

---

---

# Cannabis: efectos nocivos sobre la salud física

QUIROGA, M.

Servicio de Psiquiatría. Hospital Militar "Pagés". Melilla. España  
Teniente Coronel Médico Especialista en Psiquiatría, Jefe del Servicio de Psiquiatría

*Enviar correspondencia a:* Manuel Quiroga Gallego. Teniente Coronel Médico Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Hospital Militar "Pagés".  
C/ General Polavieja s/n, 52071 Melilla (España) Tfo: 952 67 11 45, Extensión 236 Correo electrónico: mquirogag.intersep.org

---

---

## Resumen

El cannabis es la droga ilegal más usada y la que más tempranamente se empieza a consumir. De los efectos que ejerce sobre la salud, la Organización Mundial de la Salud emitió un informe en 1981 que actualizó en 1997. Se sabe que su uso tiene efectos perjudiciales agudos y crónicos. Entre los agudos, alterar la cognición y la respuesta psicomotora, lo que aumenta el riesgo de accidentes de tráfico. Entre los crónicos, afecta selectivamente el aprendizaje y la memoria tanto en adultos como en hijos de madres consumidoras, causa lesiones en el sistema respiratorio y altera la respuesta de algunas células inmunitarias.

**Palabras clave:** Cannabis; cognición; psicomotor; respiratorio; embarazo; inmunidad.

## Summary

Cannabis is the most widely used illicit drug and one of those which to earlier age is begun to consume. Of the effects on the health, the World Health Organization issued a report in 1981, updated in 1997. Cannabis has acute and chronic harmful effects on the health. Cannabis acutely impairs cognitive development and psychomotor performance, which increases the risk of motor vehicle accidents among who drive intoxicated by cannabis. Chronically, there are selective impairments of cognitive functioning, effects on the respiratory system and on various types of cells in the body's immune system.

**Key words:** cannabis; cognitive functioning; psychomotor performance; respiratory system; immune system; pregnancy.

---

## INTRODUCCIÓN

El uso de cannabis, sustancia psicoactiva bajo control internacional, está generalizado en todo el mundo y sus consecuencias sobre la salud han preocupado y preocupan a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1, 2).

Se sabe por estudios epidemiológicos en los países desarrollados que la prevalencia del uso de cannabis en los jóvenes ha aumentado en la última década (2), y es fre-

cuente que se encuentre en la orina de los jóvenes que mueren violentamente (3). En los países en desarrollo es difícil poder establecer conclusiones generales a cerca de su consumo, principalmente por la escasa fiabilidad en la recogida de los datos (2).

En el año 1992, el profesor Gabriel Nahas (Nahas 1976) resumía los efectos patofisiológicos del cannabis. El humo de la marihuana es mutagénico en el test de Ames y en cultivos celulares e inhibe la biosíntesis de macromoléculas. En animales, produce síntomas

de toxicidad neuroconductual, interfiere todas las fases de la función reproductora gonadal y es fetotóxico. En las personas, fumar marijuána se asocia con síntomas de obstrucción respiratoria, metaplasia escamosa y cáncer de boca, lengua y pulmón entre los 19 a los 30 años; altera permanentemente la memoria y el rendimiento psicomotor; sextuplica la incidencia de esquizofrenia; puede causar fetotoxicidad; e inducir leucemia no linfoblástica en hijos de madres fumadoras (5).

Se sabe que el uso de cannabis produce efectos nocivos agudos y crónicos sobre la salud (2, 6-8), incrementando la susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas, cáncer y SIDA (9).

El que los efectos nocivos del THC todavía no sean bien conocidos y se debata permanentemente sobre sus riesgos, junto con opiniones encontradas en cuanto a su legalización, tiene como consecuencia la falta de consenso sobre la información que los profesionales médicos deberían dar a los actuales y potenciales consumidores de cannabis (10).

## ¿Qué es el cannabis?

El principal componente psicoactivo del cannabis es el delta-9-tetrahidrocannabinol (d-9-THC), identificado desde 1964 (11). Se admite que la concentración típica de THC en un "porro" oscila entre 5 y 150 mg, cuya biodisponibilidad (fracción de THC en el cigarrillo que pasa a sangre) está entre el 5 y el 24 por ciento (entre 0,25 mg y 30 mg), considerándose que para producir un breve efecto embriagante en consumidores ocasionales son suficientes 2 a 3 mg (2).

## Objetivos

Exponer qué sabemos actualmente de los efectos nocivos que el cannabis produce sobre la salud y qué líneas de investigación preconiza la OMS, ya que disponer de información fiable sobre las consecuencias reales y potenciales que su consumo implica es importante para el análisis del estado de

salud en la comunidad y para el desarrollo de estrategias internacionales y nacionales en el control de drogas (2).

## Metodología

Quedan expresamente excluidos del ámbito de esta exposición los efectos psiquiátricos, analizados en otro capítulo, y las posibilidades terapéuticas del cannabis.

La sistemática del presente capítulo será, siguiendo el informe de 1997 de la OMS (2) como guía, presentar separadamente los efectos nocivos agudos y crónicos del cannabis sobre los órganos, aparatos y sistemas biológicos más directamente afectados (cerebro, pulmones, corazón, feto, inmunidad, sistema endocrino-metabólico, reproductor, ect.).

Finalmente, agrupados por sistemas biológicos, se presenta una tabla resumen con los efectos nocivos agudos y crónicos que actualmente se consideran suficientemente probados.

La búsqueda de las referencias bibliográficas se ha realizado mediante Evaluated Medline® (<http://www.biomednet.com/db/medline>).

## 1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

### 1.1. Efectos nocivos agudos

Los efectos agudos que el THC produce en el sistema nervioso central (SNC) humano, conocidos desde hace años son, entre otros, euforia, aumento de la percepción sensorial, antinocicepción, incremento de la sociabilidad, relajación (2), dificultades en la concentración y deterioro de la memoria (12), con persistencia de los efectos cognitivos después de cesar el consumo de THC (12), despersonalización, cuya máxima intensidad se alcanza 30 minutos después de fumar (13).

#### 1.1.1. En el aprendizaje, atención y memoria.

Los efectos cognitivos agudos del cannabis afectan a todas las áreas del aprendizaje,

incluyendo los procesos asociativos y el rendimiento psicomotor (14), con excepción de la abstracción y el vocabulario (6). Este efecto aparece si el cannabis está presente tanto en el aprendizaje, como en el recuerdo (2). Pero, generalmente, el aprendizaje realizado en ausencia de cannabis puede ser recordado incluso con THC en sangre (2).

#### *1.1.2. En la capacidad para manejar máquinas complejas.*

Los efectos perjudiciales del cannabis sobre una gran variedad de tareas neuropsicológicas (14, 15) junto a su frecuente presencia en sangre/orina, casi siempre asociada con alcohol y otras drogas, de víctimas de accidentes de tráfico (16-22) justifica el interés de los investigadores sobre los efectos del cannabis en la conducción.

Sobre los efectos de cannabis en la conducción de vehículos a motor, un reciente estudio experimental en 60 voluntarios sanos demuestra que consumir un cigarrillo conteniendo 290 microgramos de THC por kilogramo de peso corporal altera, de forma inmediata, la percepción de la velocidad y la precisión (23).

Pese a la frecuente asociación del THC con el alcohol sus efectos conjuntos no son bien conocidos (24-27). Parece ser que dosis bajas a moderadas de alcohol (0,3 a 0,6 g/kg) no influyen, salvo individualidades, en la cantidad y frecuencia del consumo de THC (28). Además, entre quienes conducen intoxicados, tampoco ha sido posible establecer con precisión cómo influyen conjuntamente (2), ya que en algunos efectos son similares (disminución de la precisión en el alineamiento dentro del carril, aumento del tiempo de reacción a estímulos) y en otros difieren (patrones de búsqueda visual durante la conducción simulada) (2).

En pilotos de aviones, se ha demostrado que después de fumar cannabis hay una disminución del rendimiento en la aptitud de vuelo (29-32) que ya es evidente desde el cuarto de hora, y persiste a las cuatro, ocho y veinticuatro horas tras del consumo (2, 33).

De aquí, cabría deducir que la influencia de una pequeña cantidad de THC (20 mg) alteraría durante 24 horas el manejo de máquinas complejas, con poca o nula conciencia de tal alteración por parte del sujeto (33), persistencia ya encontrada en otros trabajos con diferente metodología (34).

#### *1.1.3. Efectos neurofisiológicos.*

El consumo de THC, en fumadores experimentados, es seguido de un significativo incremento bilateral del flujo sanguíneo cerebral que correlacionaba significativamente con el nivel plasmático de THC, grado de intoxicación y frecuencia cardíaca (35). En un estudio posterior, se constata de nuevo el incremento bilateral del flujo y velocidad de la sangre en el cerebro, especialmente en regiones frontales, que no pudo ser explicado por los cambios generales en la circulación ni en la respiración, ni por los niveles plasmáticos de THC, y que correlacionaba significativamente con cambios en el humor y la conducta (36). Flujo sanguíneo y funcionamiento cerebral están íntimamente ligados, por tanto es muy probable que los cambios en el flujo sanguíneo cerebral tras fumar THC correlacionen significativamente con los efectos del cannabis sobre el humor y la conducta (36), especialmente el incremento bilateral del flujo en las regiones del córtex frontal, la ínsula y el giro cingular (37).

El THC parece introducir breves y puntuales modificaciones en la actividad electroencefalográfica (EEG) durante la fase de euforia que inmediatamente sigue a la rápida elevación del THC en sangre (38).

Los resultados de las investigaciones del efecto del THC sobre potenciales evocados auditivos (P300 y P50) no son concluyentes, con la posible excepción de la elevación de la amplitud en la P50 auditiva (39).

#### *1.1.4. Relación dosis-efecto.*

La concentración plasmática de THC correlaciona significativamente con el número de aspiraciones ("caladas") que se hacen del "porro" y la cantidad de THC que contenga

(40), sin que influya en los efectos el tiempo que se retiene el humo inhalado (41), aunque sobre esto último hay investigaciones posteriores con resultados contradictorios (14, 42).

Los efectos fisiológicos y conductuales se manifiestan concurrentemente o dentro de minutos después de la rápida aparición de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en la sangre durante el consumo de cannabis (43). Esto ha permitido el desarrollo de modelos matemáticos, uno basado en las concentraciones plasmáticas de THC y otro en la relación del metabolito inactivo 11-nor-9-carboxy-delta 9 -tetrahidrocannabinol (THCCOOH) al THC en la plasma que permiten predecir el lapso de tiempo entre el consumo del cannabis y los efectos por él inducidos (44-45). Estudios posteriores han demostrado que estos efectos no aparecen hasta que el THC alcanza un equilibrio en la concentración sangre/tejidos, de forma tal que para que se produzca un incremento de al menos un 50% en los efectos subjetivos, se necesita que la concentración plasmática de THC aumente en un rango de 7-29 ng/ml (46). También ha sido demostrado con modelos farmacodinámicos que el intervalo dosificación-dosis es determinante para la duración de los efectos psicotrópicos de THC (47). Además, la actitud de expectación positiva sobre los efectos influiría en una mayor concentración plasmática de THC (48).

## 1.2. Efectos nocivos crónicos

Este epígrafe se aborda en la triple perspectiva neuropsicológica, neurofisiopatológica y neurotóxica.

### 1.2.1. Neuropsicológicos.

Durante los años 70 se realizaron en varios países (Grecia, Costa Rica, Jamaica, entre otros) estudios dirigidos a determinar qué efectos tenía el consumo crónico de THC en las funciones cognitivas de personas adultas, concluyendo que eran prácticamente inexistentes (2). Sin embargo, actualmente hay numerosas pruebas de que el consumo reite-

rado y prolongado en el tiempo del THC ocasiona sutiles y selectivas alteraciones del funcionamiento cognitivo (2).

La OMS considera que el consumo crónico (reiterado y prolongado) de cannabis altera la capacidad de organización e integración de información compleja implicando la atención, memoria, aprendizaje verbal, ordenamiento de tarjetas /historietas, atención y discriminación auditiva y filtración de información irrelevante (2).

En pruebas de respuesta a estímulos auditivos cuyo tono varía aleatoriamente en localización, intensidad y duración, los consumidores crónicos de THC presentan rendimientos significativamente inferiores a los no consumidores en la atención focal y filtración de información irrelevante (49). Esta disminución es progresiva con la persistencia en el consumo, y si bien con la abstinencia de la droga se mejora algo (50) puede prolongarse durante unas seis semanas después de interrumpir el consumo (51).

Frecuencia y tiempo de consumo del cannabis influyen de forma diferente en la cognición. La capacidad para mantener centrada la atención y para filtrar información irrelevante se deterioran progresivamente en relación con el número de años de consumo de THC pero sin relación con la frecuencia del mismo; en tanto que la velocidad para procesar la información disminuye tanto cuanto mayor es la frecuencia del consumo sin influencia del tiempo que se lleve consumiendo (52).

De lo expuesto en los párrafos precedentes sobre funciones cognitivas y cannabis existe una reciente monográfica publicación de obligada consulta (53).

En estudios con test neuropsicológicos, los fumadores crónicos (consumo repetido y prolongado) de THC muestran menores rendimientos en expresión verbal y habilidades matemáticas (54), en las funciones de atención/ejecución (perseveración en el ordenamiento de tarjetas/historietas, reducción del aprendizaje de palabras) y en la memoria visuoespacial específicamente las mujeres,

**Tabla 1. CANNABIS: EFECTOS NOCIVOS AGUDOS PARA LA SALUD**

SISTEMA BIOLÓGICO	EFECTO AGUDO	BASE FUNCIONAL	BASE MORFOLÓGICA
CEREBRO	- cognición - psicomotor > 24 horas	- bilateral flujo sanguíneo (frontal, ínsula, giro cingular)	
RESPIRATORIO	-Broncodilatación - Leve obstrucción	Desconocida Desconocida	
CARDIOVASCULAR	-Taquicardia - Desmayo - Infarto miocardio	- Vagal - velocidad sangre cerebral Desconocida	
ENDOCRINO	- LH, testosterona, progesterona, prostaglandinas - conducta sexual - adrenalina y noradrenalina - corticosterona	Desconocidas	

incluso 24 horas después de no consumir (55-56).

Recientemente se ha demostrado que consumir THC repetidamente antes de los 16 años, al interferir en el sistema cannabinoide endógeno durante la etapa prepuberal del desarrollo, causa déficit específicos en las funciones de la atención que persisten en la vida adulta (57).

### 1.2.2. Neurofisiopatológicos.

Desde hace unos 10 años se sabe que el electroencefalograma (EEG) en pacientes psiquiátricos fumadores crónicos (consumo repetido y prolongado) de THC en relación con los consumidores se caracteriza por incremento absoluto y relativo de la actividad alfa (ondas cerebrales de 8-12 ciclos/segundo) en áreas frontal y frontocentral de ambos hemisferios (coherencia interhemisférica) denominado "Alpha Hiperfrontality" (58, 59). Esta peculiar actividad fue confirmada posteriormente en nuevas muestras de sujetos siguiendo idéntica metodología, descartando, además, por el análisis combinado de ambas muestras, que el diagnóstico psiquiátrico o el tratamiento hubieran influido en los resultados (60). Esta hiperfrontalidad alfa se transforma en theta (ondas cerebrales de 4-8 ciclos/segundo), con marcada coherencia

interhemisférica en regiones centrales y posteriores también, cuando el consumo diario de THC supera los 15 años (61).

Respecto a los estudios realizados con potenciales auditivos evocados sobre los efectos del consumo prolongado de THC en el sistema nervioso central, el único dato concluyente por ahora es la reducción de la respuesta de la onda P50 en consumidores crónicos de marihuana libres de trastorno mental (62).

Mediante tomografía cerebral computarizada por emisión de fotones (SPECT), que informa sobre el flujo sanguíneo y la función metabólica cerebrales, se estudiaron las imágenes de 30 jóvenes consumidores crónicos (uso semanal durante un mínimo de un año) de THC diagnosticados de trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y las de 10 jóvenes con igual diagnóstico no consumidores, interpretadas sin conocer los datos clínicos. Los consumidores de THC presentaron imágenes con disminución de la perfusión del córtex prefrontal en proporción similar a los no consumidores, y, además, acusado descenso en la actividad de ambos lóbulos temporales que guardaba relación con la intensidad del consumo de THC pero no necesariamente con el tiempo que se llevaba consumiendo (63).

### 1.2.3. Neurotoxicidad.

La neurotoxicidad del cannabis ha sido durante mucho tiempo subestimada, sin embargo, estudios recientes demuestran que el THC induce la muerte celular con disminución del tamaño de las neuronas y fragmentación del ADN en el hipocampo (12).

## 2. SISTEMA RESPIRATORIO

Después de tabaco, el cannabis es la sustancia más fumada en todo el mundo (2). Además, en los fumadores de las dos sustancias un tercio empieza con la "marijuana" (cigarrillo sólo de cannabis muy difundido en USA, también llamado "marihuana" o "tía") antes que con el tabaco, y el 85 por ciento de los que dejan el tabaco continúan sólo con el cannabis (64).

Con la excepción de la nicotina en el tabaco y de unos 60 cannabinoides en el cannabis, el humo de estos dos de compuestos comparte muchos de los mismos carcinógenos e irritantes respiratorios. Incluso, la fase de brea del humo del cannabis tiene un 50 por ciento más de carcinógenos que una cantidad equiparable de humo de tabaco no filtrado (2).

Además, el humo del "porro", sin considerar el contenido de THC, produce una considerablemente mayor carga respiratoria de monóxido de carbono y brea que fumando una cantidad similar de tabaco (65).

### 2.1. Efectos nocivos agudos

Parece ser que el único efecto agudo que el THC, tanto fumado como ingerido, tiene sobre el sistema respiratorio es una rápida broncodilatación (2, 66) y leve obstrucción cuando es fumado un mínimo de 4 días a la semana durante 6-8 semanas (66).

### 2.2. Efectos nocivos crónicos

Los estudios experimentales con animales sugieren que la exposición prolongada al

humo de cannabis se asocia con bronquitis obstructiva y aumenta el riesgo de invasión maligna (cáncer) en forma similar al tabaco (2).

En la población general, el seguimiento durante seis años de los efectos del humo del cannabis sobre 1802 sujetos entre 15 y 60 años, después de ajustar las variables edad, consumo de tabaco y síntomas previos, la probabilidad estimada (odds ratio, OR) del grupo fumador de THC para la tos crónica era de 1,73 y para los ahogos de 2,01 ( $p < 0.05$ ); además presentaban una significativa reducción ( $p < 0.05$ ) de la función pulmonar un año o más después y ambas, síntomas y reducción de la función pulmonar, se encontraron incluso fumando menos de un cigarrillo al día (67).

En personas consumidoras habituales de cannabis, fumar "porros" conteniendo entre 13 a 27 mg de THC no tiene efectos agudos sobre la respiración central ni periférica, ni induce cambios en el consumo de oxígeno, ni en la concentración de  $CO_2$ , conclusiones que no pueden aplicarse a los consumidores ocasionales sin más investigaciones (68).

En un estudio realizado en Alemania se encontró que el recuento de linfocitos-T era menor en los fumadores crónicos de THC, además de tener disminuida la respuesta linfocitaria a la fitohemaglutinación y la fagocitosis por granulocitos polinucleares, lo que implica para los fumadores un mayor riesgo de padecer cáncer de células escamosas en boca y faringe (69). Además, THC y tabaco tienen efectos diferentes sobre los linfocitos-T tanto a nivel alveolar como en la sangre (70).

La broncoscopia en jóvenes sin síntomas respiratorios demostró cambios histológicos (hiperplasia celular, estratificación, metaplasia celular en racimo, engrosamiento de la membrana basal) en las vías aéreas superiores en los fumadores crónicos de THC (2) similares en frecuencia, tipo y magnitud a los que se producen en fumadores crónicos de tabaco (71).

No parece que exista efecto aditivo entre el tabaco y el THC sobre las lesiones histoló-

gicas, aunque hay estudios contradictorios, sino más bien las debidas al cannabis parecen más importantes por cigarrillo fumado que las causadas por uno de tabaco (2).

Comparando el análisis citológico del esputo de 25 sujetos sanos fumadores únicamente de cannabis (edad media 27.5 años), con un grupo de edad similar de 25 fumadores de tabaco y otro de 25 no fumadores, se encontró que los fumadores de cannabis presentaban en el esputo un contenido significativamente mayor de todos los componentes citopatológicos, con menos neutrófilos y magrófagos pigmentados que los fumadores de tabaco (72, 73).

Fumar diaria y regularmente cannabis parece disminuir la respuesta inmunitaria pulmonar a la invasión de microorganismo, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, incluidos los afectados de SIDA, sin que esté suficientemente esclarecida la causa de esta disminución (2).

La inhalación de cannabis (también de cocaína) se asocia repetidamente con neumomediastino espontáneo, enfermedad relativamente infrecuente cuya incidencia varía en diferentes comunidades (74).

Respecto del cáncer pulmonar, fumar THC es un significativo factor de riesgo adicional (75) y recientemente se ha demostrado que produce en el epitelio bronquial un incremento ( $p < .05$ ) en, al menos, cinco de los marcadores vinculados al riesgo de cáncer, principalmente ( $p \leq .01$ ) en los que indican anomalías moleculares (76).

Los efectos carcinógenos del THC siguen siendo investigados (77-79).

### **3. SISTEMA CARDIOVASCULAR**

#### **3.1. Efectos nocivos agudos**

La taquicardia, incremento de la frecuencia cardíaca reflejado en el pulso, es el principal, y mejor estudiado, efecto agudo del THC sobre el sistema cardiovascular (2).

En este efecto, fácilmente reproducible, dosis dependiente y correlacionado con la

intensidad de la experiencia subjetiva (80) tanto al fumar como al ingerir el cannabis (81), están implicados tanto mecanismos simpáticos como parasimpáticos (2, 82).

La taquicardia inducida por el THC puede ser modificada por diferentes sustancias. Por ejemplo, la cocaína la incrementa (83, 84), y la indometacina la disminuye (85).

Las sensaciones de vértigo y desmayo que suceden al consumo de una dosis alta de THC parecen deberse a la disminución de la velocidad sanguínea cerebral, medida en la arteria cerebral media, y de la presión arterial (86).

En adolescentes y adultos jóvenes, grupo de mayor prevalencia de consumo, los efectos cardiovasculares agudos del THC son poco frecuentes; sin embargo, algunas comunicaciones de infarto de miocardio en jóvenes fumadores de cannabis merecen especial atención (2)

#### **3.2. Efectos nocivos crónicos**

En un estudio sobre seis varones sanos, voluntarios retribuidos, que durante 13 días consecutivos fumaron un cigarrillo diario de marijuana (1.0 % de THC), seguido a los 15 minutos de infusión intravenosa de 52 microgramos/minuto de THC atenuado durante 50 minutos, el único efecto estadísticamente significativo fue el incremento de la frecuencia cardíaca (87).

El consumo prolongado e intenso de cannabis puede originar daños poco aparentes en el sistema cardiovascular, muy parecidos a la cardiotoxicidad del tabaquismo, pues THC y nicotina son similares en sus efectos cardiovasculares (2).

En un estudio realizado sobre una muestra de 5115 sujetos (blancos, negros, hombres y mujeres) comprendidos entre 18 y 30 años investigando la posible asociación entre hostilidad y riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria, se demostró que las puntuaciones más altas en la escala de hostilidad de Cook-Medley se asociaban con fumar tabaco y marijuana, elevado consumo de alcohol y

**Tabla 2. CANNABIS: EFECTOS NOCIVOS CRÓNICOS PARA LA SALUD**

SISTEMA BIOLÓGICO	EFECTO CRÓNICO	BASE FUNCIONAL	BASE MORFOLÓGICA
CEREBRO	- selectiva funciones cognitivas, no desaparece tras dejar el consumo	- Hiperfrontalidad alfa y theta - Alteración P50 auditiva - actividad ambos lóbulos temporales	- Destrucción neuronal y fragmentación ADN en hipocampo
RESPIRATORIO ción,	- Cambios histológicos con riesgo de malignización - capacidad inmunitaria pulmón	- residuos cancerígenos que tabaco - repuesta linfocitaria	- Hiperplasia, estratificación, metaplasia en racimo, engrosamiento membrana basal
CARDIOVASCULAR	Angeítis obliterante	Desconocida	Lesiones evidentes en arteriografía
INMUNITARIO y REPRODUCCIÓN CELULAR	- macrófagos, IL-1, - interferón, células K, ADN, ARN - Altera división celular	En estudio	
INTRAUTERINO y POSTNATAL	- desarrollo fetal - capacidad cognitiva ejecutiva - atención selectiva - cáncer infantil	- dopamina en sistema mesolímbico	

mayor ingesta de calorías en todos los sujetos, sin distinción de sexo ni raza. Especialmente importante, tras el ajuste de las variables sexo y nivel educacional, se mostró la asociación hostilidad con fumar tabaco y marihuana que llegó a tener una prevalencia 5 veces mayor en el cuartil de máxima hostilidad respecto del cuartil menos hostil (88).

Fumar “porros” puede resultar peligroso para quienes padezcan hipertensión, enfermedades cerebrovasculares o aterosclerosis coronaria, por el aumento de frecuencia y gasto cardíaco producido por el THC (2).

En Francia, muy recientemente, se han comunicado dos casos en jóvenes (varones, 18 y 20 años), ambos fumadores habituales, no excesivos, de tabaco y de cannabis, de isquemia distal aguda en extremidades, que recordaban a la arteritis inducida por cannabis descrita en los años sesenta en fumadores de Kif del Norte de África. Los hallazgos clínicos y arteriográficos eran sugerentes de enfermedad de Winiwarter-Buenger, un tipo de tromboangeítis obliterante de etiología desconocida pero en la que el tabaco es un importante mecanismo etiopatogénico. En un caso, dejar de fumar cannabis coincidió con una buena

respuesta terapéutica. El otro continuó fumando THC con persistencia de la enfermedad. Los autores concluyen que la presentación de endarteritis juvenil, remediando a una tromboangeítis obliterante, podría ser un efecto secundario tóxico del THC (89).

#### 4. SISTEMA ENDOCRINO

Los efectos del cannabis sobre el sistema endocrino se estudian desde una doble perspectiva. De un lado, sobre las hormonas hipofisarias (luteinizante ó LH, folículo-estimulante ó FSH, prolactina ó PRL, somatotropina o GH) responsables de la síntesis periférica de las hormonas sexuales (estrógenos y testosterona) y reguladoras del desarrollo y funcionamiento del sistema reproductor sobre las que parece tener una acción principalmente inhibitoria (90). Y de otro, sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

##### 4.1. Hormonas sexuales masculinas

Si en los diseños experimentales sobre animales machos, los resultados indican

usualmente que el THC disminuye los niveles plasmáticos de LH y testosterona (2), en los estudios humanos, varones consumidores crónicos de cannabis, se presentan resultados tan contradictorios como ningún efecto (91, 92) frente a alteraciones selectivas del control hipotalámico de LH (93).

#### 4.2. Hormonas sexuales femeninas

En modelos animales, el THC antagoniza el efecto que sobre la hipófisis tiene el estradiol (94), retrasa la aparición de la pubertad, disminuye el número de óvulos en el primer día de la ovulación (95). Tras la pubertad, los ciclos menstruales son irregulares, disminuyen los niveles séricos de LH, progesterona y prostaglandinas, aumenta el tiempo de gestación, con incremento de nacidos muertos, aunque sin malformaciones (95).

#### 4.3. Gónadas y conducta sexual

Siguiendo con modelos animales, el THC tiene efectos tóxicos directos sobre los ovarios y los testículos (96), suprime la elevación plasmática de LH y prolactina que siguen a la excitación sexual e inhibe la conducta sexual (97).

#### 4.4. Eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal

Muchos estudios en modelos animales demuestran que el THC altera la secreción de algunas hormonas relacionadas con el estrés (98). Se reconoce como efecto agudo del THC la disminución de la adrenalina y noradrenalina en la médula adrenal, sin reducción de la actividad tiroxina-hidroxilasa, que desaparece con la administración repetida de cannabis (98). Así mismo, eleva los niveles de corticosterona en suero (99).

### 5. SISTEMA INMUNITARIO

El TCH tiene efectos sobre el sistema inmunitario, modificando la función de diver-

sas células, unas veces en el sentido de favorecerlas, otras al contrario, que parecen deberse a factores experimentales (2, 100). Pero el mayor interés actual se centra en la relación entre el uso de drogas sociales y el desarrollo de manifestaciones clínicas de SIDA, por lo que es importante que los seropositivos sanos que eviten el uso de "porros" y/o alcohol, aunque todavía sea pronto para estimar en qué medida esta advertencia impedirá el daño definitivo del sistema inmune. (100, 101), tanto más cuando estudios recientes formulan la hipótesis de que los cannabinoides endógenos, principalmente a través de los macrófagos, pueden participar en el fracaso general del sistema inmune en personas seropositivas (102).

Recientemente se ha publicado que el THC y sus metabolitos disminuyen la producción tumoral del factor alfa cuya consecuencia es la reducción de la apoptosis, inhibe la producción de IL-1 y de gamma interferón, merma la competencia inmunológica de los macrófagos alterando su esencial papel trófico en el sistema nervioso central y, asimismo, estimula la producción de productos de degradación del ácido araquidónico por inhibición de la ciclo-oxigenasa (Masset 1999). Además, tiene efecto sinérgico con los retrovirus provocando anergia en los linfocitos-T citotóxicos o células K (104).

### 6. REPRODUCCIÓN CELULAR

El THC interacciona con el núcleo celular con efectos sobre la síntesis macromolecular, induce aberraciones cromosómicas, mutagenicidad y carcinogenicidad (2).

El THC disminuye la síntesis de ADN, ARN y proteínas, altera la formación de microtúbulos, microfilamentos y los procesos de división celular, (2).

Sobre las alteraciones cromosómicas (ruptura, delección, otros errores en la separación) existe un acuerdo general sobre que tanto el humo como ciertos constituyentes de las preparaciones de cannabis pueden

tener efectos mutágenos (2). Por otro lado, el THC puro no ha mostrado estos efectos (2).

En un reciente estudio llevado a cabo sobre embarazadas fumadoras de sólo cannabis (17) y no fumadoras (17), en las que se midió la tasa de linfocitos variantes (mutantes) en sangre y en 5 hijos de cada grupo en el cordón umbilical tras el parto, se obtuvo una mayor tasa de linfocitos variantes en el grupo de fumadoras de cannabis ( $p < .001$ ) y en sus hijos ( $p < .05$ ) que en las no fumadoras y sus recién nacidos. Estos datos indican para los fumadores de cannabis mayor riesgo de padecer cáncer, y para los hijos de madres fumadoras mayor frecuencia de malformaciones y cánceres infantiles (105).

## 7. DESARROLLO INTRAUTERINO Y POST-NATAL

En modelos animales prevalecen los estudios con THC puro para medir la cantidad de sustancia que desde la placenta pasa al feto. En contraste, en los estudios humanos se utiliza el humo del cannabis, de indeterminado contenido de THC puro, que conlleva que a la unidad feto-placenta lleguen concentraciones desconocidas de droga activa. Estas diferencias metodológicas hacen difícil la interpretación de los efectos del cannabis sobre el desarrollo intrauterino y postnatal (2).

De los trabajos más recientes sobre los efectos del THC en modelos experimentales con fetos animales vivos cabe destacar el enlentecimiento del trazado electroencefalográfico (106) y el incremento de los movimientos respiratorios fetales (107), desapareciendo en ambos casos con la exposición repetida del animal al THC (106, 107).

En modelos animales (ratas) de exposición perinatal al THC, las crías muestran alteraciones en los patrones ontogénicos de motricidad espontánea, y los adultos expuestos al THC intraútero y durante la lactancia presentan alteraciones persistentes en las conductas de respuesta a lo nuevo, interacciones sociales, orientación y comportamiento

sexual, entre otras. Algunos de estos resultados dependen del sexo de las crías y de las dosis de THC administrado a la madre durante la gestación y lactancia (108).

De los modelos animales está resultando que la exposición intraútero al THC aumenta la autoadministración (reinforcing, que significa que la toma de una sustancia conduce a repetir el uso de la misma sustancia) de morfina en relación con el sexo y dosis dependiente (108, 109, 12), que podría deberse a la interacción de los sistemas cannabinoide y opioide endógenos (110).

En el trabajo que desde 1978 viene desarrollando el "Ottawa Prenatal Prospective Study" (111) sobre los efectos de fumar THC durante el embarazo demuestran que los niños a los 48 meses tienen un bajo rendimiento verbal y de la memoria (112) y con cuatro años o más presentan problemas de conducta y disminución del rendimiento en la percepción visual, la comprensión del lenguaje, el mantenimiento de la atención y la memoria (111). Posteriormente, comprueban que a los 9 y 12 años el contacto prenatal con el THC no se relaciona significativamente con la lectura o el lenguaje, a diferencia del tabaco (113). Tampoco a los 9 y 12 años existe relación entre el consumo materno de THC durante el embarazo y la capacidad intelectual global, sin embargo, sí está negativamente afectada la función ejecutiva (114). Estas alteraciones podrían deberse a que el consumo continuado de THC afectaría la función del lóbulo prefrontal (111, 114).

Los efectos del consumo materno de cannabis durante el embarazo sobre el riesgo en el parto, el peso, talla, perímetro craneal, test de Apgar y malformaciones en el recién nacido son contradictorios. Unos aseguran que no existe asociación entre THC y prematuridad ni malformaciones congénitas (115, 116); ni con el aborto espontáneo de cariotipo conocido (117); ni con el grado de desarrollo del niño a los 6 años ni en la frecuencia de anomalías morfológicas (118); ni la habilidad motora a los 3 años (119); ni la talla ni el peso al nacimiento (120). Otros encuentran asociación significativa entre el consumo al menos semanal de

THC durante el embarazo y el desprendimiento de placenta (121); la disminución de la talla en el nacimiento (116, 122); el retraso en la maduración intrauterina y las malformaciones (123); el empobrecimiento del razonamiento abstracto/visual a los 3 años de edad (124); la alteración de los potenciales visuales evocados (P1) al mes y 18 meses del nacimiento cuando la madre consumió THC durante el tercer trimestre del embarazo (125), así como mayor número de errores y menor número de omisiones en pruebas de rendimiento continuo a los 6 años (126).

## LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Las líneas de investigación futura propuestas por la OMS sobre los aspectos de la salud que han ocupado el presente capítulo son (2)

1. Desarrollar test cognitivos y psicomotores que, reflejando la específica complejidad de las tareas diarias permitan, determinar mejor los efectos agudos y crónicos del THC sobre las mismas.
2. Progresar en el establecimiento de la relación entre concentración de THC en sangre y otros fluidos corporales y la intensidad de las alteraciones en la conducta.
3. Precisar clínica y epidemiológicamente los efectos del THC sobre la función y enfermedades pulmonares, así como el riesgo de cáncer y a qué nivel de consumo puede ocurrir.
4. Posibles efectos crónicos del THC sobre el sistema cardiovascular.
5. La incidencia del THC sobre la fertilidad humana, debido a la cada vez mayor incidencia de su consumo desde edades tempranas.
6. Ahondar en los efectos del THC sobre la función inmunológica. Tanto en la relación con la resistencia a infecciones, tumores, como en la regulación de síntesis de molecular, con particular atención sobre el papel de los receptores cannabinoides.

7. La incidencia de la exposición intrauterina al THC sobre metabolismo fetal, nacimiento prematuro y cáncer infantil.

## CONCLUSIONES

El consumo de cannabis produce efectos nocivos agudos (Tabla 1) y crónicos (Tabla 2) en la salud.

Los efectos *agudos* sobre el *CEREBRO*, debidos a la reducción bilateral del flujo sanguíneo cerebral, principalmente en polos frontales, ínsula y giro cingular, se manifiestan por retardo en la cognición y enlentecimiento psicomotor persistentes aún 24 horas después de haber realizado el consumo, efectos que inciden negativamente en la habilidad para la conducción.

Sobre el sistema *RESPIRATORIO* los efectos nocivos *agudos* del consumo de cannabis, cuyo mecanismo aún no ha sido determinado, son la broncodilatación a la que sigue una leve obstrucción.

El consumo de cannabis altera de forma *aguda* el sistema cardiovascular, principalmente el *CORAZÓN*, a través de un mecanismo de predominio vagal causando taquicardia dosis dependiente, desmayos como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo cerebral y de la presión arterial. También han ocurrido casos de infarto de miocardio en jóvenes consumidores aparentemente sanos.

En el sistema *ENDOCRINO* el consumo de cannabis altera tanto el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal como las hormonas responsables del sistema reproductor y de la maduración sexual. En el primero, se observa una reducción de secreción de adrenalina y noradrenalina lo que podría alterar la respuesta al estrés. Sobre el segundo, hay una disminución de todas las hormonas sexuales (luteinizante, folículo-estimulante, prolactina) con efectos inhibitorios sobre el deseo y la respuesta sexual, disminución de la fertilidad y en modelos animales aumento del número de nacidos muertos.

Los efectos nocivos *crónicos* del cannabis sobre el *CEREBRO* reconocen una base morfológica (destrucción neuronal y fragmentación del ADN en el hipocampo) y funcional (hiperfrontalidad alfa y theta, alteración de la P50 auditiva, disminución de la actividad bioeléctrica en ambos lóbulos temporales) que tiene como consecuencia la disminución selectiva de las funciones cognitivas, que no desaparece tras dejar de consumir.

En el sistema *CARDIOVASCULAR* el consumo crónico de cannabis causa en sujetos jóvenes una angéfitis obliterante de etiología desconocida.

En los fumadores *crónicos* de cannabis se han observado sobre el sistema *RESPIRATORIO* modificaciones histológicas de su epitelio (hiperplasia, estratificación, metaplasia en racimo, engrosamiento de la membrana basal), que junto con la disminución de la respuesta linfocitaria local y el gran número de residuos cancerígenos (más que el tabaco) que transporta su humo, tienen un alto riesgo de malignización.

Este gran riesgo de cáncer orofaríngeo y pulmonar se ve agravado porque el uso crónico de cannabis reduce la actividad del sistema *INMUNITARIO* y altera la *REPRODUCCIÓN CELULAR* tanto a nivel cromosómico como mitocondrial. Estas alteraciones causan en hijos de madres que siguieron fumando cannabis durante el embarazo un gran riesgo de nacer con malformaciones y de padecer cánceres infantiles.

Los hijos de mujeres fumadoras *crónicas* de cannabis alcanzan un menor grado de desarrollo *INTRAUTERINO* y en la etapa *POST-NATAL* se comprueba una disminución de las funciones cognitivas, persistiendo alteradas la cognición ejecutiva y la atención selectiva incluso a los 12 años de edad.

## BIBLIOGRAFÍA

Addiction Research Foundation/World Health Organization. **Report of an ARF/WHO Scientific Meeting on the Adverse Health and Beha-**

**vioural Consequences of Cannabis Use.** Addiction Research Foundation, Toronto, 1981.

Division of mental health and prevention of substance abuse. World Health Organization. **Cannabis: a health perspective and research agenda.** WHO/MSA/PSA/97.4, English Only Distr.: General. Geneva, 1997.

Hansen AC, Kristensen IB, Dragsholt C. Prevalence of cannabinoids in urine samples from forensic autopsies. **Med Sci Law** 1999 Jul;39(3):228-32.

Nahas G. **Haschis, cannabis et marijuana.** Premièr Edition, Vendôme (France), Presses Universitaires de Fance, 1976.

Nahas G, Latour C. The human toxicity of marijuana. **Med J Aust** 1992 Apr;156(7):495-7.

Polen MR, Sidney S, Tekawa IS, Sadler M, Friedman GD. Health care use by frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco. **West J Med** 1993 Jun;158(6):596-601.

Thomas H. A community survey of adverse effects of cannabis use. **Drug Alcohol Depend** 1996 Nov;42(3):201-7.

Robertson JR, Miller P, Anderson R. Cannabis use in the community. **Br J Gen Pract** 1996 Nov;46(412):671-4.

Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, et al. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. **Am J Respir Crit Care Med** 1997 Nov;156(5):1606-13.

Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. **Lancet** 1998 Nov;352(9140):1611-16.

Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial syntesis of an active component of hashish. **Amer Chem Soc** 1964; 86:1646-1647.

Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. **Prog Neurobiol** 1999 Jul; 58(4):315-48.

Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys D, Lowe JV, Weithe KE. Depersonalization after marijuana smoking. **Biol Psychiatry** 1993 Mar;33(6):431-41.

Block RI, Farinpour R, Braverman K. Acute effects of marijuana on cognition: relationships to chronic effects and smoking techniques. **Pharmacol Biochem Behav** 1992 Nov;43(3):907-17.

Wilson WH, Ellinwood EH, Mathew RJ, Johnson K. Effects of marijuana on performance of a computerized cognitive-neuromotor test battery. **Psychiatry Res** 1994 Feb;51(2):115-25.

- Soderstrom CA, Trifillis AL, Shankar BS, Clark WE, Cowley RA. Marijuana and alcohol use among 1023 trauma patients. A prospective study. **Arch Surg** 1988 Jun;123(6):733-7.
- Budd RD, Muto JJ, Wong JK. Drugs of abuse found in fatally injured drivers in Los Angeles County. **Drug Alcohol Depend** 1989 Apr;23(2):153-8.
- Francis M, Eldemire D, Clifford R. A pilot study of alcohol and drug-related traffic accidents and death in two Jamaican parishes, 1991. **West Indian Med J** 1995 Sep;44(3):99-101.
- Lund AK, Preusser DF, Blomberg RD, Williams AF. Drug use by tractor-trailer drivers. **J Forensic Sci** 1998 May;33(3):648-61.
- Marquet P, Delpla PA, Kerguelen S, Bremond J, Facy F, Garnier M, et al. Prevalence of drugs of abuse in urine of drivers involved in road accidents in France: a collaborative study. **J Forensic Sci** 1998 Jul;43(4):806-11.
- Walsh GW, Mann RE. On the high road: driving under the influence of cannabis in Ontario. **Can J Public Health** 1999 Jul-Aug;90(4):260-3.
- Seymour A, Oliver JS. Role of drugs and alcohol in impaired drivers and fatally injured drivers in the Strathclyde police region of Scotland, 1995-1998. **Forensic Sci Int** 1999 Jul 26;103(2):89-100.
- Battista HJ, Fleischhacker WW. Effect of cannabis use on cognitive functions and driving ability. **J Clin Psychiatry** 1999 Jun;60(6):395-9.
- Belgrave BE, Bird KD, Chesher GB, Jackson DM, Lubbe KE, Starmer GA, et al. The effect of (-) trans-delta9-tetrahydrocannabinol, alone and in combination with ethanol, on human performance. **Psychopharmacology (Berl)** 1979 Mar;62(1):53-60.
- Perez-Reyes M, Hicks RE, Bumberry J, Jeffcoat AR, Cook CE. Interaction between marijuana and ethanol: effects on psychomotor performance. **Alcohol Clin Exp Res** 1988 Apr;12(2):268-76.
- Heishman SJ, Arasteh K, Stitzer ML. Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance. **Pharmacol Biochem Behav** 1997 Sep;58(1):93-101.
- Stacy AW. Memory activation and expectancy as prospective predictors of alcohol and marijuana use. **J Abnorm Psychol** 1997 Feb;106(1):61-73.
- Chait LD, Perry JL. Effects of alcohol pretreatment on human marijuana self-administration. **Psychopharmacology (Berl)** 1994 Jun;113(3-4):346-50.
- Janowsky DS, Meacham MP, Blaine JD, Schoor M, Bozzetti LP. Simulated flying performance after marijuana intoxication. **Aviat Space Environ Med** 1976 Feb;47(2):124-8.
- Janowsky DS, Meacham MP, Blaine JD, Schoor M, Bozzetti LP. Marijuana effects on simulated flying ability. **Am J Psychiatry** 1976 Apr;133(4):384-8.
- Yesavage JA, Leirer VO, Denari M, Hollister LE. Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance: a preliminary report. **Am J Psychiatry** 1985 Nov;142(11):1325-9.
- Leirer VO, Yesavage JA, Morrow DG. Marijuana, aging, and task difficulty effects on pilot performance. **Aviat Space Environ Med** 1989 Dec;60(12):1145-52.
- Leirer VO, Yesavage JA, Morrow DG. Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. **Aviat Space Environ Med** 1991 Mar;62(3):221-7.
- Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. **Pharmacol Biochem Behav** 1990 Nov;37(3):561-5.
- Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wiethe KE. Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. **J Cereb Blood Flow Metab** 1992 Sep;12(5):750-8.
- Mathew RJ, Wilson WH. Acute changes in cerebral blood flow after smoking marijuana. **Life Sci** 1993;52(8):757-67.
- Mathew RJ, Wilson WH, Coleman RE, Turkington TG, DeGrado TR. Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. **Life Sci** 1997;60(23):2075-89.
- Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt R. Electroencephalographic correlates of marijuana-induced euphoria. **Drug Alcohol Depend** 1995 Feb;37(2):131-40.
- Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Manno JE. Early and middle latency evoked potentials in medically and psychiatrically normal daily marijuana users: a paucity of significant findings. **Clin Electroencephalogr** 1997 Jan;28(1):26-31.
- Azorlosa JL, Heishman SJ, Stitzer ML, Mahaffey JM. Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of

- puffs. **J Pharmacol Exp Ther** 1992 Apr;261(1):114-22.
- Zacny JP, Chait LD. Response to marijuana as a function of potency and breathhold duration. **Psychopharmacology (Berl)** 1991;103(2):223-6.
- Block RI, Erwin WJ, Farinpour R, Braverman K. Sedative, stimulant, and other subjective effects of marijuana: relationships to smoking techniques. **Pharmacol Biochem Behav** 1998 Feb;59(2):405-12.
- Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE, Cone EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. **Clin Pharmacol Ther** 1992 Jul;52(1):31-41.
- Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. **J Anal Toxicol** 1992 Sep-Oct;16(5):276-82.
- Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). **J Anal Toxicol** 1992 Sep-Oct;16(5):283-90.
- Cone EJ, Huestis MA. Relating blood concentrations of tetrahydrocannabinol and metabolites to pharmacologic effects and time of marijuana usage. **Ther Drug Monit** 1993 Dec;15(6):527-32.
- Harder S, Rietbrock S. Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. **Int J Clin Pharmacol Ther** 1997 Apr;35(4):155-9.
- Camí J, Guerra D, Ugena B, Segura J, de la Torre R. Effect of subject expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish cigarettes. **Pharmacol Biochem Behav** 1991 Sep;40(1):115-9.
- Solowij N, Michie PT, Fox AM. Effects of long-term cannabis use on selective attention: an event-related potential study. **Pharmacol Biochem Behav** 1991 Nov;40(3):683-8.
- Solowij N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? **Life Sci** 1995;56(23-24):2119-26.
- Solowij N, Grenyer BF, Chesher G, Lewis J. Biopsychosocial changes associated with cessation of cannabis use: a single case study of acute and chronic cognitive effects, withdrawal and treatment. **Life Sci** 1995;56(23-24):2127-34.
- Solowij N, Michie PT, Fox AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. **Biol Psychiatry** 1995 May;37(10):731-9.
- Solowij N. **Cannabis and cognitive functioning**. Cambridge University Press. 1998.
- Block, RI, Ghoneim, MM. Effects of chronic marijuana use on human cognition. **Psychopharmacology (Berl)** 1993;110(1-2):219-28.
- Pope HG Jr, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. **JAMA** 1996 Feb;275(7):521-7.
- Pope HG Jr, Jacobs A, Mialet JP, Yurgelun-Todd D, Gruber S. Evidence for a sex-specific residual effect of cannabis on visuospatial memory. **Psychother Psychosom** 1997;66(4):179-84.
- Hoehe MR. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. **Psychopharmacology (Berl)** 1999 Mar;142(3):295-301.
- Struve FA, Straumanis JJ, Patrick G, Price L. Topographic mapping of quantitative EEG variables in chronic heavy marijuana users: empirical findings with psychiatric patients. **Clin Electroencephalogr** 1989 Jan;20(1)6-23.
- Struve F, Straumanis J, Patrick G, Raz Y. Quantitative EEG studies of chronic THC abuse: (1). Replications of topographic findings, (2). Within EEG band spectral power shifts, (3). Discriminant function analysis of chronic use vs non-use. **NIDA Res Monogr** 1991;105:608-9.
- Struve FA, Straumanis JJ, Patrick G. Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marijuana use: a replication study and initial discriminant function analysis. **Clin Electroencephalogr** 1994 Apr;25(2):63-75.
- Struve FA, Patrick G, Straumanis JJ, Fitz-Gerald MJ, Manno J. Possible EEG sequelae of very long duration marijuana use: pilot findings from topographic quantitative EEG analyses of subjects with 15 to 24 years of cumulative daily exposure to THC. **Clin Electroencephalogr** 1998 Jan;29(1):31-6.
- Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study. **Biol Psychiatry** 1999 May;45(10):1307-12.

- Amen DG, Waugh M. High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. **J Psychoactive Drugs** 1998 Apr;30(2):209-14.
- Simmons MS, Tashkin DP. The relationship of tobacco and marijuana smoking characteristics. **Life Sci** 1995;56(23-24):2185-91.
- Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. **N Engl J Med** 1988 Feb;318(6):347-51.
- Gold MS. **Marihuana**. Primera edición, Barcelona, Ediciones en Neurociencias, 1991, 67-8.
- Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. **Int J Epidemiol** 1991 Mar;20(1):132-7.
- Wu HD, Wright RS, Sassoon CS, Tashkin DP. Effects of smoked marijuana of varying potency on ventilatory drive and metabolic rate. **Am Rev Respir Dis** 1992 Sep;146(3):716-21.
- Wengen DF. [Marijuana and malignant tumors of the upper aerodigestive tract in young patients. On the risk assessment of marijuana]. **Laryngorhinootologie** 1993 May;72(5):264-7.
- Wallace JM, Oishi JS, Barbers RG, Simmons MS, Tashkin DP. Lymphocytic subpopulation profiles in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood from tobacco and marijuana smokers. **Chest** 1994 Mar;105(3):847-52.
- Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. **Am J Respir Crit Care Med** 1998 Mar;157(3 Pt 1):928-37.
- Roby TJ, Hubbard G, Swan, GE. Cytomorphologic features of sputum samples from marijuana smokers. **Diagn Cytopathol** 1991;7(3):229-34.
- Starr K, Renneker M. A cytologic evaluation of sputum in marijuana smokers. **J Fam Pract** 1994 Oct;39(4):359-63.
- Okereke UN, Weber BE, Israel RH. Spontaneous pneumomediastinum in an 18-year-old black Sudanese high school student. **J Natl Med Assoc** 1999 Jun; 91(6):357-9.
- Taylor FM. Marijuana as a potential respiratory tract carcinogen: a retrospective analysis of a community hospital population. **South Med J** 1988 Oct;81(10):1213-6.
- Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. **J Natl Cancer Inst** 1998 Aug;90(16):1198-205.
- Hall W. The respiratory risks of cannabis smoking. **Addiction** 1998 Oct; 93(10):1461-3.
- Brigel P. Marijuana and cancer risk. **Postgrad Med** 1999 Jun;105(7):33, 36.
- Menkes DB, Howard RC, Spears GF, Cairns ER. Salivary THC following cannabis smoking correlates with subjective intoxication and heart rate. **Psychopharmacology (Berl)** 1991;103(2):277-9.
- Chait LD, Zacny JP. Reinforcing and subjective effects of oral delta 9-THC and smoked marijuana in humans. **Psychopharmacology (Berl)** 1992;107(2-3):255-62.
- Newlin DB, Pretorius MB, Wong CJ, Dax EM. Acute marijuana smoking reduces vagal tone. **NIDA Res Monogr** 1991;105:565-66.
- Foltin RW, Fischman MW. The effects of combinations of intranasal cocaine, smoked marijuana, and task performance on heart rate and blood pressure. **Pharmacol Biochem Behav** 1990 Jun;36(2):311-5.
- Lukas SE, Sholar M, Kouri E, Fukuzako H, Mendelson JH. Marihuana smoking increases plasma cocaine levels and subjective reports of euphoria in male volunteers. **Pharmacol Biochem Behav** 1994 Jul;48(3):715-21.
- Perez-Reyes M, Burstein SH, White WR, McDonald SA, Hicks RE. Antagonism of marihuana effects by indomethacin in humans. **Life Sci** 1991;48(6):507-15.
- Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys D, Lowe JV, Wiethe KE. Middle cerebral artery velocity during upright posture after marijuana smoking. **Acta Psychiatr Scand** 1992 Aug;86(2):172-8.
- Perez-Reyes M, White WR, McDonald SA, Hicks RE, Jeffcoat AR, Cook CE. The pharmacologic effects of daily marijuana smoking in humans. **Pharmacol Biochem Behav** 1991 Nov;40(3):691-4.
- Scherwitz LW, Perkins LL, Chesney MA, Hughes GH, Sidney S, Manolio TA. Hostility and health behaviors in young adults: the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. **Am J Epidemiol** 1992 Jul;136(2):136-45.
- Disdier P, Swiader L, Jouglard J, Piquet P, Christides C, Moulin G, Harlé JR, Weiller PJ. [Cannabis-induced arteritis vs. Léo Buerger disease.

- Nosologic discussion apropos of two new cases] **Presse Med** 1999 Jan;16 28(2):71-4.
- Wenger T, Tóth BE, Martin BR. Effects of anandamide (endogen cannabinoid) on anterior pituitary hormone secretion in adult ovariectomized rats. **Life Sci** 1995;56(23-24):2057-63.
- Friedrich G, Nepita W, André T. [Serum testosterone concentrations in cannabis and opiate users]. **Beitr Gerichtl Med** 1990;48:57-66.
- Block RI, Farinpour R, Schlechte JA. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. **Drug Alcohol Depend** 1991 Aug;28(2):121-8.
- Vescovi PP, Pedrazzoni M, Michelini M, Maninetti L, Bernardelli F, Passeri M. Chronic effects of marijuana smoking on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin levels in human males. **Drug Alcohol Depend** 1992 Apr; 30(1):59-63.
- Murphy LL, Rodriguez de Fonseca F, Steger RW. delta 9-Tetrahydrocannabinol antagonism of the anterior pituitary response to estradiol in immature female rats. **Steroids** 1991 Feb ;56(2):97-102.
- Wenger T, Croix D, Tramu G, Leonardelli J. [Marijuana and reproduction. Effects on puberty and gestation in female rats. **Experimental results Ann Endocrinol (Paris)** 1992;53(1):37-43.
- Treinen KA, Sneedden JL, Heindel JJ. Specific inhibition of FSH-stimulated cAMP accumulation by delta 9-tetrahydrocannabinol in cultured rat granulosa cells. **Toxicol Appl Pharmacol**, 1993 Jan;118(1)53-7.
- Murphy LL, Gher J, Steger RW, Bartke A. Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on copulatory behavior and neuroendocrine responses of male rats to female conspecifics. **Pharmacol Biochem Behav** 1994 Aug;48(4):41011-7.
- Rodríguez de Fonseca F, Fernández-Ruiz JJ, Murphy L, Eldridge JC, Steger RW, Bartke A. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol exposure on adrenal medullary function: evidence of an acute effect and development of tolerance in chronic treatments. **Pharmacol Biochem Behav** 1991 Nov;40(3):593-8.
- Hollister LE. Marijuana and immunity. **J Psychoactive Drugs** 1992 Apr-Jun;24(2):159-64.
- Castilla J, Barrio G, Belza MJ, de la Fuente L. Drug and alcohol consumption and sexual risk behaviour among young adults: results from a national survey. **Drug Alcohol Depend** 1999 Aug 2;56(1):47-53.
- Gurwitz D, Kloog Y. Do endogenous cannabinoids contribute to HIV-mediated immune failure?. **Mol Med Today** 1998 May;4(5):196-200.
- Masset D, Bourdon JH, Arditti-Djiane J, Jouglard J. [Impact of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites on the immune system]. **Acta Clin Belg Suppl** 1999; 1:39-43.
- Ongr di J, Specter S, Horv th A, Friedman H. [Additive effect of marijuana and retrovirus in the anergy of natural killer cells in mice]. **Orv Hetil** 1999 Jan 10;140(2):81-4.
- Ammenheuser MM, Berenson AB, Babiak AE, Singleton CR, Whorton EB Jr. Frequencies of hprt mutant lymphocytes in marijuana-smoking mothers and their newborns. **Mutat Res** 1998 Jul;403(1-2):55-64.
- Szeto HH, Wu DL, Decena JA, Cheng Y. Effects of single and repeated marijuana smoke exposure on fetal EEG. **Pharmacol Biochem Behav** 1991 Sep;40(1):97-101.
- Szeto HH, Wu DL, Cheng Y, Cheng PY, Decena JA. Maternal marijuana smoking alters respiratory timing in the fetal lamb. **Pharmacol Biochem Behav** 1992 Feb;43(4):1227-31.
- Navarro M, Rubio P, de Fonseca FR. Behavioural consequences of maternal exposure to natural cannabinoids in rats. **Psychopharmacology (Berl)** 1995 Nov;122(1):1-14.
- Rubio P, Rodríguez de Fonseca F, Martín-Calder n JL, Del Arco I, Bartolomé S, Villan a MA, et al. Maternal exposure to low doses of delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine-induced place conditioning in adult male offspring. **Pharmacol Biochem Behav** 1998 Nov;61(3): 229-38.
- Ambrosio E, Martín S, García-Lecumberri C, Crespo JA. The neurobiology of cannabinoid dependence: sex differences and potential interactions between cannabinoid and opioid systems. **Life Sci** 1999;65(6-7):687-94.
- Fried PA. The Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS): methodological issues and findings— it's easy to throw the baby out with the bath water. **Life Sci** 1995;56(23-24):2159-68.
- Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. **J Dev Behav Pediatr** 1990 Apr;11(2):49-58.

- Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1997 May-Jun;19(3):171-83.
- Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1998 May-Jun;20(3):293-306.
- Witter FR, Niebyl JR. Marijuana use in pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 1990 Jan;7(1):36-8.
- Day N, Cornelius M, Goldschmidt L, Richardson G, Robles N, Taylor P. The effects of prenatal tobacco and marijuana use on offspring growth from birth through 3 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1992 Nov-Dec;14(6):407-14.
- Kline J, Hutzler M, Levin B, Stein Z, Susser M, Warburton D. Marijuana and spontaneous abortion of known karyotype. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1991 Jul;5(3):320-2.
- Day NL, Richardson GA, Geva D, Robles N. Alcohol, marijuana, and tobacco: effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. *Alcohol Clin Exp Res* 1994 Aug;18(4):786-94.
- Chandler LS, Richardson GA, Gallagher JD, Day NL. Prenatal exposure to alcohol and marijuana: effects on motor development of preschool children. *Alcohol Clin Exp Res* 1996 May;20(3):455-61.
- Balle J, Olofsson MJ, Hilden J. [Cannabis and pregnancy]. *Ugeskr Laeger* 1999 Sep 6;161(36):5024-8.
- Williams MA, Lieberman E, Mittendorf R, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors for abruptio placentae. *Am J Epidemiol* 1991 Nov;134(9):965-72.
- Thompson JM, Wright SP, Mitchell EA, Clements MS, Becroft DM, Scragg RK. Risk factors for small for gestational age infants: a New Zealand study. New Zealand Cot Death Study Group. *N Z Med J* 1994 Mar;107(973):71-3.
- Legido A. Exposición intrauterina a drogas. *Rev Neurol* 1997 May;25(141):691-702.
- Griffith DR, Azuma SD, Chasnoff IJ. Three-year outcome of children exposed prenatally to drugs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994 Jan;33(1):20-7.
- Scher MS, Richardson GA, Robles N, Geva D, Goldschmidt L, Dahl RE, et al. Effects of prenatal substance exposure: altered maturation of visual evoked potentials. *Pediatr Neurol* 1998 Mar;18(3):236-43.
- Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L, Day NL. Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicol Teratol* 1999 Mar-Apr; 21(2):109-18.