grotenhermen *et al.*, “Developing Limits for Driving Under Cannabis”, *Addiction*, 102 (12): 1910-1917, 2007.

⁹⁶ J. G. Ramaekers *et al.*, “Dose Related Risk of Motor Vehicle Crashes after Cannabis Use”, *Drug and Alcohol Dependence*, 73 (2): 109-119, 2004.

⁹⁷ S. Andréasson y P. Allebeck, “Cannabis and Mortality among Young Men: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts”, *Scandinavian Journal of Social Medicine*, 18 (1): 9-15, 1990. I. Davstad *et al.*, “Self-Reported Drug Use and Mortality among a Nationwide Sample of Swedish Conscripts: A 35-Year Follow-Up”, *Drug and Alcohol Dependence*, 118 (2-3): 383-390, 2011. A. Nyhlén *et al.*, “Substance Abuse and Psychiatric Co-Morbidity as Predictors of Premature Mortality in Swedish Drug Abusers a Prospective Longitudinal Study 1970-2006”, *Biomedical Center Psychiatry*, 11:122, 2011. C. A. Wahren *et al.*, “Has Mortality in Drug Addicts Increased? A Comparison Between Two Hospitalized Cohorts in Stockholm”, *International Journal of Epidemiology*, 26 (6): 1219-1226, 1997. M. Arendt *et al.*, “Mortality Following Treatment for Cannabis Use Disorders: Predictors and Causes”, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 44 (4): 400-406, 2013. M. Arendt *et al.*, “Mortality among Individuals with Cannabis, Cocaine, Amphetamine, mdma, and Opioid use Disorders: A Nationwide Follow-Up Study of Danish Substance Users in Treatment”, *Drug and Alcohol Dependence*, 114 (2-3): 134-139, 2011.

⁹⁸ S. Darke *et al.*, “Drugs and Violent Death: Comparative Toxicology of Homicide and Non-Substance Toxicity Suicide Victims”, *Addiction*, 104 (6): 1000-1005, 2009.

⁹⁹ Sisvea, *Informe 2011*, *op. cit.*

¹⁰⁰ *Idem.*

¹⁰¹ S. S. Lim *et al.*, “A Comparative Risk Assessment of Burden of Disease and Injury Attributable to 67 Risk Factors and Risk Factor Clusters in 21 Regions, 1990-2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010”, *The Lancet*, 380 (9859): 2224-2260, 2012. C. J. Murray *et al.*, “Disability-Adjusted Life Years (DALYS) for 291 Diseases and Injuries in 21 Regions, 1990-2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010”, *The Lancet*, 380 (9859): 2197-2223, 2012. B. Calabria *et al.*, “Does Cannabis Use Increase the Risk of Death? Systematic Review of Epidemiological Evidence on Adverse Effects of Cannabis Use”, *Drug and Alcohol Review*, 29 (3): 318-330, 2010.

¹⁰² L. Degenhardt *et al.*, “The Global Epidemiology and Contribution of Cannabis Use and Dependence to the Global Burden of Disease: Results from the GBD 2010 Study”, *Public Library of Science One*, journals.plos.org, 2013.

¹⁰³ L. Degenhardt *et al.*, “Global Burden of Disease Attributable to Illicit Drug Use and Dependence: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010”, *The Lancet*, 382 (9904): 1564-1574, 2013.

¹⁰⁴ D. J. Nutt *et al.*, “Drug harms in the UK: A Multicriteria Decision Analysis”, *The Lancet*, 376 (9752): 1558-1565, 2010.

¹⁰⁵ *Idem.*

- ¹ P. T. Furst, *Los alucinógenos y la cultura*, Fondo de Cultura Económica, México, 1980.
- ² El uso ritual de plantas sagradas fue documentado entre grupos indígenas en México por cronistas de la Nueva España y existen estudios antropológicos actuales al respecto. Véase M. D. P. Arroyo, “Enteógenos: nuevos usos para viejas drogas”, *Apuntes de Ciencia* (4): 29-37, 2011; L. G. Chévez, “Enteógeno sagrado entre los nahuas de Guerrero”, *Cuicuilco*, 19 (53): 301-324, 2012, y L. B. Cubero, “El uso ritual de la *santa Rosa* entre los otomíes orientales de Hidalgo: el caso de Santa Ana Hueytlalpan”, *Cuicuilco*, 19 (53): 155-174, 2012.
- ³ S. Monroy Álvarez, “Los gozos del arrabal: la permanencia de objetos rituales y las identidades marginales en el suroriente de Bogotá”, *Boletín de Antropología*, 18 (35): 73-91, 2010.
- ⁴ S. Sandberg, “Cannabis Culture: A Stable Subculture in a Changing World”, *Criminology and Criminal Justice*, 13 (1): 63-79, 2013.
- ⁵ O. Romaní y M. Sepúlveda, “Estilos juveniles, contracultura y política”, *Polis. Revista Académica de la Universidad Bolivariana*, Santiago, 2005, disponible en polis.revues.org.
- ⁶ *Idem*.
- ⁷ J. F. Gamella y M. L. Jiménez, “La cultura cannábica en España: la construcción de una tradición ultramoderna”, *Monografías humanitas*, 5: 23-54, 2004.
- ⁸ S. Sandberg, “Cannabis Culture: A Stable Subculture in a Changing World”, *op. cit.* Según la Wikipedia, el *reggae* es un género musical que se desarrolló por primera vez en Jamaica hacia mediados de la década de 1960. Aunque en ocasiones el término se utiliza de modo amplio para referirse a diferentes estilos de música jamaquina, por *reggae* se entiende en sentido estricto un género musical específico que se originó como desarrollo de otros anteriores como el *ska* y el *rocksteady*. El rastafarismo, por otro lado, nace en Jamaica en el siglo XIX, y de la mano de Marcus Garvey adquiere reconocimiento fuera de fronteras. Postula al continente africano, concretamente a Etiopía, como la tierra prometida y a donde los negros de todo el mundo guiados por la mano de Jah (su manera de denominar al dios Yahveh) regresarán. Los rastas siguen una cantidad de rígidas disposiciones relativas a su dieta y apariencia, así como preconizan el consumo de marihuana o ganja como droga sacramental. Véase M. Macedo, *El rastafarismo y las referencias bíblicas de la marihuana*, macedo.nl.
- ⁹ J. Bobes y A. Calafat, “De la neurobiología a la psicología del uso-abuso del cannabis”, *Monografía Cannabis*, 7: 8-17, 2000.
- ¹⁰ S. Sandberg, “Cannabis Culture: A Stable Subculture in a Changing World”, *op. cit.*
- ¹¹ J. Mabit y P. Tarapoto, “Marihuana: ¿ángel o demonio?”, *Revista Takiwasil*, 3: 63-77, 1997.
- ¹² J. F. Gamella y M. L. Jiménez, “La cultura cannábica en España: la construcción de una tradición ultramoderna”, *op. cit.*
- ¹³ L. Vega y R. Gutiérrez, “Contradicciones y evidencia científica discutible”, *Confabulario. Suplemento cultural, El Universal*, confabulario.eluniversal.com.mx, México, 18 de agosto de 2013.
- ¹⁴ A. Nateras Domínguez, “Ciudadanías juveniles”, *Confabulario. Suplemento cultural, El Universal*, México, 18 de agosto de 2013, p. 17.
- ¹⁵ M. Pawson y B. C. Kelly, “Consumption and Community: The Subcultural Contexts of Disparate Marijuana Practices in Jam Band and Hip-Hop Scenes”, *Deviant Behavior*, 35 (5): 347-363, 2014.
- ¹⁶ Según la Wikipedia, el *hip hop* es un movimiento artístico compuesto por un amplio conglomerado de formas artísticas, originadas dentro de una subcultura marginal en el sur del Bronx y Harlem, en la ciudad de Nueva York, entre jóvenes latinos y afroestadunidense durante la década de 1970. Se caracteriza por cuatro elementos, los cuales representan las diferentes manifestaciones de la cultura: *rap* (oral: recitar o cantar), *turntablism* o *DJing* (auditiva o musical), *breakdance* (físico: baile) y grafiti (visual: pintura). A pesar de sus variados y contrastados métodos de ejecución, se asocian fácilmente con la pobreza y la violencia que subyace en el contexto histórico que dio nacimiento a la cultura. Para este grupo de jóvenes, ofreció una respuesta a las desigualdades y penurias que se vivían en las áreas urbanas de escasos recursos de Nueva York, así que el *hip hop* funcionó, inicialmente, como una forma de autoexpresión que propendría reflexionar, proclamar una alternativa, tratar de desafiar o simplemente evocar el estado de las circunstancias de dicho entorno, favoreciendo su desarrollo artístico.
- ¹⁷ Ésta es una manifestación poco extendida en México; según Wikipedia, incluye grupos musicales cuyos álbumes y conciertos en directo se relacionan con una cultura única que comenzó en la década de

1960 con The Grateful Dead. Las actuaciones de estas bandas a menudo cuentan con la improvisación musical extendido (*jams*) sobre los surcos rítmicos y patrones de acordes, y largas series de la música que cruzan los límites del género. Mientras que el grupo seminal The Grateful Dead se clasifica como rock psicodélico, por la década de 1990 se utilizaba el término *jam band* para referirse a grupos que tocan una variedad de géneros relacionados con el rock, incluyendo el *blues*, la música country, la música tradicional y el *funk*. Hoy en día el término incluye incluso algunos grupos completamente ajenos al rock, como los que reproducen las músicas del mundo, música electrónica, *bluegrass* progresivo y *jazz* fusión.

¹⁸ El *blunt* es un habano, el cual es más ancho que un cigarrillo pero no tanto como un puro tradicional; estos cigarros llamados *blunts* consisten en dos partes: la hoja interior, que es similar a un papel de armar cigarrillos (excepto que éste es de tabaco), y una hoja más gruesa que está cubierta en forma de espiral alrededor de la hoja interior. El *blunt* también es referido como un cigarrillo de marihuana (también llamados LPS), donde en el armado se usa la hoja hecha de tabaco; el puro se corta y vacía para volver a rellenar y armar con marihuana y luego es secado con un encendedor. Algunas de las técnicas más avanzadas de armar *blunts* incluyen la hoja de tabaco empapada en miel o sirope. Véase ROD, “Blunt - Hip Hop LifeStyle”, dogshiphop.com, 24 de febrero de 2009.

¹⁹ M. Pawson y B. C. Kelly, “Consumption and Community: The Subcultural Contexts of Disparate Marijuana Practices in Jam Band and Hip-Hop Scenes”, *op. cit.*

²⁰ A. R. L. Ramírez, “La droga, el contexto y el Estado. Jóvenes de estratos sociales medios y altos y su consumo recreativo en tres municipios de El Salvador”, *Policía y Seguridad Pública*, 2 (3): 145-208, 2013.

²¹ *Idem.*

²² E. Goffman, *Estigma. La identidad deteriorada*, Amorrortu, Buenos Aires, 1989.

²³ C. Huici, “Estereotipos”, en J. F. Morales y C. Huici (comps.), *Psicología social y trabajo social*, McGraw-Hill, Madrid, 1996, pp. 285-322.

²⁴ V. Yzerbyt, y G. Shadron, “Estereotipos y juicio social”, en R. Bourhis (comp.), *Estereotipos, discriminación y relaciones entre grupo*, McGraw-Hill, Madrid, 1996, pp. 139-169.

²⁵ C. Huici, “Estereotipos”, *op. cit.*

²⁶ G. Touzé, “La construcción social del problema droga”, en P. Medina Varon y G.-R. Thivierge (coords.), *La investigación en toxicomanía: estado y perspectivas*, Medellín, FUNLAM, 1995, pp. 13-39.

²⁷ E. Goffman, *Estigma. La identidad deteriorada*, *op. cit.*

²⁸ S. Sontag, *La enfermedad y sus metáforas. El sida y sus metáforas*, Taurus, Madrid, 1996.

²⁹ E. Neuman, *Enfoque criminológico. La legalización de las drogas: una visión latinoamericana*, 2001, disponible en lanzadera.com [citado en 2014].

³⁰ B. Link y J. Phelan, “On Stigma and its Public Health Implications: An International Conference”, *Stigma and Global Health: Developing a Research Agenda*, stigmaconference.nih.gov, 2010.

³¹ G. Alemany Barris y M. T. Rossell Poch, “Actitudes sociales ante el consumo de drogas”, *Revista de Trabajo Social* (82): 7-26, 1981.

³² O. Romani, *Las drogas. Sueños y razones*, Ariel, Barcelona, 1999.

³³ C. Sterk Elifson, “Just for fun?: Cocaine Use among Middle-Class Women”, *Journal of Drug Issues*, 26 (1): 63-76, 1996.

³⁴ D. Pérez Madera, “Factores sociales que incrementan la vulnerabilidad de personas con patología dual”, en J. Cabrera Forneiro (comp.), *Toxicomanías y esquizofrenia. Patología Dual*, 2000, pp. 38-40.

³⁵ M. E. Marconi (comp.), “La discriminación psico-social de pacientes toxicómanos portadores de VIH y enfermos de sida”, ponencia en *Cursos de Formación en Toxicomanías para personal sanitario*, Unión Sindical Obrera y Plan Nacional sobre Drogas, Madrid, 1997.

³⁶ B. Molina Molina et al., *Cuaderno de orientación para asistentes sociales*, Junta de Andalucía/Consejería de Salud y Servicios Sociales/ Comisionado para la Droga, Sevilla, 1995.

³⁷ G. Touzé y D. Rossi, “La construcción social del problema droga”, *Representaciones sociales de las drogas*, 2001, disponible en lanzadera.com [consultado en 2014]. B. Molina Molina et al., *Cuaderno de orientación para asistentes sociales*, *op. cit.*

³⁸ G. Alemany Barris y M. T. Rossell Poch, “Actitudes sociales ante el consumo de drogas”, *op. cit.*

³⁹ C. Sterk Elifson, “Just for fun?: Cocaine Use among Middle-Class Women”, *op. cit.* G. Rodríguez Cabrero, “Drogodependencia y exclusión social desde la reflexión sociológica”, en *Las drogodependencias. Perspectivas sociológicas actuales*, Ilustre Colegio Nacional de Doctores y Licenciados en Ciencias Políticas y Sociología, Madrid, 1993, pp. 81-93.

⁴⁰ E. Bate, “The Health and Social Needs of Women Who Use Illicit Drugs”, *Journal of Community Nursing*, 19 (4): 20, 2005.

⁴¹ S. Araya, *Las representaciones sociales. Ejes teóricos para su discusión*, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, San José, 2002.

⁴² G. Aureano, “Uso recreativo de drogas ilícitas. Una visión política”, en C. Cáceres (comp.), *La salud como derecho ciudadano. Perspectivas y propuestas desde América Latina*, Universidad Popular de la Chontalpa, Lima, 2003, pp. 45-48.

⁴³ C. Acuña y M. Bolis, “La estigmatización y el acceso a la atención de salud en América Latina. Amenazas y perspectivas”, *29º Congreso de la Academia Internacional de Derecho y Salud Mental*, Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud, París, 2005.

⁴⁴ *Idem.*

⁴⁵ Organización de los Estados Americanos (OEA), *Informe del uso de drogas en las Américas*, OEA, Washington, 2011. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *Informe anual 2011: El problema de la drogodependencia en Europa*, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo, 2011.

⁴⁶ C. Acuña y M. Bolis, “La estigmatización y el acceso a la atención de salud en América Latina. Amenazas y perspectivas”, *op. cit.*

¹ La *descriminalización* se refiere a retirar del contenido del derecho penal los delitos relacionados con actividades como el consumo y tenencia o posesión de la marihuana. Se refleja en la imposición de sanciones administrativas, en virtud de que los tipos penales que sancionaban conductas como el consumo o posesión dejaron de existir, y la regulación entra en la esfera administrativa. La descriminalización es un término novedoso, aún no recogido por los diccionarios del español, que deriva de un cambio en políticas públicas que convirtió las sanciones penales en infracciones de códigos administrativos.

La *legalización* por otra parte implica el eliminar los tipos penales que castigan los delitos relacionados con los estupefacientes, por ejemplo, el consumo y la tenencia, y también otros como el cultivo, la producción y el tráfico. Esta postura va en contra de las convenciones internacionales que los países han celebrado, por lo que es una posición impracticable.

La *despenalización* hace referencia a una distensión en la sanción penal. “Suele abarcar el consumo personal y el tráfico en pequeña escala, y en general conlleva la eliminación o la reducción de las penas en prisión”, aunque la conducta ilícita siga tipificada como delito (véase T. Blickam y J. Martin, “La reforma de las políticas de drogas. Experiencias alternativas en Europa y Estados Unidos”, *Revista Nueva Sociedad*, 222: 81-103, 2009). No lleva a una modificación de las leyes penales, sino a la actuación del Estado que no persigue a las personas que consuman o posean cantidades reducidas de marihuana. Simplemente el Estado deja a un lado su función represora y deja de castigar a quienes técnicamente serían delincuentes o infractores.

² F. Romero García (dir.), *Diario de los Debates del Congreso Constituyente*, tomo II, núm. 63, Imprenta de la Cámara de Diputados, México, 1922, p. 469 (50ª sesión ordinaria, 19 de enero de 1917).

³ Decreto del 7 de enero de 1925.

⁴ *Diario Oficial de la Federación*, tomo LXVII, núm. 39, sección tercera, 14 de agosto de 1931.

⁵ *Gaceta Oficial del Distrito Federal*, 17 de septiembre de 1999.

⁶ *Diario Oficial de la Federación*, 18 de mayo de 1999.

⁷ Una apretada pero muy clara descripción de los delitos contra la salud y su evolución histórica se puede encontrar en Sergio García Ramírez, *Enciclopedia jurídica mexicana*, XI: *Derecho penal*, Porrúa/IIJ-UNAM, México, 2012, pp. 553-557.

⁸ *Código Penal para el Distrito Federal en Materia del Fuero Común y para toda la República en Materia de Fuero Federal*, Artículo 194.

⁹ R. González de la Vega, *Comentarios al Código Penal*, Cárdenas, México, 1975.

¹⁰ *Ley General de Salud*, artículo 192, México.

¹¹ *Ibid.*, artículo 474, México.

¹² M. A. Martínez, *Política criminal del Estado mexicano sobre drogas y narcotráfico*, Porrúa, México, 2012. “Incumplirán estados combate al narcomenudeo”, *El Universal*, sección Estados, México, 20 de agosto de 2012.

¹³ *Ley General de Salud*, artículo 479, México. C. A. Osorio y Nieto, *Delitos contra la salud*, Porrúa, México, 2009.

¹⁴ De acuerdo con la información proporcionada por un usuario de marihuana, la unidad de medida de la marihuana en el mercado de México es de un “huato”. Esta medida es de 25 gramos, aproximadamente, y rinde para cerca de 10 cigarros.

¹⁵ C. A. Osorio y Nieto, *Delitos contra la salud*, *op. cit.*

¹⁶ Nota personal preparada por el especialista mexicano René González de la Vega a solicitud de Mario Melgar Adalid.

¹⁷ *Idem.*

¹⁸ C. Pérez Correa y E. Azaola (coords.), *Resultados de la primera encuesta realizada a población interna en Centros Federales de Readaptación Social*, Centro de Investigación y Docencia Económicas, México, 2012.

¹⁹ P. Coelho, “Manual de drogas. Salud, prisión y derechos humanos”, en L. M. Viale y M. Sinfeld (comps.), *Drogas: el error de despenalizar-legalizar*, Brujas, Argentina, 2012.

²⁰ J. Carter, “Call Off the Global Drug War”, *New York Times*, sección “The Opinion Pages”, Nueva York, 17 de junio de 2011, p. A35.

²¹ Earleywine, M., *Understanding Marijuana. A New Look at the Scientific Evidence*, Oxford

University Press, Nueva York, 2002, p. 240.

²² Controlled Substances Act of 1970, § 801: The Congress makes the following findings and declarations: [...] 4) Local distribution and possession of controlled substances contribute to swelling the interstate traffic in such substances. 5) Controlled substances manufactured and distributed intrastate cannot be differentiated from controlled substances manufactured and distributed interstate. Thus, it is not feasible to distinguish, in terms of controls, Between controlled substances manufactured and distributed interstate and controlled substances manufactured and distributed intrastate. 6) Federal control of the intrastate incidents of the traffic in controlled substances is essential to the effective control of the interstate incidents of such traffic. 7) The United States is a party to the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, and other international conventions designed to establish effective control over international and domestic traffic in controlled substances. [Ley sobre sustancias controladas de 1970, § 801: El Congreso hace las siguientes resoluciones y declaraciones: [...] 4) La distribución local y posesión de sustancias controladas contribuye al incremento en el tráfico interestatal de dichas sustancias. 5) Las sustancias controladas que han sido manufacturadas y distribuidas interestatalmente no pueden ser diferenciadas de sustancias controladas que han sido manufacturadas y distribuidas intraestatalmente. Por ello no es factible distinguir, en lo que a control se refiere, entre las sustancias controladas que han sido manufacturadas y distribuidas interestatalmente de aquellas que han sido manufacturadas y distribuidas intraestatalmente. 6) El control federal de los incidentes intraestatales concernientes al tráfico de sustancias controladas es esencial para el control efectivo de los incidentes interestatales de dicho tráfico. 7) Los Estados Unidos forman parte de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 y de otras convenciones internacionales diseñadas para establecer un control efectivo sobre el tráfico internacional y doméstico de sustancias controladas.]

²³ M. Mendoza, “Colorado Springs Council Gets Earful on Pros, Cons of Retail Marijuana Sales”, *The Gazette*, Colorado Springs, 28 de junio de 2013.

²⁴ *Situación legal de la marihuana en el derecho comparado*, Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, agosto de 2012.

²⁵ J. P. Grund y J. Brecksema, *Coffee Shops and Compromise: Separated Illicit Drug Markets in the Netherlands*, Open Society Foundation, Nueva York, 2013.

²⁶ *Código Penal* (España), artículo 368.

²⁷ *Guía sobre drogas*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2007.

²⁸ G. Greenwald, *Drug Decriminalization in Portugal, Lesson for Creating Fair and Succesfull Drug Policies*, Cato Institute, 2009.

²⁹ J. L. Pardo, “Uruguayan Lawmakers Pass Bill Legalizing the Production and Sale of Marijuana”, *El País*, sección “Latin America”, Madrid, 1º de agosto de 2013.

³⁰ Organización de las Naciones Unidas, *Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes*, artículo 28.

³¹ *Ibid.*, artículo 36.

³² Artículo 3, “Delitos y sanciones”. En cuanto a la posesión para consumo personal, existen interpretaciones diversas.

³³ Agencia EFE, “EU viola tratados al legalizar marihuana: ONU”, *El Universal*, México, 15 de noviembre de 2012. Raymond Yans, de nacionalidad belga, es presidente de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), órgano independiente y cuasi judicial constituido por expertos, establecido por la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961.

³⁴ R. Room y P. Reuter, “How Well Do International Drug Conventions Protect Public Health?”, *The Lancet*, 379 (9810): 84-91, 2012.

³⁵ *Idem.*

³⁶ *Idem.*

³⁷ W. Hall y L. Degenhardt, “Adverse Health Effects of Non-Medical Cannabis Use”, *The Lancet*, 374 (9698): 1383-1391, 2009.

³⁸ R. Room y P. Reuter, “How Well Do International Drug Conventions Protect Public Health?”, *op. cit.*

³⁹ *Idem.*

¹ D. Ramesh *et al.*, “Marijuana Dependence: Not Just Smoke and Mirrors”, *Institute for Laboratory Animal Research Journal*, 52 (3): 295-308, 2011.

² B. Acevedo, “Creating the Cannabis User: A Post-Structuralist Analysis of the Re-Classification of Cannabis in the United Kingdom (2004-2005)”, *International Journal on Drug Policy*, 18 (3): 177-186, 2007.

- ¹ National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), SAMHSA/ NIH, nsduhweb.rti.org, 2011.
- ² *Idem.*
- ³ M. H. Meier *et al.*, “Persistent Cannabis Users Show Neuropsychological Decline from Childhood to Midlife”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America*, 109 (40): e2657-e2664, 2012.
- ⁴ L. Degenhardt *et al.*, “Does the Gateway Matter? Associations Between the Order of Drug Use Initiation and the Development of Drug Dependence in the National Comorbidity Study Replication”, *Psychological Medicine*, 39 (1): 157-167, 2009. R. E. Tarter *et al.*, “Does the ‘Gateway’ Sequence Increase Prediction of Cannabis Use Disorder Development Beyond Deviant Socialization? Implications for Prevention Practice and Policy”, *Drug and Alcohol Dependence*, 123 (supl. 1): s72-78, 2012. A. Mayet *et al.*, “Cannabis Use Stages as Predictors of Subsequent Initiation with Other Illicit Drugs among French Adolescents: Use of a Multi-State Model”, *Addictive Behaviors*, 37 (2): 160-166, 2012. W. D. Hall y M. Lynskey, “Is Cannabis a Gateway Drug? Testing Hypotheses about the Relationship Between Cannabis Use and the Use of Other Illicit Drugs”, *Drug and Alcohol Review*, 24 (1): 39-48, 2005. J. A. Posada Villa *et al.*, “The Gateway to Illegal Substance Use in Colombia: Violations of the Gateway Rule”, *Revista de Salud Pública*, 11 (3): 406-413, 2009.
- ⁵ D. R. Foxcroft y A. Tsertsvadze, “Universal Family-based Prevention Programs for Alcohol Misuse in Young People”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2011. J. Petrie *et al.*, “Parenting Programmes for Preventing Tobacco, Alcohol or Drugs Misuse in Children <18: A Systematic Review”, *Health Education Research*, 22 (2): 177-191, 2007. S. Gates *et al.*, “Interventions for Prevention of Drug use by Young People Delivered in Non-School Settings”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2006.
- ⁶ D. R. Foxcroft y A. Tsertsvadze, “Universal School-based Prevention Programs for Alcohol Misuse in Young People”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2011. F. Faggiano *et al.*, “School-based Prevention for Illicit Drugs Use: A Systematic Review”, *Preventive Medicine*, 46 (5): 385-396, 2008.
- ⁷ T. Babor *et al.*, *La política de drogas y el bien público*, Organización Panamericana de la Salud, Washington, 2010.
- ⁸ D. R. Lynam *et al.*, “Project DARE: No Effects at 10-Year Follow-Up”, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67 (4): 590-593, 1999.
- ⁹ D. R. Foxcroft *et al.*, “Primary Prevention for Alcohol Misuse in Young People”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2002.
- ¹⁰ R. Yamaguchi *et al.*, “Relationship Between Student Illicit Drug Use and School Drug-Testing Policies”, *Journal of School Health*, 73 (4): 159-164, 2003. J. Kern *et al.*, *Making Sense of Student Drug Testing*, Drug Policy Alliance, Nueva York, 2006. N. McKeganey, *Random Drug Testing of School-children: A Shot in the Arm or a Shot in the Foot for Drug Prevention?*, Joseph Rowntree Foundation, Nueva York, 2005.
- ¹¹ R. E. Thomas *et al.*, “Mentoring Adolescents to Prevent Drug and Alcohol Use”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, thecochranelibrary.com, 2011.
- ¹² T. Babor *et al.*, *La política de drogas y el bien público*, *op. cit.*
- ¹³ M. D. Slater *et al.*, “Combining In-school and Community-based Media Efforts: Reducing Marijuana and Alcohol Uptake among Younger Adolescents”, *Health Education Research*, 21 (1): 157-167, 2006.
- ¹⁴ J. A. Villatoro Velázquez *et al.*, *Encuesta nacional de adicciones 2011: Reporte de drogas*, Instituto Nacional de Psiquiatría, Instituto Ramón de la Fuente Muñiz, México, 2012.
- ¹⁵ G. Espinosa González *et al.*, *Informe final para la evaluación en materia de diseño para el programa de prevención y tratamiento de las adicciones*, Cenadic, México, 2011.
- ¹⁶ J. A. Villatoro Velázquez *et al.*, *Encuesta nacional de adicciones 2011: Reporte de drogas*, *op. cit.*
- ¹⁷ *Idem.*
- ¹⁸ V. Godínez *et al.*, *Políticas de drogas en México y Chile: Estimación de costos económicos y sociales y de escenarios alternativos*, Sistema de Información Regional de México/Fundación Chile Veinti-Uno, México/Santiago de Chile, 2013.
- ¹⁹ T. Babor *et al.*, *La política de drogas y el bien público*, *op. cit.*

- ¹ P. Van der Pol *et al.*, “Facilitators and Barriers in Treatment Seeking for Cannabis Dependence”, *Drug and Alcohol Dependence*, 133 (2): 776-780, 2013. J. T. Ungerleider y T. Andrysiak, “Bias and the Cannabis Researcher”, *Journal of Clinical Pharmacology*, 21 (8-9): 153S-158S, 1981. H. Pape, “Young People’s Overestimation of Peer Substance Use: An Exaggerated Phenomenon?”, *Addiction*, 107 (5): 878-884, 2012.
- ² Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), *A Cannabis Reader: Global Issues and Local Experiences*, EMCDDA, Lisboa, 2008.
- ³ National Institute on Drug Abuse (NIDA), *Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide*, NIDA/ National Institutes of Health, 1999.
- ⁴ T. Lundqvist, *Cognitive Dysfunctions in Chronic Cannabis Users Observed During Treatment, an Integrative Approach*, Almqvist and Wiksell, Estocolmo, 1995.
- ⁵ NZ Drug Foundation, *No Longer the Healthy Option*, drugfoundation.org.nz, 2009.
- ⁶ *Treatment for Cannabis Use Problems*, Australian National Cannabis Prevention and Information Center, ncpic.org.au, 2008.
- ⁷ K. L. Steinberg *et al.*, *Brief Counseling for Marijuana Dependence: A Manual for Treating Adults*, U. S. Department of Health and Human Services, Rockville, 2005. *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH), SAMHSA/ NIH, nsduhweb.rti.org, 2011.
- ⁸ H. Rigter *et al.*, “INCANT: A Transnational Randomized Trial of Multidimensional Family Therapy versus Treatment as Usual for Adolescents with Cannabis Use Disorder”, *Biomedical Central Psychiatry*, 10 (28), 2010.
- ⁹ K. Moreno, *Legalizar la marihuana a qué precio*, Centros de Integración Juvenil, México, 2009.
- ¹⁰ *Marijuana 12 Step Workbook*, Marijuana Anonymous, marijuana-anonymous.org, 2008.
- ¹¹ R. Saucier *et al.* (comps.), *Treated with Cruelty*, Open Society Foundation, 2011.
- ¹² R. Mechoulam y L. A. Parker, “The Endocannabinoid System and the Brain”, *Annual Review of Psychology*, 64: 21-47, 2013. R. Mechoulam y Y. Shivo, “Hashish I. The Structure of Cannabidiol”, *Tetrahedron*, 19 (12): 2073-2078, 1963.
- ¹³ A. J. Budney y J. R. Hughes, “The Cannabis Withdrawal Syndrome”, *Current Opinion in Psychiatry*, 19 (3): 233-238, 2006.
- ¹⁴ D. J. Allsop *et al.*, “Quantifying the Clinical Significance of Cannabis Withdrawal”, *PLOS One*, 7 (9): e44864, 2012.
- ¹⁵ A. J. Budney *et al.*, “Oral Delta-9-Tetrahydrocannabinol Suppresses Cannabis Withdrawal Symptoms”, *Drug and Alcohol Dependence*, 86 (1): 22-29, 2007.
- ¹⁶ R. Bowen *et al.*, “Lithium and Marijuana Withdrawal”, *Canadian Journal of Psychiatry*, 50 (4): 240-241, 2005.
- ¹⁷ M. Haney *et al.* “Marijuana Withdrawal in Humans: Effects of Oral THC or Divalproex”, *Neuropsychopharmacology*, 29 (1): 158-170, 2004.
- ¹⁸ M. Haney, “The Marijuana Withdrawal Syndrome: Diagnosis and Treatment”, *Current Psychiatry Reports*, 7 (5): 360-366, 2005.
- ¹⁹ J. A. Crippa *et al.*, “Pharmacological Interventions in the Treatment of the Acute Effects of Cannabis: A Systematic Review of Literature”, *Harm Reduction Journal*, 9 (1): 7, 2012.
- ²⁰ F. R. Levin *et al.*, “A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Trial of Venlafaxine-extended Release for Co-occurring Cannabis Dependence and Depressive Disorders”, *Addiction*, 108 (6): 1084-1094, 2013.
- ²¹ R. Shafa, “COMT-Inhibitors May Be a Promising Tool in Treatment of Marijuana Addiction Trials”, *American Journal on Addictions*, 18: 322, 2009.
- ²² K. M. Gray *et al.*, “N-acetylcysteine (NAC) in Young Marijuana Users: An Open-Label Pilot Study”, *American Journal on Addictions*, 19 (2): 187-189, 2010.
- ²³ R. Swartz, “Medical Marijuana Users in Substance Abuse Treatment”, *Harm Reduction Journal*, 7: 3, 2010.
- ²⁴ R. H. Howland, “Gabapentin for the Treatment of Substance Use Disorders”, *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 51 (12): 11-14, 2013.
- ²⁵ A. Flores *et al.*, “The Hypocretin/Orexin Receptor-1 as a Novel Target to Modulate Cannabinoid

Reward”, *Biological Psychiatry*, 75 (6): 499-507, 2014.

²⁶ “Anti-Obesity Drug Use Suspended”, BBC News, news.bbc.co.uk, sección “Health”, 23 de octubre de 2008.

²⁷ P. Gay, *Freud: A Time for Our Life*, Norton, Nueva York, 2006.

²⁸ P. Van der Pol *et al.*, “Facilitators and Barriers in Treatment Seeking for Cannabis Dependence”, *op. cit. Treatment for Cannabis Use Problems*, *op. cit.*

²⁹ S. Klag *et al.*, “The Use of Legal Coercion in the Treatment of Substance Abusers: An Overview and Critical Analysis of Thirty Years of Research”, *Substance Use and Misuse*, 40 (12): 1777-1795, 2005. E. P. Nace *et al.*, “Socially Sanctioned Coercion Mechanisms for Addiction Treatment”, *American Journal on Addictions*, 16 (1): 15-23, 2007.

³⁰ L. M. de Paiva, “Psychoanalytical Studies on the Causes of Intoxication by Marijuana”, *International Journal of the Addictions*, 14 (5): 729-734, 1979.

³¹ D. Kaminsky *et al.*, “Group Hypnosis Treatment of Drug Addicts”, *Harefuah*, 147 (8-9): 679-683, 2008. S. Amigó *et al.*, “Colocarse sin droga. Un nuevo enfoque desde la reducción del daño para dependientes a la cocaína”, *Información Psicológica*, 89: 75-87, 2007.

³² J. Copeland *et al.*, “A Randomized Controlled Trial of Brief Cognitive-Behavioral Interventions for Cannabis Use Disorder”, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21 (2): 55-64, 2001. M. D. Litt *et al.*, “Coping Skills Training and Contingency Management Treatments for Marijuana Dependence: Exploring Mechanisms of Behavior Change”, *Addiction*, 103 (4): 638-648, 2008.

³³ M. D. Litt *et al.*, “Coping Skills Training and Contingency Management Treatments for Marijuana Dependence: Exploring Mechanisms of Behavior Change”, *op. cit.* I. Danovitch y D. A. Gorelick, “State of the Art Treatments for Cannabis Dependence”, *Psychiatric Clinics of North America*, 35 (2): 309-326, 2012.

³⁴ M. D. Litt *et al.*, “Coping Skills Training and Contingency Management Treatments for Marijuana Dependence: Exploring Mechanisms of Behavior Change”, *op. cit.*

³⁵ J. P. Connor *et al.*, “The Relationship Between Cannabis Outcome Expectancies and Cannabis Refusal Self-Efficacy in a Treatment Population”, *Addiction*, 109 (1): 111-119, 2014. A. Bandura, “Social Cognitive Theory: An Agentic Perspective”, *Annual Review of Psychology*, 52: 1-26, 2001.

³⁶ E. Dakwar y F. R. Levin, “Individual Mindfulness-Based Psychotherapy for Cannabis or Cocaine Dependence: A Pilot Feasibility Trial”, *American Journal on Addictions*, 22 (6): 521-526, 2013.

³⁷ M. A. Walton *et al.*, “A Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of a Brief Cannabis Universal Prevention Program among Adolescents in Primary Care”, *Addiction*, 109 (5): 786-797, 2014.

³⁸ R. J. Tait *et al.*, “Internet and Computer Based Interventions for Cannabis Use: A Meta-Analysis”, *Drug and Alcohol Dependence*, 133 (2): 295-304, 2013.

³⁹ A. R. Winstock *et al.*, “Assessment and Management of Cannabis Use Disorders in Primary Care”, *British Medical Journal*, 340: c1571, 2010.

⁴⁰ H. Rigter *et al.*, “INCANT: A Transnational Randomized Trial of Multidimensional Family Therapy versus Treatment as Usual for Adolescents with Cannabis Use Disorder”, *op. cit.* H. A. Liddle *et al.*, “Multidimensional Family Therapy for Young Adolescent Substance Abuse: Twelve-Month Outcomes of a Randomized Controlled Trial”, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 77 (1): 12-25, 2009.

¹ L. A. Matsuda *et al.*, “Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned DNA”, *Nature*, 346 (6284): 561-564, 1990. W. A. Devane *et al.*, “Isolation and Structure of a Brain Constituent that Binds to the Cannabinoid Receptor”, *Science*, 258 (5090): 1946-1949, 1992.

² F. Grotenhermen y K. Müller Vahl, “The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids”, *Deutsches Ärzteblatt International*, 109 (29-30): 495-501, 2012.

¹ J. M. Bostwick, "Blurred Boundaries: The Therapeutics and Politics of Medical Marijuana", *Mayo Clinic Proceedings*, 87 (2): 172-186, 2012.

² H. Kalant, "Medicinal Use of Cannabis: History and Current Status", *Pain Research and Management*, 6 (2): 80-91, 2001.

³ N. M. Kogan y R. Mechoulam, "Cannabinoids in Health and Disease", *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9 (4): 413-430, 2007. P. Sharpe y G. Smith, "Cannabis: Time for Scientific Evaluation of this Ancient Remedy?", *Anesthesia and Analgesia*, 90 (2): 237-240, 2000. D. E. Greydanus *et al.*, "Marijuana: Current Concepts", *Frontiers in Public Health*, 1: 42, 2013.

⁴ M. Schnelle *et al.*, "Results of a Standardized Survey on the Medical Use of Cannabis Products in the German-speaking Area", *Forschende Komplementarmedizin*, 6 (3): 28-36, 1999.

⁵ A. Hazekamp y J. T. Fisdick, "Cannabis – From Cultivar to Chemovar", *Drug Testing and Analysis*, 4 (7-8): 660-667, 2012.

⁶ D. M. Buxbaum, "Analgesic Activity of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in the Rat and Mouse", *Psychopharmacologia*, 25 (3): 275-280, 1972.

⁷ J. Guindon y A. G. Hohmann, "The Endocannabinoid System and Pain", *cns and Neurological Disorders Drug Targets*, 8 (6): 403-421, 2009.

⁸ A. H. Lichtman y B. R. Martin, "Spinal and Supraspinal Components of Cannabinoid-Induced Antinociception", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 258 (2): 517-523, 1991. P. B. Smith y B. R. Martin, "Spinal Mechanisms of Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Induced Analgesia", *Brain Research*, 578 (1-2): 8-12, 1992. D. R. Compton *et al.*, "In Vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A): Inhibition of Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Induced Responses and Apparent Agonist Activity", 277 (2): 586-594, 1996. J. D. Richardson *et al.*, "Cannabinoids Reduce Hyperalgesia and Inflammation via Interaction with Peripheral CB1 Receptors", *Pain*, 75 (1): 111-119, 1998. W. J. Martin *et al.*, "Anatomical Basis for Cannabinoid-Induced Antinociception as Revealed by Intracerebral Microinjections", *Brain Research*, 822 (1-2): 237-242, 1999.

⁹ A. H. Lichtman y B. R. Martin, "Spinal and Supraspinal Components of Cannabinoid-Induced Antinociception", *op. cit.* W. J. Martin *et al.*, "Anatomical Basis for Cannabinoid-Induced Antinociception as Revealed by Intracerebral Microinjections", *op. cit.*

¹⁰ F. Grotenhermen y K. Müller Vahl, "The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids", *Deutsches Ärzteblatt International*, 109 (29-30): 495-501, 2012. W. Notcutt *et al.*, "Initial Experiences with Medicinal Extracts of Cannabis for Chronic Pain: Results from 34 *N of 1* Studies", *Anaesthesia*, 59 (5): 440-452, 2004. R. Noyes *et al.*, "The Analgesic Properties of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Codeine", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 18 (1): 84-89, 1975.

¹¹ F. Grotenhermen y K. Müller Vahl, "The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids", *op. cit.* D. Raft *et al.*, "Effects of Intravenous Tetrahydrocannabinol on Experimental and Surgical Pain: Psychological Correlates of the Analgesic Response", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 21 (1): 26-33, 1977. D. T. Wade *et al.*, "A Preliminary Controlled Study to Determine Whether Whole-Plant Cannabis Extracts Can Improve Intractable Neurogenic Symptoms", *Clinical Rehabilitation*, 17 (1): 21-29, 2003. M. A. Ware *et al.*, "Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial", *Canadian Medical Association Journal*, 182 (14): e694-e701, 2010.

¹² M. A. Ware *et al.*, "Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial", *op. cit.*

¹³ *Idem.*

¹⁴ C. Frondini *et al.*, "Affective, Behavior and Cognitive Disorders in the Elderly with Chronic Musculoskeletal Pain: the Impact on an Aging Population", *Archives Gerontology and Geriatrics*, 44 (1): 167-171, 2007.

¹⁵ S. J. Gibson, "IASP Global Year against Pain in Older Persons: Highlighting the Current Status and Future Perspectives in Geriatric Pain", *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7 (6): 627-635, 2007.

¹⁶ R. Mitra, "The Utilization of Opiates in Pain Management: Use or Abuse", *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49 (1): 93-96, 2013.

¹⁷ M. E. Lynch y F. Campbell, "Cannabinoids for Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review of Randomized Trials", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72 (5): 735-744,

2011.

¹⁸ *Idem.* J. Fiz *et al.*, “Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life”, *PLOS One*, 6 (4): e18440, 2011.

¹⁹ M. A. Ware *et al.*, “Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial”, *op. cit.* R. J. Ellis *et al.*, “Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial”, *Neuropsychopharmacology*, 34 (3): 672-680, 2009. D. I. Abrams *et al.*, “Cannabis in Painful HIV-associated Sensory Neuropathy: A Randomized Placebo-controlled Trial”, 68 (7): 515-521, 2007.

²⁰ F. Correa *et al.*, “Cannabinoid System and Neuroinflammation: Implications for Multiple Sclerosis”, *Neuroimmunomodulation*, 14 (3-4): 182-187, 2007.

²¹ D. J. Petro, “Marihuana as a Therapeutic Agent for Muscle Spasm or Spasticity”, *Psychosomatics*, 21 (1): 81-85, 1980. C. Vaney *et al.*, “Efficacy, Safety and Tolerability of an Orally Administered Cannabis Extract in the Treatment of Spasticity in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study”, *Multiple Sclerosis*, 10 (4): 417-424, 2004. J. P. Zajicek *et al.*, “Cannabinoids in Multiple Sclerosis (CAMS) Study: Safety and Efficacy Data for 12 Months Follow Up”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76 (12): 1664-1669, 2005. J. T. Ungerleider *et al.*, “Delta-9-THC in the Treatment of Spasticity Associated with Multiple Sclerosis”, *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 7 (1): 39-50, 1988.

²² M. D. van Sickle *et al.*, “Cannabinoids Inhibit Emesis Through CB₁ Receptors in the Brainstem of the Ferret”, *Gastroenterology*, 121 (4): 767-774, 2001. A. A. Coutts *et al.*, “Localisation of Cannabinoid CB₁ Receptor Immunoreactivity in the Guinea Pig and Rat Myenteric Plexus”, *Journal of Comparative Neurology*, 448 (4): 410-422, 2002.

²³ M. Kwiatkowska *et al.*, “A Comparative Analysis of the Potential of Cannabinoids and Ondansetron to Suppress Cisplatin-induced Emesis in the *Suncus murinus* (House Musk Shrew)”, *Psychopharmacology*, 174 (2): 254-259, 2004. L. A. Parker *et al.*, “Regulation of Nausea and Vomiting by Cannabinoids”, *British Journal of Pharmacology*, 163 (7): 1411-1422, 2011.

²⁴ N. Bartlett y B. Koczwara, “Control of Nausea and Vomiting after Chemotherapy: What is the Evidence?”, *Internal Medicine Journal*, 32 (8): 401-407, 2002.

²⁵ *Idem.*

²⁶ K. A. Sieradzan *et al.*, “Cannabinoids Reduce Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson’s Disease: A Pilot Study”, *Neurology*, 57 (11): 2108-2111, 2001. R. Sandyk y G. Awerbuch, “Marijuana and Tourette’s Syndrome”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 8 (6): 444-445, 1988. M. Hemming y P. M. Yellowlees, “Effective Treatment of Tourette’s Syndrome with Marijuana”, *Journal of Psychopharmacology*, 7 (4): 389-391, 1993.

²⁷ H. Kalant, “Medicinal Use of Cannabis: History and Current Status”, *Pain Research and Management*, 6 (2): 80-91, 2001.

²⁸ A. J. Green y K. de Vries, “Cannabis Use in Palliative Care: An Examination of the Evidence and the Implications for Nurses”, *Journal of Clinical Nursing*, 19 (17-18): 2454-2462, 2010.

²⁹ *Idem.*

³⁰ R. Rodríguez, “Los productos de *Cannabis sativa*. Situación actual y perspectivas en medicina”, *Revista de Salud Mental*, 35: 247-256, 2012.

³¹ F. A. de Jong *et al.*, “Medical Cannabis in Oncology Practice: Still a Bridge Too Far?”, *Journal of Clinical Oncology*, 23 (13): 2886-2891, 2005. C. Liang *et al.*, “A Population-based Case-control Study of Marijuana Use and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma”, *Cancer Prevention Research*, 2 (8): 759-768, 2009. M. Bifulco *et al.*, “Cannabinoids and Cancer: Pros and Cons of an Antitumor Strategy”, *British Journal of Pharmacology*, 148 (2): 123-135, 2006.

³² E. A. Penner *et al.*, “The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among U.S. Adults”, *American Journal of Medicine*, 126 (7): 583-589, 2013.

³³ Z. Fišar, “Phytocannabinoids and Endocannabinoids”, *Current Drug and Abuse Reviews*, 2 (1): 51-75, 2009. J. C. Merritt *et al.*, “Topical Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Hypertensive Glaucomas”, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 33 (1): 40-41, 1981. T. Järvinen *et al.*, “Cannabinoids in the Treatment of Glaucoma”, *Pharmacology and Therapeutics*, 95 (2): 203-220, 2002. R. Russo *et al.*, “17β-Estradiol Prevents Retinal Ganglion Cell Loss Induced by Acute Rise of Intraocular Pressure in

Rat”, *Progress in Brain Research*, 173: 583-590, 2008.

³⁴ E. Gordon y O. Devinsky, “Alcohol and Marijuana: Effects on Epilepsy and Use by Patients with Epilepsy”, *Epilepsia*, 42 (10): 1266-1272, 2001. M. E. Hofmann y C. J. Frazier, “Marijuana, Endocannabinoids, and Epilepsy: Potential and Challenges for Improved Therapeutic Intervention”, *Experimental Neurology*, 244: 43-50, 2013.

³⁵ G. T. Carter *et al.*, “Cannabis and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Hypothetical and Practical Applications, and a Call for Clinical Trials”, *American Journal of Hospice and Palliative Care*, 27 (5): 347-356, 2010.

³⁶ M. Tkaczyk *et al.*, “Marihuana i kanabinoidy jako leki/ Marihuana and Cannabinoids as Medicaments”, *Przegląd Lekarski*, 69 (10): 1095-1097, 2012.

³⁷ L. Grinspoon y J. B. Bakalar, “The Use of Cannabis as a Mood Stabilizer in Bipolar Disorder: Anecdotal Evidence and the Need for Clinical Research”, *Journal of Psychoactive Drugs*, 30 (2): 171-177, 1998. V. Trezza *et al.*, “Cannabis and the Developing Brain: Insights from Behavior”, *European Journal of Pharmacology*, 585 (2-3): 441-452, 2008.

³⁸ Z. Fišar, “Phytocannabinoids and Endocannabinoids”, *op. cit.*

³⁹ S. J. Williams *et al.*, “Bronchodilator Effect of Delta1-Tetrahydrocannabinol Administered by Aerosol of Asthmatic Patients”, *Thorax*, 31 (6): 720-723, 1976. J. P. Hartley *et al.*, “Bronchodilator Effect of Delta-1-Tetrahydrocannabinol”, *British Journal Clinical Pharmacology*, 5 (6): 523-525, 1978.

⁴⁰ Z. Fišar, “Phytocannabinoids and Endocannabinoids”, *op. cit.* S. K. Aggarwal *et al.*, “Medicinal Use of Cannabis in the United States: Historical Perspectives, Current Trends, and Future Directions”, *Journal of Opioid Management*, 5 (3): 153-168, 2010.

⁴¹ E. Smit y C. J. Crespo, “Dietary Intake and Nutritional Status of U.S. Adult Marijuana Users: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey”, *Public Health Nutrition*, 4 (3): 781-786, 2001.

⁴² Y. Le Strat y B. Le Foll, “Obesity and Cannabis Use: Results from 2 Representative National Surveys”, *American Journal of Epidemiology*, 174 (8): 929-933, 2011. T. B. Rajavashisth *et al.*, “Decreased Prevalence of Diabetes in Marijuana Users: Cross-Sectional Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III”, *British Medical Journal*, 2 (1): e000494, 2012.

⁴³ E. A. Penner *et al.*, “The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among U.S. Adults”, *op. cit.*

⁴⁴ S. I. Rodríguez Carranza, “Comentario a ‘El impacto de la marihuana en la glucosa, insulina y resistencia a la insulina en adultos de EUA’”, *Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología*, endocrinologia.org.mx, 2013.

⁴⁵ M. M. Caffarel *et al.*, “Cannabinoids: A New Hope for Breast Cancer Therapy?”, *Cancer Treatment Reviews*, 38 (7): 911-918, 2012.

⁴⁶ F. Martínez Cortés, *Médico de personas. Las ciencias humanas en la práctica médica*, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, 2010.

⁴⁷ L. Leung, “Cannabis and its Derivatives: Review of Medical Use”, *Journal of the American Board of Family Medicine*, 24 (4): 452-462, 2011.

⁴⁸ R. Rodríguez, “Prescripción basada en la evidencia y la presencia de los productos milagro”, conferencia presentada en el simposio “Los retos de la salud en México”, UNAM, México, 18-21 de febrero de 2011.

⁴⁹ K. B. Svendsen *et al.*, “Does the Cannabinoid Dronabinol Reduce Central Pain in Multiple Sclerosis? Randomised Double Blind Placebo Controlled Crossover Trial”, *British Medical Journal*, 329: 253, 2004.

⁵⁰ R. Q. Skrabek *et al.*, “Nabilone for the Treatment of Pain in Fibromyalgia”, *Journal of Pain*, 9 (2): 164-167, 2008.

⁵¹ F. Grotenhermen y K. Müller Vahl, “The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids”, *op. cit.*

⁵² M. A. Ware, “Marijuana as Medicine: Does it Have a Future?”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83 (4): 515-517, 2008.

⁵³ *Idem.*



El uso de la planta del cannabis por el ser humano es ya milenario, sea que la emplee con fines religiosos, recreativos, médicos o incluso textiles. La marihuana es quizá su producto más conocido y también el más controvertido, pues dentro del imaginario social su consumo como droga —más allá de sus bases químicas, potencialmente dañinas para la salud— está ligado a un estigma que identifica a sus usuarios con la enfermedad y la delincuencia.

El presente estudio emprende una revisión sistemática sobre este tema, partiendo de las propiedades botánicas y farmacológicas hasta llegar a las implicaciones culturales, sociales y legales de esta planta. Todo ello con el fin de contribuir, con un enfoque preventivo, diagnóstico y terapéutico, a la formación de la comunidad médica y los sectores sociales interesados en la compleja relación que existe entre marihuana y salud.



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Índice

Sumario	7
Presentación, Enrique Ruelas Barajas	9
Introducción, Juan Ramón de la Fuente	12
Primera parte. BOTÁNICA, QUÍMICA Y FARMACOLOGÍA DE LA CANNABIS SATIVA. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	15
I. Cannabis sativa	17
Taxonomía y botánica	18
Química	20
Productos	21
Conclusiones	22
II. El sistema endocannabinoide y su farmacología	23
Farmacología de la marihuana	23
El sistema endocannabinoide	33
Segunda parte. MAGNITUD, TENDENCIAS Y FACTORES ASOCIADOS AL CONSUMO DE MARIHUANA	54
III. Tipos de usuario y la epidemiología del consumo	56
Los patrones de consumo de la marihuana	56
La epidemiología del consumo	62
Conclusiones	77
IV. Factores de riesgo asociados al uso, abuso y dependencia de marihuana	79
Inicio del consumo y uso de marihuana	79
Consumo problemático y dependencia	80
Resultados en México	83
Conclusiones	84
Tercera parte. EL IMPACTO BIOLÓGICO, PSICOLÓGICO Y SOCIAL DEL CONSUMO DE MARIHUANA	86
V. Efectos del consumo de marihuana sobre el sistema nervioso central	90
La marihuana como una droga de abuso y trastornos debidos a su uso	90
Marihuana y cognición	98
Marihuana y trastornos psicóticos	107
Marihuana y otros trastornos psiquiátricos	116
Efectos de la exposición prenatal a la marihuana sobre el desarrollo	123

cognitivo	123
VI. Efectos del consumo de marihuana sobre otros órganos y sistemas	126
Impacto del consumo de marihuana sobre la función respiratoria	126
Posibles consecuencias para la salud cardiovascular ligadas al consumo de marihuana	129
Cambios en la función del sistema inmune vinculados con el consumo de marihuana	132
Alteraciones en la función del sistema reproductor y consecuencias de la exposición prenatal	136
Efectos del consumo de marihuana sobre el metabolismo de la glucosa y el balance energético	143
Marihuana y riesgo de cáncer	146
VII. Efectos psicosociales del consumo de marihuana	151
La marihuana como droga de entrada	152
Abandono escolar	160
Conductas sexuales de riesgo	163
Violencia y accidentes	166
Carga global de enfermedad relacionada con el consumo de marihuana	177
Costos individuales y sociales del uso de marihuana	180
Cuarta parte. ASPECTOS SOCIOCULTURALES RELACIONADOS CON EL USO DE MARIHUANA	182
VIII. Contextos socioculturales del consumo y la estigmatización de los usuarios	184
El uso recreativo de la marihuana	184
La estigmatización del consumidor de marihuana	190
IX. La marihuana ante la ley y la penalización de su consumo	196
México: del tratamiento penal al consumo de marihuana	197
Notas de derecho comparado	202
Derecho internacional	208
Conclusiones	210
Quinta parte. PROGRAMAS PREVENTIVOS Y MANEJO TERAPÉUTICO INTEGRAL DEL USUARIO CON CONSUMO PROBLEMÁTICO DE MARIHUANA	212
X. Sobre la prevención del uso y del consumo problemático de marihuana	215
Las intervenciones preventivas y su efecto	217
Las intervenciones preventivas en México	220

XI. El manejo terapéutico integral del usuario problemático de marihuana	224
El panorama a nivel global	224
El panorama en México	227
El manejo psicofarmacológico	229
Los manejos psicoterapéuticos	234
Conclusiones	239
Sexta parte. LA MARIHUANA MEDICINAL	241
XII. Usos medicinales de la Cannabis sativa	243
La Cannabis sativa como remedio herbolario	243
Propiedades terapéuticas confirmadas	244
Investigaciones en curso	250
La marihuana medicinal en otros países	251
Control de calidad	252
Cannabinoides en uso clínico	252
Perspectivas	254
Conclusiones	254
Bibliografía	255
Glosario	297
Acerca de los autores	308
Índice analítico	311