4

CANNABIS II

INFORMES DE LA COMISIÓN CLÍNICA

pnsd

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
SECRETARÍA GENERAL DE POLÍTICA SOCIAL
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

pnsd

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

realidades

mitos

efectos

tipos

riesgos

abuso

consumo

dependencia



cannabis

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
SECRETARÍA GENERAL DE POLÍTICA SOCIAL
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

COMITÉ DE REDACCIÓN

Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el
Plan Nacional sobre Drogas:

Carmen Moya García
Carlos Álvarez Vara
Amparo Sánchez Máñez
Julio Bobes García
Begoña Brime Beteta
Magí Farré Albaladejo
Rosario Sendino Gómez
Marta Torrens Melich
Manuel Sanchís Fortea
Juan Flores Cid
Aurelio Luna Maldonado
Exuperio Díez Tejedor

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

Edita y distribuye:
© MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
CENTRO DE PUBLICACIONES
Paseo del Prado, 18. 28014 Madrid

© SECRETARÍA GENERAL DE POLÍTICA SOCIAL
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL
PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

NIPO: 351-09-054-8
ISBN: 978-84-920522-5-7
Depósito legal: M-25500-2009

Maquetación: Mercader de ideas
Imprime: INDUGRAF MADRID, S.A.

Actualización y Revisión del informe nº 1, *Cannabis* (2006)

www.pnsd.msps.es

Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas

Presidencia

Sra. D.ª Carmen Moya García.
Delegada del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas.

Miembros

Sra. D.ª Carmen Moya García
Sr. D. Carlos Álvarez Vara
Sra. D.ª Amparo Sánchez Máñez
Sr. D. Julio Bobes García
Sra. Dª. Begoña Brime Beteta
Sr. D. Magí Farré Albaladejo
Sra. D.ª Rosario Sendino Gómez
Sra. D.ª Marta Torrens Melich
Sr. D. Manuel Sanchís Fortea
Sr. D. Juan Flores Cid
Sr. D. Aurelio Luna Maldonado
Sr. D. Exuperio Díez Tejedor

Prólogo

Probablemente, uno de los mayores peligros de un problema es negarlo. Y eso es lo que sucede con los consumidores de *Cannabis* respecto a sus efectos. Hace unos años el consumo de determinadas drogas estaba asociado a la marginalidad, hoy el consumo de otras, entre ellas el *Cannabis*, forma parte del rito de la fiesta, y entre los jóvenes, que son los mayores consumidores de esta droga ilegal, la fiesta no es considerada un peligro, sino una fuente de recreo y evasión. El *Cannabis* es la droga ilegal más consumida y es aquella en la que se inician a la edad más temprana.

Los últimos años han sido testigos de una creciente concienciación sobre las implicaciones que para la salud pública tiene el consumo generalizado y a largo plazo de esta droga, y han presenciado a la vez un aumento de la demanda de tratamiento para problemas relacionados con el *Cannabis*. Si bien los datos epidemiológicos indican una situación de estabilización, incluso de descenso del consumo de *Cannabis*, los niveles de consumo permanecen todavía elevados.

En el año 2005, la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, constituyó una Comisión Clínica formada por especialistas en distintas disciplinas, entre cuyos objetivos se encontraba el de realizar un seguimiento y actualización del patrón de los consumos de drogas, analizando los efectos clínicos y toxicológicos de las mismas, evaluando las diferentes estrategias terapéuticas y formulando las recomendaciones pertinentes.

Uno de los primeros trabajos de esa Comisión fue preparar un documento que recogiese toda la información disponible sobre distintas cuestiones relacionadas con el uso del *Cannabis*. Este documento, que fue presentado en 2006, tuvo una excelente acogida. Prueba de ello han sido las tres reediciones que la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas ha tenido que encargar.

Tres años después, la Comisión Clínica ha elaborado un nuevo informe sobre el *Cannabis*. Esta nueva edición revisa y actualiza los distintos aspectos relacionados con el uso de esta sustancia e incorpora las más recientes evidencias clínicas. En él se describen de manera exhaustiva los efectos que esta droga tiene sobre quienes la consumen, los trastornos que ocasiona, el tratamiento de la dependencia, los aspectos legales y sus posibles usos terapéuticos. Las conclusiones de este informe ponen de

manifiesto los graves problemas asociados al consumo de los derivados del *Cannabis*.

Como decía al principio, la negación de un problema no ayuda en nada a su solución. Las administraciones públicas y los profesionales implicados en este campo debemos trabajar conjuntamente para que la percepción del riesgo asociado al consumo del *Cannabis* se adecue a la realidad. Estudios como éste, elaborados con rigor científico, desmienten algunos mitos respecto a esta droga y son una herramienta imprescindible para aquellos que trabajan en el ámbito de las drogodependencias.

Con estas breves líneas quiero manifestar mi agradecimiento a los miembros de la Comisión Clínica por la labor que han realizado y animarles a continuar su trabajo con el interés y la profesionalidad con que lo han hecho hasta ahora.

Trinidad Jiménez García Herrera
Ministra de Sanidad y Política Social

Indice

I Introducción 11

II Situación actual del consumo de *Cannabis* 15

2.1. Situación internacional 15

2.2. Situación nacional 22

III Conceptos generales y farmacología 31

3.1. *Cannabis*. Aspectos históricos. 31

3.2. *Cannabis*. Formas de presentación y consumo 35

3.3. Farmacodinamia. Mecanismo de acción. 37

3.4. Farmacocinética 39

3.5. Interacciones farmacológicas y con otras drogas de abuso 41

IV Manifestaciones clínicas asociadas al consumo de *Cannabis* 45

4.1. Sistema Nervioso Central (SNC) 50

4.2. Sistema Cardiovascular 56

4.3. Sistema Respiratorio 56

4.4. Efectos Oculares 57

4.5. Aparato Digestivo 57

4.6. Sistema Inmunológico 57

4.7. Sistema Endocrino y Reproductor 57

4.8. Embarazo y Lactancia 58

V ***Cannabis* y Trastornos mentales** 59

5.1. Trastorno por consumo de *Cannabis*: Abuso y Dependencia 60

5.2. Trastornos de ansiedad 63

5.3. Trastornos del estado de ánimo 63

5.4. Consumo de *Cannabis* y psicosis 64

5.5. Otros cuadros clínicos relacionados con el consumo de *Cannabis* 68

VI **Tratamiento de la dependencia de *Cannabis*** 71

6.1. Tratamientos psicológicos 72

6.2. Tratamientos farmacológicos 72

VII **Aspectos legales relacionados con el *Cannabis* y sus derivados** 75

VIII **Posibles usos terapéuticos de los cannabinoides** 79

IX **Conclusiones** 83

X **Bibliografía** 85

I. Introducción

El *Cannabis* es la droga ilegal de uso más extendida en España. El análisis de las series temporales de las dos grandes encuestas sobre uso y consumo de drogas en nuestro país (Encuesta Domiciliaria sobre Abuso de Drogas en España y Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias), que la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas realiza, pone de manifiesto que es la droga ilegal que se empieza a consumir a una edad más temprana. Sin embargo, después de muchos años de aumento continuado del consumo, se ha observado, recientemente, un descenso del mismo y un aumento de la percepción del riesgo asociado a su uso.

Los problemas derivados del consumo de *Cannabis* afectan de una u otra manera al conjunto de la sociedad. Entre las consecuencias negativas de este consumo se encuentran el fracaso escolar, el deterioro personal y social, los problemas laborales y, por supuesto, los problemas de salud.

Desde la creación del Plan Nacional sobre Drogas en 1985, la Administración General del Estado, los Planes Autonómicos de Drogas, la Administración Local y las asociaciones y organizaciones sociales han dedicado un importante esfuerzo a la prevención de las toxicomanías y a la atención a las personas con problemas de drogodependencias. La evaluación de los objetivos propuestos por la Estrategia Nacional sobre Drogas 2000-2008, revela resultados positivos. No obstante, también pone de manifiesto que algunos programas y actividades no han logrado evitar que disminuya la edad de inicio del consumo de *Cannabis*.

Desde mediados de los años noventa, se comenzaron a percibir algunas señales de cambios en los patrones y en el tipo de sustancias consumidas, que se han ido confirmando posteriormente. Del patrón de consumos marginales ligados a la heroína, se ha pasado a un patrón de uso recreativo, lúdico, de fin de semana y periodos vacacionales en el que predominan drogas como el alcohol, el *Cannabis*, la cocaína y el éxtasis. Gracias a los múltiples esfuerzos realizados desde distintos ámbitos, se ha conseguido incrementar la percepción del riesgo asociado a estos consumos. Debe añadirse, además, que se ha producido una disminución en la percepción de la accesibilidad a las drogas y, sobre todo con relación al *Cannabis*, de manera que en el año 2008 un 63,6% de los estudiantes consideraban que era fácil o muy fácil disponer de esta droga, frente al 66,8 % de los encuestados sobre este aspecto en 2006

(OED, Informe 2009). La evolución ha sido muy similar en el grupo de población de 15 a 64 años.

La Estrategia Nacional sobre Drogas 2009-2016, en consonancia con el Plan de Acción de la Unión Europea en materia de lucha contra la droga 2009-2012, pretende optimizar la coordinación de todas las instituciones y agentes implicados y enmarcarlos en el ámbito de las políticas de salud pública con el fin de lograr disminuir de forma significativa el consumo de drogas y prevenir al máximo el impacto sanitario y social de los diversos problemas y daños relacionados con los mismos.

Para poder alcanzar dichos objetivos, la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas constituyó en 2005 una Comisión Clínica cuyas principales funciones son realizar un seguimiento y actualización de la evolución del perfil del consumo de sustancias psicoactivas, analizar sus efectos clínicos y toxicológicos en el corto y medio plazo, evaluar las diferentes estrategias terapéuticas y formular las recomendaciones pertinentes.

La Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno decidió abordar, en primer lugar, la elaboración y difusión de un documento actualizado sobre *Cannabis*, con los últimos y más relevantes hallazgos científicos, dirigido a profesionales sanitarios, a todos aquellos que intervienen de una u otra forma en el campo de las adicciones (profesorado, trabajadores sociales, fuerzas y cuerpos de seguridad...), así como a los formadores de opinión (Informe de la Comisión Clínica de la DGPNSD sobre *Cannabis* 2006).

Este informe no pretende ser una revisión exhaustiva de todos los aspectos relacionados con el *Cannabis*, sino una puesta al día de los más relevantes y controvertidos en la actualidad. Para ello, realiza una actualización de la situación epidemiológica del consumo de *Cannabis* en los ámbitos internacional y español, con especial énfasis en las características del consumo entre nuestra juventud y analizando distintos factores que pueden estar interviniendo en el mismo.

Se revisa la hipótesis del consumo de *Cannabis* como factor determinante ("puerta de entrada") en el consumo de otras drogas y el papel fundamental que tiene la edad de inicio del consumo en la aparición posterior de efectos adversos. Se describen los efectos producidos por esta sustancia en los diversos sistemas y aparatos de nuestro organismo, haciéndose hincapié en los efectos cognitivos, en el rendimiento psicomotor y en su posible influencia en la conducción de vehículos.

Se resumen también las consecuencias y manifestaciones clínicas asociadas al consumo crónico de *Cannabis* y las importantes repercusiones que puede tener sobre el rendimiento escolar. Se analiza uno de los temas más controvertidos, como es la relación entre el consumo y la aparición de adicción y otros trastornos mentales, especialmente en el caso de los jóvenes. Se presentan las últimas evidencias sobre la existencia de comportamiento adictivo en relación con el *Cannabis* (trastornos por abuso y dependencia), y se citan las últimas investigaciones sobre la asociación entre su consumo y la aparición de psicosis, así como los aspectos más actuales sobre el tratamiento de la dependencia de esta sustancia.

Se revisan los aspectos legales y, por último, se describe brevemente la situación actual de los posibles usos terapéuticos de los cannabinoides.

En la consideración del fenómeno que justifica este documento, la Comisión Clínica entiende que el hecho de que se constate una correlación entre el consumo de *Cannabis* y la aparición de alteraciones bio-psico-sociales está modulada por diversos factores que pueden facilitar o propiciar la aparición de las mismas. Entre estos factores cabe destacar las diferentes modalidades, cuantías, frecuencias y escenarios en que se producen los consumos.

II. Situación actual del consumo de *Cannabis*

2.1. Situación internacional

En términos epidemiológicos, el *Cannabis* es con mucho la droga psicoactiva ilegal más consumida en todo el mundo. Según datos de Naciones Unidas, se estima que el número total de personas que consumieron *Cannabis* por lo menos una vez en 2007 varía entre 142,6 millones y 190,3 millones, lo que significa que la ha probado entre un 3,3% y un 4,4% del total de la población mundial de 15 a 64 años. Los niveles más altos de consumo siguen estando en los mercados establecidos de América del Norte y Europa occidental, aunque los estudios recientes parecen indicar que en los países desarrollados está disminuyendo el nivel de consumo, especialmente entre los jóvenes (United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2009).

En los Estados Unidos, según la Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas y Salud (SAMSHA's Office of Applied Studies (OAS), National Survey on Drug Use & Health (NSDUH) 2007), un 5,8% de las personas con 12 años o mayores afirmaban haber probado el *Cannabis* o la marihuana por lo menos en una ocasión en el último mes previo a la encuesta, lo que supone un total de 14,4 millones de personas.

En la Unión Europea, también el *Cannabis* es, con diferencia, la droga ilegal más consumida. Según el Informe Anual del Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías (OEDT, Informe anual 2008) entre el 1,7% y el 36,5% de la población adulta (de 15 a 64 años) han probado la sustancia por lo menos una vez en la vida. También entre un 0,8% y un 11,2% declara haber consumido *Cannabis* en los 12 meses anteriores a ser encuestados. Las mismas encuestas revelan que entre el 0,5% y el 8,7% de esta población ha consumido *Cannabis* en el mes previo a ser encuestados (Tabla 1).

TABLA 1: Prevalencias de consumo de *Cannabis* en los países de la Unión Europea

	Adultos (15 a 64 años)	Adultos jóvenes (15 a 34 años)
Consumo a lo largo de la vida	1,7%-36,5%	2,9%-49,5%
Consumo reciente (últimos 12 meses)	0,8%-11,2%	1,9%-20,3%
Consumo actual (últimos 30 días)	0,5%-8,7%	1,5%-15,5%

Fuente: Modificada OEDT. Información basada en la última encuesta realizada en cada país. El estudio abarca del año 2001 al año 2007. Para obtener la prevalencia media en Europa se ha calculado una media en función de la población del grupo de edad relevante en cada país. Población usada como base: 15-64 años (328 millones) y 15-34 años (134 millones)

Al igual que ocurre con otras drogas, en Europa, los adultos jóvenes son los que registran las tasas de consumo de *Cannabis* más elevadas. Entre un 2,9% y un 49,5% de los jóvenes europeos de 15 a 34 años declaran haber consumido *Cannabis* en alguna ocasión, registrándose las tasas de prevalencia más elevadas en Dinamarca (49,5%), Francia (43,6%), Reino Unido (41,4%) y España (38,6%)*. Entre el 1,9% y el 20,3% de estos adultos jóvenes refieren haber consumido esta sustancia en los 12 meses previos a la encuesta, encontrándose las cifras más elevadas en España (20,3%)*, República Checa (19,3%), Francia (16,7%) e Italia (16,5%). Las tendencias de consumo reciente de *Cannabis* (12 meses previos) en la población de 15 a 34 años son claramente crecientes en la generalidad de los países europeos a partir de los años noventa. En esta misma población, los porcentajes de consumo en el mes previo a la encuesta van desde el 1,5% al 15,5%. Las prevalencias de *consumo reciente* (12 meses previos) y *consumo actual* (30 días previos), son notablemente inferiores a la prevalencia de consumo a lo largo de la vida y esto sugiere que el consumo de *Cannabis* tiende a ser ocasional o a interrumpirse después de un tiempo.

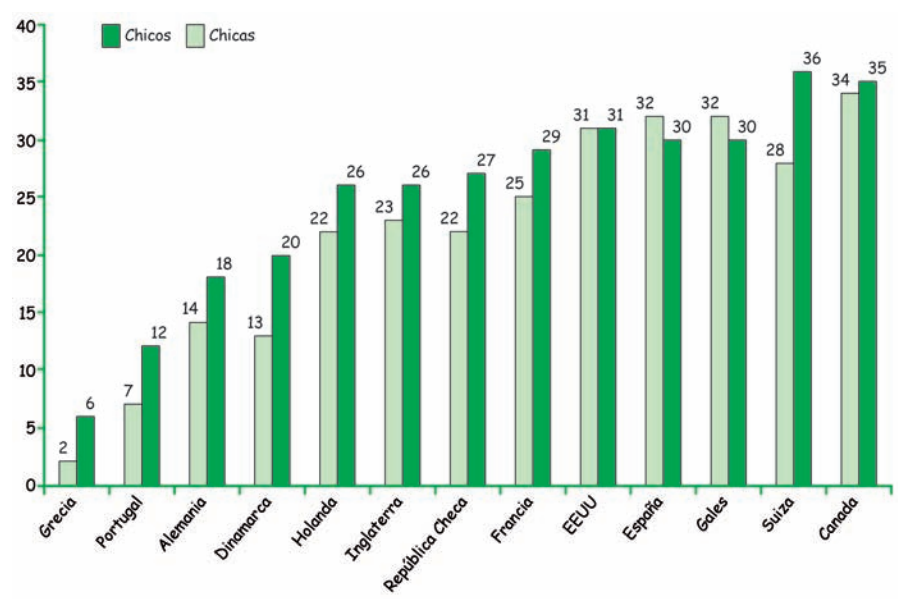
* Prevalencia correspondiente a la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) 2005. En la edición de 2007 el valor fue de 37,5%. Observatorio Español sobre Drogas.

* Prevalencia correpondiente a la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) 2005. En la edición de 2007 el valor fue de 18,8%. Observatorio Español sobre Drogas.

El consumo de *Cannabis* es notablemente más elevado en hombres que en mujeres, aunque se observan marcadas diferencias de un país a otro. Así pues, por ejemplo, la ratio entre hombres y mujeres jóvenes (entre 15 y 34 años) en el caso de los que reconocen haber consumido *Cannabis* durante el último año oscila entre 1,3:1 en Italia y 6,4:1 en Portugal. (OEDT, Informe anual 2008)..

Otro grupo interesante para el que existen datos comparables a nivel internacional es el informe Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) (WHO, HBSC forum, 2007 Final Report), realizado a los estudiantes de 15 años de 41 países y regiones de la Zona Europea de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y de Estados Unidos durante el año 2005/2006. En este sentido, los datos indican que España estaba entre los cinco países con mayor prevalencia de consumo de *Cannabis* a lo largo de la vida (Figura 1).

FIGURA 1. Prevalencia alguna vez en la vida del consumo de *Cannabis* entre escolares de 15 años registrada en las encuestas. HBSC de 2005/2006.



Fuente:: HBSC 2005/2006

Según el informe ESPAD realizado en la primavera de 2007 a estudiantes de 35 países nacidos en 2001 con una edad media de 15,8 años, el *Cannabis* es la droga ilegal más consumida. El 14% de los estudiantes habían consumido *Cannabis* alguna vez en los últimos 12 meses, y el 7% lo habían consumido alguna vez en el último mes (9% los chicos y 6% las chicas). Los países de Europa Occidental fueron los que presentaron mayor prevalencia de consumo (Figura 2). (The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD), The 2007 ESPAD Report).

FIGURA 2. Consumo alguna vez en la vida de *marihuana* y *hachís* entre estudiantes de 15 y 16 años. 2007. (Porcentajes)



Fuente: The 2007 ESPAD Report.
1) Bélgica y Alemania: Cobertura geográfica limitada.
2) Dinamarca, España y EEUU: Comparabilidada limitada.

El informe ESPAD 2007 incluyó, por primera vez y de manera opcional en 17 países, la escala "*Cannabis* Abuse Screening Test" (CAST) para medir el consumo problemático de *Cannabis*, entendiendo por tal aquel que está generando problemas al propio consumidor o a su entorno tales como problemas de salud física, psíquica, problemas sociales e incluso comportamientos de riesgo que pueden poner en peligro la vida o la salud del consumidor. Los resultados obtenidos indican que el 16% de los estudiantes habían consumido *Cannabis* alguna vez en el último año y de entre todos los estudiantes, el 2% , según los criterios de la escala CAST, presentaba riesgo de desarrollar problemas relacionados con el consumo de *Cannabis*. Como se describe en el apartado 2.2 Situación nacional, en 2006 en España ya se había realizado un estudio de características semejantes, obteniéndose resultados muy parecidos a los obtenidos en el informe ESPAD.

En cuanto a las fuentes de información a las que recurren los jóvenes europeos en materia de drogas, el Eurobarómetro (Flash Eurobarometer nº 233, 2008) señala que las principales son, por orden de prioridad, Internet, los amigos, los profesionales sanitarios, los padres, los centros o especialistas en drogas, alguien del colegio o del trabajo, y por último, con mucho menor porcentaje, la policía y los trabajadores sociales. En Portugal y Holanda más de un 75% de los jóvenes prefieren obtener la información a través de internet (Tabla 2).

TABLA 2: Fuentes de información utilizadas por los jóvenes de 15 a 24 años para obtener datos sobre drogas (Flash Eurobarometer nº 233, 2008)

País	Internet (%)	Amigos (%)	Profesional sanitario (%)	Padres/ Familia (%)	Especialistas en drogas	Conocidos en trabajo o escuela (%)	Policía (%)	Trabajador/ Educador Social	Teléfono de ayuda (%)
Media de los 27 países UE	60,6	34,9	33,6	26,6	24,7	13,7	11,4	9,5	9,4
Bélgica	64,6	33,1	21,4	20,4	11,9	13,3	5,1	4,6	3,8
Dinamarca	72,9	42,6	26,7	22,5	18,1	12,1	7,4	8,9	6,4
Alemania	67,1	37,5	34,1	24,3	34,4	12,2	17,4	11,3	13,4
Grecia	43,1	26,4	34,3	36,4	38,4	11,5	14,4	13,8	12,4
España	52,4	32,6	27,2	27,9	37,3	9,6	4,6	13,9	6,7
Francia	51,8	28,1	55,1	26,2	30,4	10,3	8,6	6,6	8,4
Irlanda	53,2	58	40,5	40,9	15,1	22,3	12,1	12,2	10,4
Italia	58,8	23,4	18	18,8	12	10,2	3,3	3,4	1,2
Luxemburgo	58,5	42,9	33,3	24,6	34,7	18	17,2	14,1	8,3
Holanda	75,3	37,1	11,7	28,3	11	15,4	0,8	3,3	1,6
Portugal	75,6	40,2	32,4	33,6	25	17,9	7,1	7,5	13,7
Finlandia	70,8	25,9	33,6	15,3	15,9	13,8	18,6	14,9	7,4
Reino Unido	59,5	53,8	51	40,8	17,4	18,5	10,1	13,1	17,9

Fuente: Eurobarometer 233.

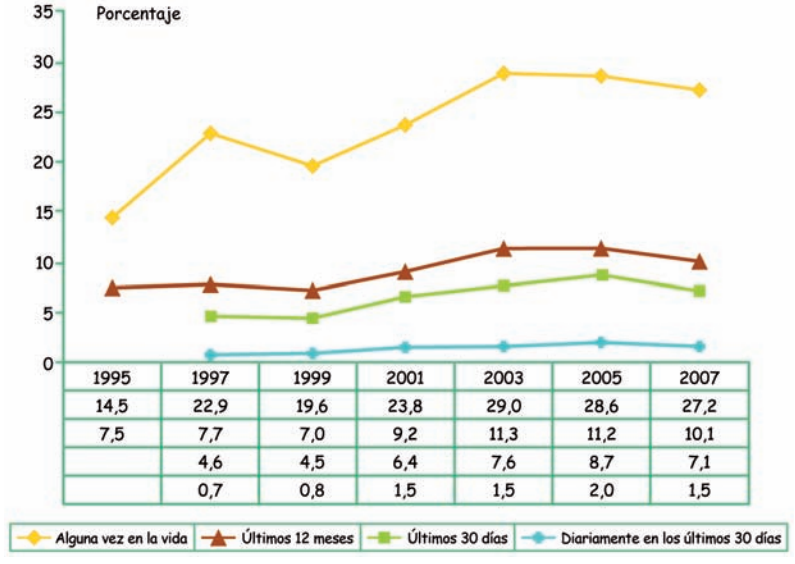
Este hecho ha llevado a algunos investigadores a estudiar este fenómeno, y se han empezado a publicar estudios que han analizado las webs más populares de internet en materia de drogas, observándose que hay una cantidad importante de información, que puede no ser adecuada (Wax 2002; Halpern y Pope 2001; Bogenschutz 2000; Boyer y Woolf 2000). En este contexto, se desarrolló el proyecto *Psychonaut 2002*, financiado por la Unión Europea, con el objetivo de analizar la información sobre las distintas drogas de abuso disponible en Internet. Dicho proyecto reveló que, de todas las páginas web analizadas (1633), tan sólo el 19% eran de carácter educativo, gubernamental o de investigación. Respecto a su posición frente al consumo de drogas el 42% se mostró en contra de su uso y en el 10% de las mismas se ofrecía la posibilidad de comprar drogas ilícitas (Schifano et al., 2006,The Psychonaut 2002 Project, Final Report, 2005).

Estos resultados, junto con los obtenidos en otros estudios (Khazaal et al., 2008; Falck et al., 2004; Halpern y Pope 2001), sugieren que el papel de la Red como proveedor de información debe ser tenido en cuenta a la hora de desarrollar nuevas estrategias de prevención de consumo de *Cannabis*.

2.2. Situación nacional

En España, el *Cannabis* es también la droga ilegal más extendida y la que se consume a una edad más temprana. La prevalencia de consumo de *Cannabis* aumentó considerablemente hasta el año 2003, pero a partir de entonces se ha producido una inversión de esta tendencia ascendente, tanto en lo que se refiere a la experimentación (alguna vez en la vida), como al consumo reciente (alguna vez en el último año), actual (último mes) o diario (Figura 3).

FIGURA 3. Prevalencia de consumo de *Cannabis* entre la población de 15 a 64 años. España, 1995-2007.



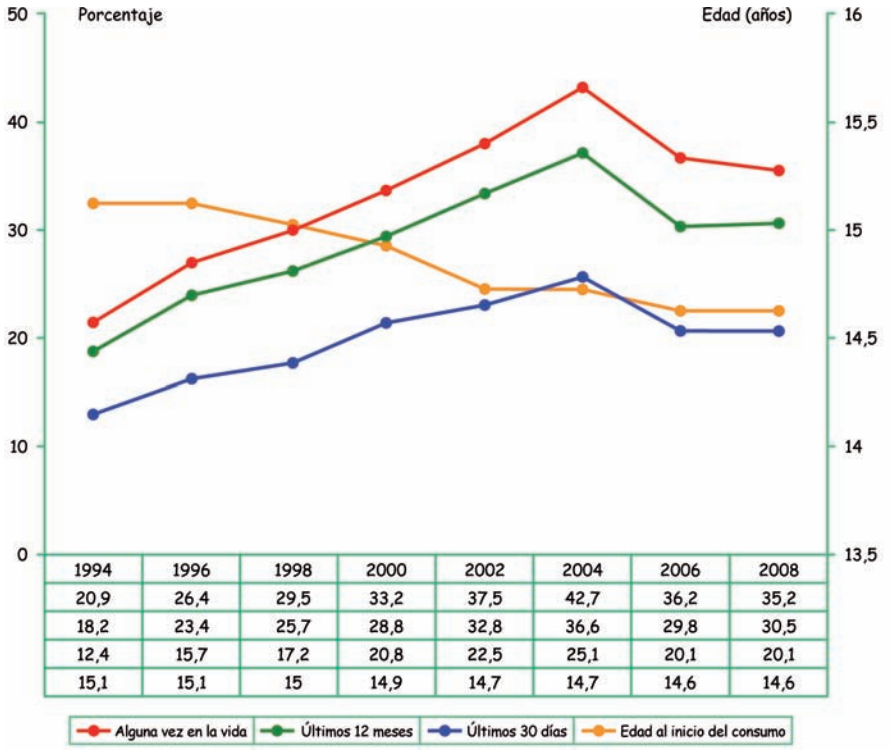
	1995	1997	1999	2001	2003	2005	2007
Alguna vez en la vida	14,5	22,9	19,6	23,8	29,0	28,6	27,2
Últimos 12 meses	7,5	7,7	7,0	9,2	11,3	11,2	10,1
Últimos 30 días		4,6	4,5	6,4	7,6	8,7	7,1
Diariamente en los últimos 30 días		0,7	0,8	1,5	1,5	2,0	1,5

Fuente: DGPNSD. Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) 1995-2007.

Según los datos del último informe del Observatorio Español sobre Drogas (OED), en España, en 2007 el 27,2% de la población de 15 a 64 años había probado *Cannabis* alguna vez en la vida, un 10,1% lo hizo en el último año, un 7,1% en el último mes y un 1,5% a diario durante este último periodo. El consumo está bastante más extendido entre los hombres (13,6% lo había consumido el último año) que entre las mujeres (6,5%).

Al igual que ocurre en Europa, en nuestro país las prevalencias de consumo de *Cannabis* más elevadas se registran entre los jóvenes. En el año 2004, el 42,7% de los estudiantes de 14 a 18 años había consumido *Cannabis* alguna vez en la vida. En 2006 se observó un descenso del consumo que se mantiene en 2008, después de muchos años de aumento continuado. Este descenso, con respecto a 2004 se ha visto reflejado tanto en la proporción de los que lo han consumido alguna vez en la vida, que ha pasado de 42,7% a 35,2% en 2008, como en la de los que lo consumen actualmente (de 25,1 % a 20,1%), y se ha producido en todos los grupos de edades y tanto en hombres como en mujeres (Figura 4) (OED, Informe 2009).

FIGURA 4: Prevalencia de consumo de *Cannabis* y edad de inicio del consumo en estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14-18 años. España, 1994-2008



Fuente: DGPNSD. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 1994-2008.

La edad media de inicio en el consumo en los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14 a 18 años se sitúa en 14,6 años, siendo similar en ambos sexos y no mostrando variaciones significativas con respecto a años anteriores.

Con el fin de evaluar la prevalencia del consumo problemático de *Cannabis* o de alto riesgo en los jóvenes españoles, se utilizó una submuestra de la Encuesta Estatal sobre uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) del año 2006 en la que se introdujo un módulo complementario de preguntas en las que se incluyeron tres escalas de consumo problemático de *Cannabis*: *Cannabis* Abuse Screening Test (CAST), Severity of Dependence Scale (SDS) y los criterios de abuso del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) de la American Psychiatric Association (APA). En el resultado obtenido se observó que la mayoría de los escolares no tenían problemas significativos en relación con el consumo de *Cannabis*; sin embargo, aproximadamente un 1% podría realizar abuso de *Cannabis* y hasta un 4 % de la muestra podría ser dependiente, según los criterios DSM-IV. De las tres escalas de medida utilizadas, fue la escala CAST que permitió obtener resultados más consistentes desde el punto de vista psicométrico (Kemplova D et al., 2009). Con arreglo a esta escala, un 2,2 % del total de estudiantes participantes en el estudio fue incluido en la categoría de "alto riesgo de abuso del *Cannabis*", lo que significa un consumo problemático del mismo, siendo idéntico el dato al obtenido por el Informe ESPAD 2007 (The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD), The 2007 ESPAD Report) (ver 2.1 Situación internacional).

La utilización de estas escalas permite monitorizar los cambios a lo largo del tiempo tanto de la prevalencia como de las características de los consumidores problemáticos y puede contribuir a orientar, diseñar y evaluar intervenciones en salud pública dirigidas a este grupo de consumidores (Kemplova D et al., 2009).

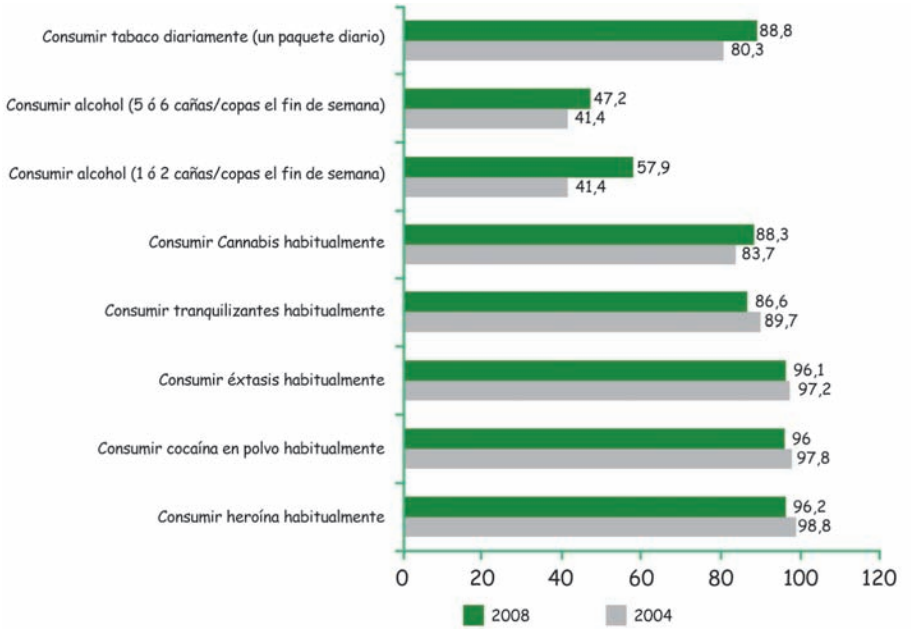
TABLA 3. Características generales del consumo de *Cannabis* entre la población escolar de 14-18 años (porcentajes), según sexo. España 1994-2008

	1994		1996		1998		2000		2002		2004		2006		2008	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Número de encuestados	10.415	10.374	8.867	9.668	8.224	9.341	10.147	9.777	12.964	13.946	12.864	13.076	12.598	13.856	14.951	15.232
Prevalencia de consumo de *Cannabis* alguna vez en la vida	23,8	18,0	28,8	24,2	31,6	27,6	36,2	30,1	46,6	34,6	45,3	40,2	38,0	34,6	37,8	32,8
Edad media al inicio del consumo de *Cannabis* (años)	15,1	15,2	15,1	15,2	14,9	15,1	14,8	15,0	14,6	14,8	14,6	14,8	14,5	14,6	14,6	14,7
Prevalencia de consumo de *Cannabis* en últimos 12 meses	21,2	15,2	25,9	21,1	28,2	23,5	32,2	25,2	36,2	29,8	39,4	33,7	31,6	28,2	33,5	27,5
Frecuencia de consumo de *Cannabis* en últimos 30 días	15,1	9,8	18,4	13,2	20,3	14,5	24,5	16,9	25,8	19,6	28,3	22,0	22,3	18,0	23,0	17,2
Nunca	84,9	90,2	81,6	86,8	79,7	85,5	75,5	83,1	74,2	80,4	71,7	78,0	77,7	82,0	74,7	82,5
1 a 2 días	6,9	5,1	7,3	7,2	8,4	7,4	8,6	8,8	8,6	9,1	9,4	9,8	7,4	7,4	7,9	7,1
3 a 5 días	3,0	2,1	4,1	2,7	3,8	3,0	4,7	3,5	4,8	3,8	4,4	4,5	5,3	4,8	5,0	4,6
6 a 9 días	2,1	1,4	2,9	1,3	3,2	1,9	3,1	1,9	3,9	2,8	3,5	2,6	2,5	1,8	2,6	1,8
10 a 19 días	1,5	0,6	2,0	1,0	2,1	1,3	3,5	1,3	3,0	1,8	3,5	2,3	2,9	1,8	3,6	2,0
20 a 29 días	0,6	2,2	2,2	0,9	2,8	1,0	4,7	1,4	5,5	2,1	7,4	2,8	4,2	2,2	4,5	1,9

Nota: Los porcentajes están calculados sobre el número de casos con información.
Fuente: DGPNSD. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES), 1994-2008.

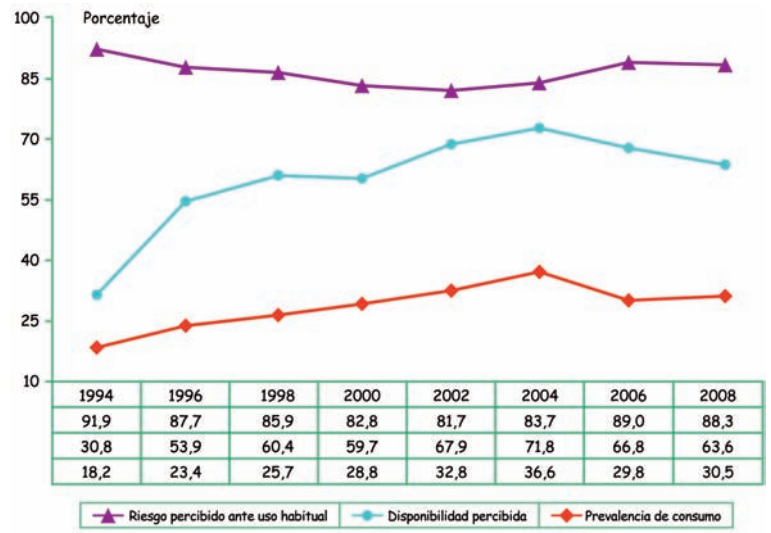
El riesgo percibido ante distintas conductas de consumo de drogas puede ser un factor explicativo de la extensión o reducción de las mismas. Los españoles asocian un menor riesgo a fumar *Cannabis* habitualmente que a otras sustancias ilegales con igual patrón de consumo (Figura 5).

FIGURA 5: Riesgo percibido (%) ante diversas conductas de consumo de drogas. España 2004-2008.



Según los datos de la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) del año 2008, los estudiantes consideran que la droga ilegal más accesible (disponibilidad/accesibilidad percibida) es el *Cannabis*. De hecho, la mayoría (63,6%) refiere que les sería fácil o muy fácil conseguirlo, observándose un descenso continuado de dicha disponibilidad desde el año 2004 (Figura 6).

FIGURA 6. Evolución de la prevalencia de consumo de *Cannabis* en los últimos 12 meses, riesgo percibido ante el consumo habitual de *Cannabis* y disponibilidad de *Cannabis* percibida entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14 y 18 años. (porcentaje). España 1994-2008.



	1994	1996	1998	2000	2002	2004	2006	2008
Riesgo percibido ante uso habitual	91,9	87,7	85,9	82,8	81,7	83,7	89,0	88,3
Disponibilidad percibida	30,8	53,9	60,4	59,7	67,9	71,8	66,8	63,6
Prevalencia de consumo	18,2	23,4	25,7	28,8	32,8	36,6	29,8	30,5

Riesgo percibido: Proporción de encuestados que piensa que el consumo habitual puede producir muchos o bastantes problemas.
Disponibilidad percibida: Proporción de encuestados que piensa que sería fácil o muy fácil conseguir cannabis si quisiera.
Fuente: DGPNSD. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES), 1994-2008.

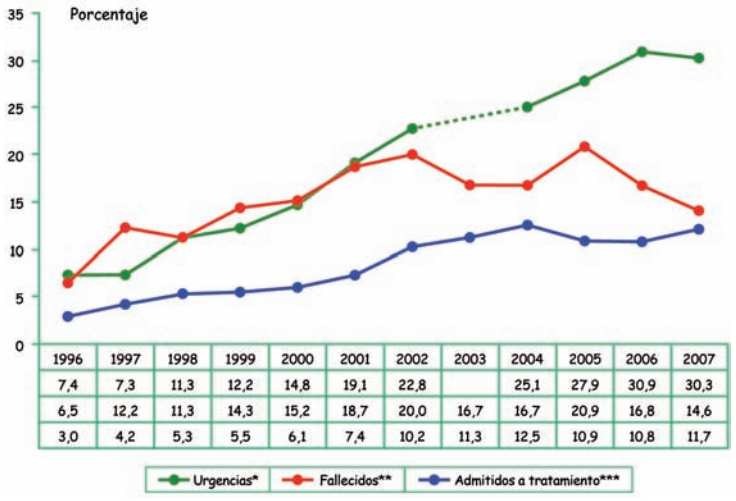
Los consumidores de *Cannabis* toman también con frecuencia otras drogas; Este hecho se denomina policonsumo. Entre la población escolar de 14 a 18 años y refiriéndonos a los últimos 12 meses, un 98,8% de los consumidores de *Cannabis* también lo eran de alcohol, un 79,7% de tabaco, un 11,3% de cocaína, un 7,7% de anfetaminas, un 5,8% de éxtasis, un 8,2% de alucinógenos y un 15,6% de tranquilizantes (OED, Informe 2009).

El 11,7% de las admisiones a tratamiento por abuso o dependencia de drogas ilegales en el año 2007, se debieron a consumo de *Cannabis*, lo que sitúa a esta sustancia en tercer lugar tras la cocaína (45,6%) y la heroína (39,3%). Entre 1996 y 2007 las primeras admisiones a tratamiento por *Cannabis* se han multiplicado por tres pasando de 1.300 a 4.619 y en

el grupo de menores de 18 años, del total de admisiones a tratamiento en el año 2008, un 78,4% tenían al *Cannabis* como droga principal de abuso.

También ha aumentado la proporción de urgencias hospitalarias por reacción aguda a sustancias psicoactivas en las que se menciona el *Cannabis*, que ha pasado de un 7,4% en 1996 a un 30,3% en 2007. No se registraron casos mortales en este periodo con presencia exclusiva de *Cannabis*, aunque en un 14,6 % de los fallecidos por reacción adversa a drogas en el año 2007 se detectó esta droga junto a otras (Figura 7).

FIGURA 7. Evolución de la proporción de admisiones a tratamiento, urgencias hospitalarias y mortalidad en relación con el uso de *Cannabis* en España, 1996-2006.



	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Urgencias*	7,4	7,3	11,3	12,2	14,8	19,1	22,8		25,1	27,9	30,9	30,3
Fallecidos**	6,5	12,2	11,3	14,3	15,2	18,7	20,0	16,7	16,7	20,9	16,8	14,6
Admitidos a tratamiento***	3,0	4,2	5,3	5,5	6,1	7,4	10,2	11,3	12,5	10,9	10,8	11,7

(*) Episodios de urgencias relacionados con drogas en los que se menciona *Cannabis*.
(**) Admitidos a tratamiento por abuso o dependencia de *Cannabis*.
(***) Episodios de urgencias en los que se menciona Cannabis.
FUENTE: DGPNSD. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Indicador Tratamiento, Urgencias y Mortalidad.

III. Conceptos generales y farmacología

3.1. *Cannabis*. Aspectos históricos.

Cannabis es una palabra de origen indoeuropeo, que nos llega a través del latín vulgar y que se traduce en castellano por cáñamo. Es un arbusto verde de hojas perennes, lobuladas, serradas y llamativas sin apenas exigencias del suelo para su cultivo, y que desde hace miles de años se ha usado por su contenido en fibras vegetales susceptibles de ser hiladas y trabajadas para su uso en cordelería, cestería, elaboración de tejidos, pasta de papel, relleno de tapizados, carrocerías de coches, molduras, mechas de encendido, etc.



La planta es dioica, y, por tanto, con ejemplares machos y hembras. Éstas florecen con mayor fuerza, en forma de cogollos (inflorescencia tipo cima) con una polinización rica en aceites esenciales y resinosos. La planta puede alcanzar los seis metros de altura y, aunque se da en condiciones de silvestre o salvaje, generalmente sin alcanzar más de un metro o dos, ha sido más abundante su cultivo seleccionado en altura para usos concretos industriales. Esto es lo que quiere decir *"Cannabis sativa"*: (cultivada en oposición a silvestre). Su recolección conllevaba la posibilidad de aparición de lesiones específicas en zonas expuestas al roce con las hojas. En nuestro país la bazagosis o cannabiosis, afección broncopulmonar secundaria a la aspiración de las fibras de cáñamo, se consideraba una enfermedad profesional clasificada com tal en el Sistema Nacional de Salud.

En los últimos doscientos años de taxonomía botánica iniciada por Carlos Linneo, el término define una especie del reino vegetal, del orden de los rosales o urticales, familia cannabáceas, que comprende, fundamentalmente, tres sub-especies: C*annabis sativa sativa*, *Cannabis sativa indica* y *Cannabis sativa ruderalis*. Se hibridan entre sí con facilidad, tanto de forma espontánea en la naturaleza como por acción selectiva del hombre para lograr plantas más acordes con los usos a los que se destina el cultivo. De este modo hoy se distinguen genéticamente cerca de 50 variedades de cultivos.

El desarrollo histórico de los últimos cien años ha hecho que el término "cáñamo" se utilice para referirse a la subespecie de *Cannabis sativa* residualmente cultivada para alpargatería, pasta de papel, cordelería y molduras. El resto constituiría lo que se conoce como *"Cannabis"* y su importancia, se debe al contenido en aceites terpénicos, de los que el más conocido y famoso es el delta–9-tetrahidrocannabinol, (THC), la sustancia ilegal, susceptible de abuso y dependencia, de mayor consumo en el mundo. Su importancia ha crecido exponencialmente desde 1930, pero, desde los años noventa del pasado siglo, su consumo parece haberse estabilizado en la mayor parte del mundo desarrollado, que comunica estadísticas fiables y permite el análisis de las tendencias de consumo. No obstante, su cultivo y consumo sigue creciendo en algunos países, como los del África subsahariana, donde hace un siglo ni existía, ni se transportaba, ni se usaba.

Las características del terreno y del clima condicionan mucho el tiempo de maduración de la planta y las posibilidades de recolección, y por tanto, la riqueza del contenido en THC, que alcanza la máxima concentración en los "cogollos" florales de las plantas femeninas de las variedades "indica". Con ellas se elaboran los "hachís" (chocolate, costo, china, kiffi, mierda, shit) y los extractos alcohólicos de aceites esenciales. Con el resto de las partes aéreas más o menos trituradas, seleccionadas o parcialmente procesadas, se obtienen la grifa, la mariguana, marijuana (marihuana), grass, María, Marie-Jeanne, banga o ganja.

Los frutos (cañamones) apenas tienen contenido de cannabinoles, son un producto rico en proteínas vegetales y aceites OMEGA 3, y suelen ser incluidos en los procesos de elaboración de marihuana para aumentar su volumen. Aún son, no obstante, usados para alimentación de aves en cautividad y, en ocasiones, es un buen recurso para las necesidades humanas en situación de emergencia.

El uso no alimentario ni terapéutico es el más extendido. Lo que se busca es un estado de intoxicación, y su consumo por el ser humano, afecta a muchos órganos y sistemas, especialmente al Sistema Nervioso Central. Actualmente el consumo más frecuente es fumado, liado como un cigarro, la mezcla calentada de resinas de cáñamo con tabaco rubio, que es lo que se da en llamar "porro", y en tiempos " petardo", generalmente sin filtro. Le sigue el fumar, sin mezclar con tabaco casi nunca, la mezcla seca y triturada, más o menos seleccionada, de partes aéreas de la planta, sobre todo las hojas. Ha ido cayendo en desuso el fumar resina directamente en pipas hechas de arcilla, pero aún se mantiene este uso en el norte de África. La última forma de consumo que parece estar en incremento, es como ingrediente sazonador de diversos platos cocinados. Son muy comunes los dulces y pastas condimentadas así, pero también se elaboran ensaladas, carnes y pescados, con un toque de cáñamo. Existen en el subcontinente Indostánico cervezas de uso tradicional, con contenido alcohólico moderado, que se elaboran añadiendo cáñamo completo a las maltas, con claros efectos alteradores de las funciones cerebrales. Las variantes de imitación, con consumo autorizado en Europa, no contienen cannabinoles tóxicos, sino cáñamo selectivamente obtenido sin sustancias prohibidas,

La planta, originaria de las regiones próximas al subcontinente indostánico, se expandió discretamente hacia el Asia Central, la actual China y la Persia ancestral, hace no menos de 6000 años. Existen tumbas mogoles de más de 4000 años de antigüedad donde se han encontrado semillas de cáñamo, en regiones donde el papel, las ropas, cestería o cordelería, nunca fueron de cáñamo. Su uso fue medicamentoso, o mágico, muy probablemente. La verdadera extensión en su consumo, comienza con la islamización progresiva de Asia y norte de África, desde los años de 1200 de la Era Común. El *Cannabis* llega a los países del occidente convencional europeo, fundamentalmente a través de la gente de mar.

La prohibición musulmana de las bebidas alcohólicas favoreció indirectamente, en alguna forma, el consumo muy controlado del *Cannabis*, no citado por el Corán como prohibido. Se le atribuyeron propiedades medicinales y curativas que, sin embargo, no fueron de uso generalizado. Existen citas preciosas y poéticas en los textos persas del Gulistan ("El jardín de las Rosas", de Saadi) y "Las Mil noches y una Noche" recopiladas por Haarum-al-Rashid. Existen relatos legendarios, difícilmente verificables, de su uso como primer arma de guerra psicológica, por parte de Saladino en la lucha contra los Cruzados Cristianos. Se desconoce si pasó a América de manos de los descubridores o con motivo de la

venta de esclavos más tardíamente. De forma anecdótica, el papel usado en el documento original de la Constitución de los Estados Unidos de Norteamérica es de pasta de papel procedente de cáñamo. Algún siglo más tarde, ya existen datos históricos de su uso como pago en especie para los obreros que construyeron el Canal de Suez, y de la insurrección desencadenada tras su supresión por los contratistas, que atribuyeron la lentitud de los trabajos al abuso de *Cannabis*.

En el caso específico de España, la importante relación con el Islam desde el año 711, en terreno peninsular e insular, en plazas de soberanía (Argel, Orán, Tabarca), Territorios Coloniales, el Protectorado de Marruecos hasta 1956, y la existencia de ciudades españolas en África del Norte (Ceuta y Melilla), nos ha deparado una gran familiaridad con los usos y costumbres del Cannabis, incluidos los consumos, estilo bereber norte africano tradicional. Hemos adaptado o adoptado muchas palabras vinculadas, en su uso y significado originales, a los efectos del consumo de *Cannabis*: cabreo, bacile, muermo, choteo, cachondeo, enrollarse, etc.

Desde hace aproximadamente veinte años, los datos epidemiológicos han causado una mayor alarma social y sanitaria, por el incremento espectacular del consumo en la población joven, la ausencia de percepción del riesgo asociado a su uso y la generalización de la idea de que nos encontramos con un producto fácilmente accesible en nuestro país.

Por su contenido en sustancias tóxicas contenidas en los productos derivados del *"Cannabis"*, en especial el THC, están clasificados como prohibidos por las Convenciones Mundiales de 1961, 1971 y 1998. Son susceptibles de abuso, pueden causar dependencia y provocar o inducir enfermedades mentales graves. Su peligrosidad depende de la concentración relativa de los contenidos tóxicos activos, la frecuencia del uso, su intensidad y el contexto en que se use, la edad del usuario, su estado de salud previo y el consumo de otras sustancias de forma simultánea.

Se debe destacar que de todas las sustancias clasificadas como de tráfico ilícito por la Organización de Naciones Unidas (ONU), los debates relacionados con el *Cannabis* siguen siendo los más polémicos. En muchos países consumidores, incluidos los EEUU, existen grupos muy activos que trabajan por la legitimación y legalización del consumo de *Cannabis* en igualdad de condiciones que el alcohol o el tabaco. Estos grupos han logrado, cada vez en más países, la despenalización del consumo propio y privado, cuando no también el cultivo para consumo propio. Las situaciones administrativas y de criminalización con respecto al *Cannabis* son

enormemente diferentes en cada país, y, a veces, dan lugar a paradojas de difícil lectura y comprensión, como el hecho de que se puedan vender hasta 5 gramos de *Cannabis* para uso propio a cualquier comprador en un Koffie-Shop (Coffee shop) de Holanda, cuando el tráfico del producto está muy gravemente penalizado en este país.

Los movimientos antiprohibicionistas en toda Europa siguen desarrollándose, y mantienen publicaciones periódicas de venta pública con tirada no despreciable y alta fidelidad en el cliente. La información que se ofrece en la Web de Internet es muy extensa y en su mayor parte liberacionista o propagadora de los consumos considerando que es prácticamente inocuo, y que si se dan casos de enfermedad, el *Cannabis* no tiene relación causal ni facilitadora con ella. Y son las páginas más consultadas por los jóvenes. Y son las más leídas por nuestros jóvenes y las que ostentan mayor rango de fiabilidad para ellos.

En el caso de España, aunque se detalla en el capítulo 7, se debe insistir en que nunca se ha penalizado la tenencia de *Cannabis* para el consumo propio, ni su consumo en privado. Ninguna ley española lo había considerado delictivo, aunque sí puede constituir una falta administrativa.

3.2. *Cannabis*. Formas de presentación y consumo.

Cannabis sativa es una planta que contiene más de 400 componentes químicos, de las cuales se conocen al menos 60 cannabinoides que son únicos de esta especie. Los tres cannabinoides más importantes, por sus efectos psicoactivos, son el THC, el cannabidiol (CBD) y el cannabinol. Mientras que el THC es el responsable de la mayoría de los efectos, el cannabinol es diez veces menos activo que el THC, además, el cannabidiol, tiene un perfil distinto, ya que presenta actividad ansiolítica y sedante (Fusar-Poli et al., 2009).



El contenido de cannabinoides depende de varios factores como la parte de la planta, la variedad o genotipo de que se trate y el momento en que es recolectada. La mayor concentración de cannabinoides se encuentra en los brotes florecientes de la planta femenina o sumidades florales (cogollos) y en las hojas, mientras que las concentraciones son bajas en tallo, raíces y semillas.

El *Cannabis* se presenta para su consumo en forma de hachís, que es un exudado resinoso de la planta, mariguana o maría, que consiste en un triturado seco de flores, hojas y pequeños tallos de la propia planta, en forma de polen, que es un triturado seco de flores muy fino con aspecto de polvo amarillento y en forma de aceite.

Se consume habitualmente fumada en forma de cigarrillos, mezclada con tabaco (habitualmente el hachís) o directamente sin tabaco (marihuana), colocada en pipas de diferentes formas y tamaños y más recientemente mediante vaporizadores. También puede utilizarse el aceite por vía oral.



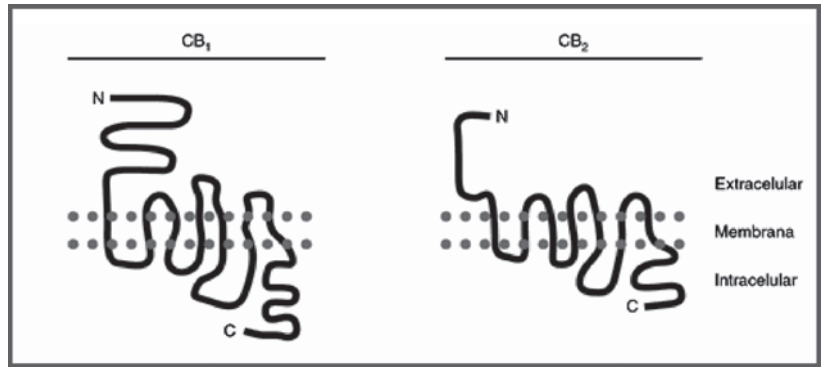
La marihuana contiene habitualmente entre un 1% y un 5% de THC, el hachís entre un 15-50% y el aceite entre un 25-50%. Asumiendo que un cigarrillo de marihuana pesa 0,8 g el contenido de THC estaría comprendido entre 8 y 120 mg (Ashton 2001). En comparación, el *Cannabis* utilizado para producir fibra textil tiene una riqueza de THC inferior al 0,3%.

La potencia del *Cannabis* ha ido aumentando progresivamente en los últimos años. A ello han contribuido las técnicas de cultivo y la selección genética de las variantes más psicoactivas, que han permitido que se puedan encontrar variedades que contienen hasta un 20% o más de THC. Aún así, la potencia media del *Cannabis* en Europa en los últimos años se ha mantenido estable (OEDT Informe Anual 2008).

3.3. Farmacodinamia. Mecanismo de acción

El THC y los demás cannabinoides se unen a unos receptores llamados cannabinoides (CB1 y CB2) (Figura 7). Estos receptores se localizan en la membrana de algunas células y están acoplados a la proteína G como sistema de transducción.

El receptor CB1 se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y en menor densidad en el sistema nervioso periférico, mientras que el receptor CB2, de localización fundamentalmente periférica, se distribuye principalmente en las células del sistema inmunológico.

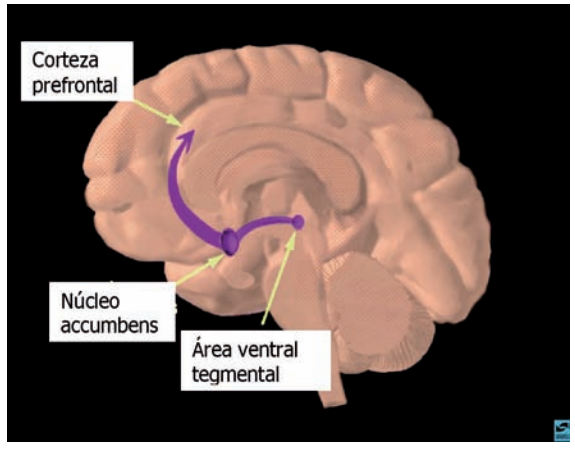


Existen compuestos endógenos que se unen a estos receptores y que se denominan endocannabinoides. Los endocannabinoides se forman a demanda a partir de los fosfolípidos de membrana y su precursor es el ácido araquidónico. Se sintetizan y liberan en las neuronas postsinápticas y se unen a receptores presinápticos, es lo que se denomina neurotransmisión retrógrada, de esta forma modulan la excitabilidad neuronal.

Estos compuestos pueden modular la transmisión sináptica de los neurotransmisores glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA) así como actuar sobre la neurotransmisión postsináptica dopaminérgica. Aunque no está del todo aclarado, el sistema endocannabinoide podría estar implicado en diferentes funciones fisiológicas entre las que destacan el aprendizaje, la memoria, las emociones, el refuerzo, la ingesta de comida, la neuroprotección, el dolor y la conducta motora, entre otras (Pertwee 2004; Howlett et al., 2004).

El THC actúa sobre el sistema cerebral de recompensa (circuito mesocorticolímbico) que incluye, entre otras, el área ventral tegmental, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal. El THC, como la mayoría de drogas de abuso, aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Figura 8). (Bossong et al., 2009)

Figura 8. Sistema cerebral de recompensa donde actúan el THC y las otras drogas de abuso produciendo liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Se muestran en punteado rojo las áreas cerebrales donde se encuentran los receptores cannabinoides.



Fuente: Modificado de NIDA

3.4. Farmacocinética

Absorción

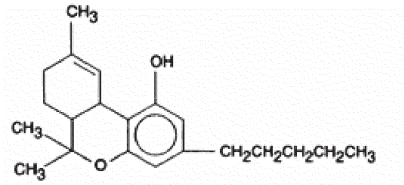
La cantidad de THC que se absorbe y la velocidad de la absorción depende de la vía de administración. El *Cannabis* habitualmente se fuma (vía intrapulmonar), ya que ésta es la vía de consumo más eficiente. Del total de THC contenido en un cigarrillo, entre un 10-25% llega a la sangre. La cantidad final de THC absorbido en el organismo depende de la profundidad y número de caladas y de la potencia de los cigarrillos. El THC se detecta en sangre inmediatamente después de la primera calada (1-2 minutos) y las concentraciones máximas se alcanzan entre los 3 y 10 minutos. Los efectos se inician entre segundos y minutos tras haber consumido la sustancia y persisten hasta 2 y 3 horas.

Cuando el *Cannabis* se administra por vía oral (aceites, pasteles, infusiones) la absorción es lenta y errática. Su biodisponibilidad puede variar entre un 5 y un 10 % debido a que es destruido parcialmente por el jugo gástrico y a que es sometido a intensa metabolización hepática de primer paso. La concentración máxima de THC en plasma aparece a las 2-4 horas y el inicio de los efectos se da entre media hora y 2 horas postadministración, pudiendo durar los mismos unas 6 horas. La presencia de comida puede retrasar la absorción de THC. Se ha estimado que para obtener la misma intensidad de efectos se requieren dosis unas tres o más veces superiores a las usadas por vía pulmonar.

En estudios clínicos de investigación se han utilizado formulaciones intravenosas de THC. Así que a partir de éstas se ha podido calcular la biodisponibilidad comparativa del resto de formulaciones (fumadas, orales u otras). Por vía intravenosa toda la dosis administrada llega a la sangre y por ello se calcula que es entre 5 a 10 veces más potente que la vía intrapulmonar u oral. (Grotenhermen 2003; Huestis 2005; Huestis 2007).

La administración de THC rectal o transdérmica mediante parches puede ser una vía adecuada en algunos casos ya que se evita en parte el fenómeno de primer paso hepático. Ello podría ser de utilidad en la terapéutica de las náuseas y vómitos secundarios al tratamiento citostático, pero hasta el momento no existen preparados comerciales administrados por vía rectal o transdérmica ni ensayos clínicos controlados que confirmen su eficacia mediante esta vía de administración (Grotenhermen, 2003).

El THC se absorbe en la mucosa oral y sublingual. Existe un preparado farmacéutico en forma de spray para uso en la mucosa oral que se encuentra autorizado en algunos países para paliar el dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple o el dolor moderado o severo persistente en pacientes con cáncer avanzado y que no responden a la máxima dosis tolerada de opioides (Ver posibles usos terapéuticos de los cannabinoides, capítulo 10).



THC

Distribución

Tras la entrada del THC en el organismo los niveles plasmáticos disminuyen rápidamente, apreciándose un fenómeno de redistribución multicompartimental. El THC circula unido en elevada proporción a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente lipoproteínas (95-99 %) y pobremente a la albúmina. Esta elevada unión proteica explicaría el por qué sólo una pequeña proporción de THC pasa al sistema nervioso central atravesando la barrera hematoencefálica (BHE). Los cannabinoides son muy liposolubles y por ello se unen a la grasa corporal, lo que provoca una prolongación de sus efectos y su acumulación en el organismo. Otros depósitos de cierta relevancia son el pulmón y el hígado. Al igual que la mayoría de fármacos liposolubles, el THC atraviesa la barrera placentaria y también se acumula en la leche materna (hasta 8 veces más que en el plasma).

Metabolismo

El tetrahidrocannabinol se metaboliza principalmente en el hígado por el sistema microsomal del citocromo P 450 (CYP2C), aunque también puede metabolizarse en otros lugares como el SNC y la mucosa del intestino delgado. Se han identificado alrededor de 100 metabolitos del THC de entre los cuales, los dos más relevantes son el 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH), que es el más abundante pero inactivo, y el 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), que presenta una actividad farmacológica semejante a la de su precursor; este metabolito circula unido en elevada proporción a la albúmina de la sangre y podría ser el principio activo responsable de la mayoría de efectos en los consumidores crónicos (Goullé et al., 2008). Los otros cannabinoides de interés como el delta-8 THC, el cannabinol y el cannabidiol también sufren transformaciones metabólicas similares, siendo su primer paso el de la transformación en derivados hidroxilados.

Eliminación

La semivida de eliminación del THC, es decir el tiempo que tarda en reducirse a la mitad su concentración en la sangre, es de 25-36 horas. Un 80% se elimina a través de las heces y un 20% en la orina como THC-COOH y otros metabolitos. Las pruebas para determinar el consumo de THC se basan en la detección de su metabolito (THC-COOH). Tras el consumo de un cigarrillo puede detectarse el metabolito de THC en orina (orina positiva) durante una semana. En consumidores crónicos la orina puede ser positiva hasta más de un mes después de dejar de consumir (Grotenhermen 2003; Huestis 2005). Respecto a la prolongada semivida de eliminación en cualquiera de los casos deben tenerse presente dos factores: por un lado, la existencia de circulación enterohepática que facilita el reingreso de los cannbinoides al organismo y explica la elevada excreción fecal detectada, y por otro lado, la existencia de un secuestro en tejidos grasos debido a la elevada liposolubilidad de los cannbinoides. Esta circunstancia ha motivado el estudio de los posibles efectos indeseables consecutivos a su eventual acumulación en el organismo.

El THC-COOH se excreta en la saliva en concentraciones pequeñas pero detectables y también en el sudor y en el cabello.

3.5. Interacciones farmacológicas y con otras drogas de abuso

Las interacciones farmacológicas más importantes del Cannabis son debidas a sus efectos farmacológicos. Aunque cabría esperar interacciones farmacológicas debidas a su elevada unión a las proteínas plasmáticas y a su metabolismo hepático, realmente no se observan o no son tan relevantes. También debe considerarse el papel del tabaco, que es un inductor metabólico del CYP1A2 y que interacciona con las metilxantinas (cafeína y teofilina) y con algunos antipsicóticos. A continuación se resumen en la Tabla 4 las principales interacciones farmacológicas.

TABLA 4. Interacciones del *Cannabis* con algunos medicamentos y drogas

Fármaco/Droga concomitante	Efecto clínico
Anfetamina, cocaína, otros agentes simpaticomiméticos	Hipertensión aditiva, taquicardia, posible cardiotoxicidad. El THC incrementa los efectos subjetivos de la cocaína y anfetamina
Antiinflamatorios no esteroideos (Indometacina, ácido acetilsalicílico)	Reducen los efectos subjetivos y cardiovasculares del THC
Atropina, escopolamina, antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos	Taquicardia aditiva o super aditiva, somnolencia
Sedantes: barbitúricos, benzodiacepinas, etanol, litio, opioides, buspirona, antihistamínicos, relajantes musculares, otros depresores del SNC	Somnolencia aditiva y depresión del SNC. Aumenta la depresión respiratoria de los opioides. El TCH incrementa la analgesia provocada por la morfina
Ketoconazol, itraconazol, telitromicina, claritromicina, ritonavir, otros inhibidores de la proteasa	Son inhibidores potentes del CYP3A4 y pueden incrementar la concentración plasmática de los cannbinoides
Rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan	Son inductores potentes del CYP3A4 y pueden reducir la concentración plasmática de los cannabinoides
Disulfiram, fluoxetina	Reacción hipomaniaca
Barbitúricos	El TCH disminuye la depuración de estos fármacos debido a una inhibición de su metabolismo
Teofilina	Aumento del metabolismo de la teofilina
Opioides	Tolerancia cruzada y potenciación mutua
Naltrexona	Incremento de los efectos de THC por bloqueo de los receptores opioides
Etanol	Incremento de los efectos subjetivos y cardiovasculares del THC. Incremeto de la sedación y del deterioro del rendimiento psicomotor del alcohol
Rimonabant	Reduce los efectos subjetivos y cardiovasculares del TCH al antagonizar los receptores cannabinoides

Fuente: Elaboración Comisión Clínica Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

Es importante destacar que algunos estudios han puesto de manifiesto que el consumo temprano de *Cannabis* es un factor de riesgo para el de otras drogas y sus problemas asociados (Hall y Linskey, 2005, Manzanares J et al., 1999). Este policonsumo puede provocar interacciones farmacológicas que pueden llegar a producir en los consumidores efectos clínicos muy severos (Tabla 4).

IV. Manifestaciones clínicas asociadas al consumo de *Cannabis*

El *Cannabis* es la droga ilegal más utilizada en nuestro medio. Su consumo ha aumentado en los últimos años y la edad de inicio se ha adelantado. Las evidencias muestran que consumir *Cannabis* tiene consecuencias negativas para la salud, tanto por sus efectos agudos como crónicos.

Los efectos agudos del *Cannabis* han sido estudiados en condiciones de laboratorio a través de los diseños y técnicas de investigación más adecuados para poder extraer conclusiones unívocas. En el caso de los efectos crónicos, los estudios se han llevado a cabo en diseños no experimentales. Los efectos del consumo crónico del *Cannabis* han sido extrapolados a partir de los hallazgos de estudios de consumidores de *Cannabis* a los que se ha seguido a lo largo de los años. Estos estudios observacionales no controlados adolecen de las limitaciones metodológicas comunes a todos los estudios de este tipo: la existencia de factores genéticos, psicológicos y sociales previos al inicio del consumo de *Cannabis* y comunes a los que pueden estar en la base de los efectos observados tras el consumo prolongado del *Cannabis*, y la imposibilidad de poder controlar de forma clara la cantidad y calidad de la exposición al tóxico.

Debe destacarse la existencia de una asociación elevada y significativa entre el uso de *Cannabis* y el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas ilegales (Beck et al., 2008). Esto ha invitado a pensar a diversos investigadores que el *Cannabis* puede actuar como droga facilitadora o inductora del consumo de otras sustancias ilegales en la denominada teoría de la "puerta de entrada" (Von Sydow et al., 2001; Degenhardt, 2001; Fergusson y Horwood, 2000).

En este sentido los estudios llevados a cabo hasta la actualidad muestran que:

1) Casi todos los adolescentes que han probado la cocaína y la heroína previamente han consumido alcohol, tabaco y *Cannabis*.

2) Los consumidores regulares de *Cannabis* tienen más probabilidades de consumir heroína y cocaína.

3) Cuanto más temprano es el inicio del consumo de *Cannabis*, mayor es el riesgo de que se consuman otras drogas.

Estos hallazgos han sugerido distintas hipótesis con el fin de explicar esta asociación:

1) Los que empiezan a consumir *Cannabis* a una edad temprana también tienen más probabilidades de usar otras drogas ilegales, por las mismas razones que pueden haber facilitado el inicio de *Cannabis* (curiosidad, problemática social, familiar, etc.).

2) Los consumidores de *Cannabis* obtienen la droga en el mismo mercado ilegal que las otras drogas y por tanto tienen más oportunidades para acceder a ellas.

3) Los efectos del *Cannabis* en el cerebro aumentan la predisposición del adolescente a consumir otras drogas (Hall y Linskey, 2005).

En la actualidad, con los datos disponibles, no puede descartarse que el consumo de *Cannabis* comparta factores de tipo genético, de personalidad, sociológicos y de disponibilidad de drogas, comunes con el consumo de otras sustancias de abuso, en lugar de tener un papel causal directo en la escalada de consumo de otras drogas (Morral et al., 2002).

Por otra parte, cada vez hay más evidencia de que el consumo de *Cannabis* durante períodos de abstinencia de otras drogas, tras una desintoxicación, debe ser tenido en cuenta como factor de riesgo de recaída. De confirmarse estos resultados, podrían cambiar las perspectivas en los programas de reducción de daños en los que suele aceptarse el consumo de *Cannabis* y se prima la abstinencia del tóxico principal.

Es precisamente este patrón de policonsumo el que dificulta que pueda establecerse una asociación clara entre el consumo del *Cannabis* y los efectos encontrados.

Otro factor determinante en la aparición y gravedad de las consecuencias negativas del consumo de *Cannabis* parece ser la edad de inicio del consumo. Así, los problemas y trastornos parecen ser más pronunciados entre aquellos que inician el consumo antes de los 16 años, probablemente con relación a que el *Cannabis* provoca cambios neurobiológicos durante determinados periodos del desarrollo del cerebro (Pistis et al., 2004; Ehrenreich et al., 1999).

Los resultados de los distintos estudios permiten afirmar que el inicio temprano en el consumo de *Cannabis* se asocia, por un lado, a la aparición de trastornos mentales (Lynskey et al., 2004; Stefanis et al., 2004; Arseneault et al., 2002; Fergusson et al., 2002); por otro lado, con un consumo importante y problemático de *Cannabis* u otras drogas en edades posteriores (Grant y Dawson 1998; Lynskey et al., 2003); y con mayor dificultad para abandonar el consumo (DeWit et al., 1997). Finalmente, se ha observado que la edad de inicio temprana del consumo de *Cannabis* también se asocia con mayores problemas de déficit neuropsicológicos que, en los adolescentes, puede traducirse en un peor rendimiento escolar (Gudlowski et al., 2008; Pope et al., 2003; Fergusson et al., 2002; Hall et al., 2001; Fergusson et al.,1997).

Así pues, la fase inicial de la adolescencia parece ser un periodo de crucial importancia para el desarrollo del daño relacionado con *Cannabis* (Ashtari et al., 2009; Yücel et al., 2008). Aunque la asociación entre consumo temprano de *Cannabis* y problemas posteriores puede ser debida en parte a factores de riesgo comunes (genéticos, de personalidad, sociológicos), es importante, desde la perspectiva de salud pública, monitorizar la edad de inicio del primer consumo, puesto que su descenso puede resultar en una mayor exposición acumulada a lo largo de la vida y aparición de más problemas y trastornos.

Tras estas consideraciones previas, a continuación se revisan algunas de las complicaciones médicas que pueden aparecer tras el consumo de *Cannabis* y que son muy relevantes para la salud de aquellas personas que lo consumen.

En la Tabla 5 se describen las consecuencias clínicas más importantes conocidas hasta el momento.

TABLA 5. Efectos del *Cannabis*

SISTEMA Efectos	Consecuencias clínicas
Sistema Nervioso Central (SNC)	
Psicológicos	Euforia, bienestar, relajación, ansiedad, risa fácil, locuacidad, síntomas paranoides, pánico
Cognitivos	Alteración de la memoria a corto plazo, dificultad en la concentración. Peor rendimiento en los estudios, mayor conflictividad.
Sobre el rendimiento psicomotor	Empeoramiento del tiempo de reacción y atención.
Sobre la función motora	Relajante muscular. Incremento de la actividad motora seguido de inercia e incoordinación motora, ataxia, disartria, temblores, debilidad y espasmos musculares.
Sobre la conducción de vehículos	Empeoramiento conducción y manejo de maquinaria. Mayor riesgo de accidentes.
Sedativos	Depresor generalizado del SNC. Somnolencia.
Sobre la conducta alimentaria	Aumento del apetito. Antiemético.
Sobre la sensibilidad	Disminución del dolor, aumento de la sensibilidad térmica.
Sobre la percepción sensorial	Aumento de la percepción visual, auditiva, táctil. Distorsión del espacio y del tiempo. Alucinaciones.
Cardiovascular	Aumento de la frecuencia cardiaca. Aumento de la presión arterial. Aumento del gasto cardiaco.
Respiratorio	Exposición al humo y sustancias cancerígenas del tabaco.
Ocular	Enrojecimiento conjuntival. Reducción presión intraocular.
Digestivo	Sequedad de boca. Antiemético.
Inmunológico	Alteración de la inmunidad celular.
Endocrino y reproductor	Disminución de las hormonas sexuales. Aumento de la prolactina (galactorrea). Aumento de riesgos obstétricos y de tumor de testículo.
Embarazo y lactancia	Mayor riesgo de bajo peso al nacer. Paso de cannabinoides a la leche.

Fuente: Elaboración Comisión Clínica Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

4.1. Sistema Nervioso Central (SNC)

Diversos estudios han demostrado que el consumo de *Cannabis* produce daños en el tejido cerebral que afectan a su funcionamiento, principalmente cuando el consumo se inicia en la adolescencia, durante el periodo de maduración del cerebro (Ashtari et al., 2009; Yücel et al., 2008). Estos efectos sobre el SNC son los más relevantes ya que constituyen la base de su abuso y se asocian a algunas de las complicaciones más frecuentes tras el consumo agudo y crónico (Tabla 5)

Efectos psicológicos

Los preparados del *Cannabis*, hachís y marihuana principalmente, se han utilizado desde hace muchos años por sus propiedades psicoactivas. El principal responsable de la actividad farmacológica psicoactiva es el THC (Wachtel et al., 2002). Los efectos de los otros cannabinoides y otros compuestos contenidos en la planta pueden producir acciones aditivas o antagonistas de las del THC. Así por ejemplo el cannabidiol (CBD) provoca efectos sedantes y ansiolíticos.

El consumo de *Cannabis* produce generalmente un efecto bifásico. Tras una fase inicial de estimulación (euforia, bienestar, ansiedad), le sigue una fase donde predomina la sedación y la relajación. También aparece risa fácil y locuacidad. Paralelamente se altera la memoria reciente, y existe dificultad en la concentración y disminución de la atención (Abanades et al., 2005; Asthon, 2001).

Aunque es difícil calcular las dosis habitualmente consumidas así como su biodisponibilidad, se sabe que una dosis fumada de 5 mg de THC proporciona unos efectos leves, que serían similares a los de 10 mg por vía oral. Dosis mayores pueden producir efectos intensos.

En algunos sujetos, especialmente en inexpertos o tras dosis elevadas pueden aparecer ansiedad, disforia, síntomas paranoides y/o pánico, que habitualmente desaparecen de forma espontánea en pocas horas. La intoxicación aguda por *Cannabis* puede cursar con un episodio psicótico agudo que se caracteriza por ideas delirantes, alucinaciones, confusión, amnesia, ansiedad y agitación.

Efectos cognitivos

El uso de *Cannabis* a diario y durante periodos prolongados provoca cambios estructurales y daños severos en el tejido cerebral (hipocampo y amígdala) que pueden traducirse en deficiencias en la memoria, la atención, percepción, resolución de problemas, la capacidad psicomotora y la velocidad de procesamiento de la información (Yücel et al., 2008; Hunault et al., 2008; Iversen, 2003). Los efectos son similares a los producidos por el alcohol y las benzodiazepinas e incluyen enlentecimiento en la velocidad de reacción, incoordinación motora, alteración de la memoria a corto plazo, dificultades de concentración y afectación de la atención dividida. Estos efectos son dosis-dependiente y alteran la habilidad en el momento de conducir un vehículo o manejar maquinaria de precisión.

Estas alteraciones psicológicas parecen relacionarse con cambios funcionales, del flujo sanguíneo y metabólicos en regiones prefrontales y cerebelares que se observan en estudios de neuroimagen en usuarios crónicos de *Cannabis* (Lundqvist, 2005; Verdejo-García et al., 2004; Rogers et al., 2001; Pope et al., 1995).

Se ha discutido si estos cambios son consecuencia del consumo crónico acumulado o de un estado de intoxicación aguda persistente tras un consumo diario. Los estudios más consistentes han demostrado que las alteraciones neurocognitivas descritas se normalizan progresivamente si los individuos dejan de consumir, mejorando con el paso de los días. Parece que la afectación observada puede revertir casi en su totalidad a las 4 semanas de cesar el consumo de *Cannabis* (Pope et al., 2001; Solowij et al., 2002; Pope et al., 2003). Hay estudios que relacionan la persistencia de algunas de estas alteraciones con el inicio temprano del consumo de *Cannabis* (antes de los 17 años) (Pope et al., 2003).

En una revisión sistemática de los diferentes estudios de seguimiento poblacional de uso de drogas y secuelas psicológicas y sociales, pudo demostrarse que había una asociación entre el uso de *Cannabis* y la obtención de un nivel de estudios más bajo en comparación con los controles que no tomaban la droga (Macleod et al., 2004). Además, la asociación fue mayor en el caso de un inicio temprano del consumo (15 años).

En un estudio de seguimiento de 1265 niños durante 25 años realizado en Nueva Zelanda, se demostró que había una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de *Cannabis* de manera dosis-dependiente y un riesgo mayor de abandono de los estudios, de fracaso en el acceso a la universidad y de finalizar los estudios universitarios prematuramente (Fergusson et al., 2008). En este estudio, el 1,9% de los estudiantes que lograron obtener un título universitario tenían un alto consumo de *Cannabis* (más de 400 veces antes de los 21 años) frente al 35,9% de los estudiantes que consiguieron un título universitario y no habían consumido nunca *Cannabis*.

En España, los datos obtenidos en la encuesta ESTUDES que se muestran en la Tabla 6, reflejan la relación entre el consumo de drogas y el fracaso escolar, medido por la repetición de curso. Como puede observarse, entre los que presentan fracaso escolar, el consumo de todas las drogas, incluido el *Cannabis*, es más elevado.

Tras una revisión de los diferentes trabajos sobre la relación entre el consumo de *Cannabis* y los problemas académicos (Lynskey y May, 2000), los resultados pueden resumirse en que el incremento del consumo de *Cannabis* en el periodo académico se asocia a la obtención de peores calificaciones académicas, menor satisfacción, actitudes negativas hacia la escuela, un pobre rendimiento escolar, un aumento del absentismo y una mayor prevalencia de abandono de los estudios.

TABLA 6: Prevalencias de consumo de drogas entre los escolares de 14 a 18 años que no han repetido curso y entre los que sí han repetido (ESTUDES 2004)

	ALGUNA VEZ			ÚLTIMOS 12 MESES			ÚLTIMOS 30 DÍAS		
PREVALENCIAS	No rep.	Rep. 1 curso	Rep. 2 o más cursos	No rep.	Rep. 1 curso	Rep.2 o más cursos	No rep.	Rep. 1 curso	Rep. 2 o más cursos
Tabaco	54,0	69,9	73,7	-	-	-	21,7	41,1	45,9
Alcohol	76,8	87,0	91,9	75,9	86,1	91,0	59,4	70,9	78,8
Tranquilizantes sin receta	5,9	7,9	8,0	4,2	5,6	5,1	2,2	2,7	3,1
Cannabis	35,5	53,2	59,8	30,9	45,2	49,5	20,2	33,5	36,6
Cocaína	4,7	14,7	20,1	3,8	11,7	16,1	1,8	6,4	9,5
Heroína	0,4	0,9	1,6	0,3	0,5	0,9	0,2	0,4	0,8
Speed y anfetaminas	2,4	7,3	10,9	1,8	4,8	6,8	1,0	2,5	3,6
Alucinógenos	2,7	7,2	10,6	1,8	4,7	6,6	0,9	2,0	3,0
Inhalables	3,3	4,7	5,9	2,0	2,4	2,9	1,0	1,3	1,7
Éxtasis	2,5	7,8	12,2	1,4	4,1	5,5	0,7	2,0	3,4

Fuente: Observatorio Español sobre Drogas. Instituto Nacional de Estadística (INE). Comisión Clínica Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Significación estadística de la ji-cuadrado de tendencia lineal: $p<0,001$ para todas las variables, excepto tranquilizantes sin receta en últimos 12 meses y últimos 30 días ($p<0,01$), inhalables últimos 12 meses ($p<0,001$), e inhalables últimos 30 días ($P=0,1$).

A continuación se hace una estimación del número de estudiantes de Enseñanzas Secundarias, según hayan repetido o no curso, basándose en los datos del universo de ESTUDES proporcionados por el Ministerio de Educación. Hay que tener en cuenta que la cifra de la población española de 14-18 años es más elevada que la que aquí se muestra (población total), porque hay una proporción de la población no escolarizada. La proyección del INE para 2004 de la población española de 14-18 años es de 2.272.724 personas.

Población total de 14-18 años	2.272.724	
Población 14-18 años escolarizada en España en Enseñanzas Secundarias	1.765.289	100
No repetidores	1.128.020	63,9
Repetidores	584.311	33,1
1 curso	453.679	25,7
2 cursos o más	128.866	7,3

Fuente: Observatorio Español sobre Drogas. Instituto Nacional de Estadística (INE). Comisión Clínica Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Efectos sobre el rendimiento psicomotor y la conducción de vehículos.

En un metaanálisis de 87 estudios sobre el efecto del *Cannabis* sobre distintas pruebas de rendimiento psicomotor, se demostró que el deterioro provocado por el *Cannabis* en estas pruebas era máximo 1 hora después de ser fumado y entre 1 y 2 horas después de ser ingerido por vía oral. Pudo además establecerse una relación dosis-efecto. Cuando la dosis de *Cannabis* está entre 200 y 300 microgramos/kilo de peso, equivalentes a un cigarrillo conteniendo entre 14 y 21 mg de THC en una persona de 70 kg, los efectos deletéreos son similares a los inducidos por el etanol a concentraciones en sangre ≥ 0,5 gr/l (Ramaekers et al., 2004).

En otro estudio realizado por un grupo de expertos internacionales mediante un metaanálisis de estudios experimentales, en el que se investigaba los efectos del *Cannabis* sobre la conducción de vehículos, se llegó a la conclusión de que la concentración de THC en sangre de 7-10 ng/ml se correlaciona con una alteración del rendimiento psicomotor semejante a la inducida por el etanol a concentraciones en sangre ≥ 0,5 gr/l (Grotenhermen et al. 2007). La afectación psicomotora se incrementa al combinar el *Cannabis* con etanol u otros sedantes (Jones et al., 2008; Biecheler et al., 2008).

Los efectos citados anteriormente se han demostrado en condiciones de laboratorio y en estudios experimentales de conducción de vehículos en circuitos cerrados o con tráfico (Mann R et al., 2003). Los efectos del *Cannabis* en cuanto a la seguridad vial y su implicación en los accidentes de circulación se han estudiado en muestras de accidentados en los que se ha demostrado la presencia de cannabinoides en sangre u orina. Estos estudios observacionales no controlados muestran las limitaciones metodológicas características de los mismos: la existencia de otros factores que podrían ser relevantes (estado previo del sujeto) así como la imposibilidad de poder controlar de forma clara la cantidad de *Cannabis* consumida. También hay que destacar que, dado que el consumo de *Cannabis* suele realizarse de forma conjunta con otras sustancias (alcohol principalmente), este patrón de policonsumo dificulta que pueda establecerse una asociación causal clara entre el consumo del *Cannabis* y los accidentes de tráfico.

Existen estudios que demuestran un mayor riesgo de colisiones, con resultado de lesiones y muerte, en las personas que conducen bajo los efectos de *Cannabis*. Los resultados de un estudio australiano muestran que el consumo de *Cannabis* en las 3 horas previas a la colisión de tráfico se asoció a un riesgo casi cuatro veces mayor de ingreso hospitalario/muerte en dicha colisión (Blows et al., 2005). En un estudio francés, que incluyó 10.748 conductores implicados en colisiones de tráfico mortales y de los que se disponía de información analítica sobre la presencia de alcohol y drogas, se observó que la presencia de *Cannabis* se asociaba a un riesgo tres veces mayor de colisión (Laumon et al., 2005).

Efectos sobre la función motora

El *Cannabis* produce relajación muscular probablemente a través de la interferencia en el arco reflejo miotático en médula o por el efecto modulador de los receptores CB1 (cannabinoides tipo 1) sobre los neurotransmisores glutamatérgicos y GABAérgicos. Todo ello sin descartar los efectos sobre el huso neuromuscular, aunque la representación de este receptor CB1 en el Sistema Nervioso Periférico es mucho menor.

Ciertos estudios indican que el consumo de *Cannabis* produce un incremento de la actividad motora seguido de inercia e incoordinación motora, ataxia, disartria, temblores, debilidad y espasmos musculares (Corrigan D, 2008).

Efectos sedativos

El THC induce sueño, probablemente debido al aumento de melatonina y altera el patrón sueño-vigilia. Tras la administración continua de dosis elevadas se puede observar durante la mañana siguiente un cierto grado de resaca en algunos sujetos. Además puede aparecer un efecto rebote en la cantidad de periodos de sueño con movimientos oculares rápidos o sueño REM tras la interrupción brusca de consumos elevados.

Efectos sobre la conducta alimentaria

El *Cannabis* produce un aumento del apetito entre 1-3 horas tras su consumo. Tanto el THC por vía oral como el *Cannabis* fumado aumentan el número de ingestiones y la cantidad total de comida ingerida. Sin embargo, con el consumo continuado de *Cannabis* se produce una cierta disminución de este efecto. El *Cannabis* también produce un efecto antiemético que se ha utilizado con fines terapéuticos para reducir las náuseas y los vómitos en pacientes con tratamiento quimioterápico y

que no responden a los tratamientos antieméticos habituales (Ver posibles usos terapéuticos de los cannabinoides, capítulo 8).

Efectos sobre la sensibilidad y la percepción sensorial

El consumo de *Cannabis* produce, en una primera fase, una agudización de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como una ligera distorsión del espacio y tiempo.

Así mismo, los cannabinoides han demostrado ser analgésicos en modelos animales de dolor agudo y crónico. En humanos estas propiedades no se han demostrado claramente en el dolor agudo. En dolor crónico, se ha aprobado en Canadá un preparado para el tratamiento del dolor neuropático en la esclerosis múltiple (Ver posibles usos terapéuticos de los cannabinoides, capítulo 8).

4.2. Sistema Cardiovascular

Consisten básicamente en una alteración de la frecuencia cardiaca que se puede presentar como taquicardia tras el consumo de *Cannabis*, o bien bradicardia si el consumo se realiza a dosis elevadas (Khiabani et al., 2008). Los efectos sobre la presión arterial comprenden un incremento de la misma si se está sentado o acostado y una disminución de la misma si se está de pie. Si la persona que fuma se levanta rápidamente puede aparecer sensación de mareo, hipotensión (ortostática) e incluso pérdida de conocimiento. Esto es más frecuente en sujetos con poca experiencia. Estos efectos dependen de la dosis y son máximos pocos minutos después de iniciar el consumo fumado y desaparecen tras 1-2 horas. Además, incrementa el gasto cardiaco, disminuye la tolerancia al ejercicio y puede empeorar el estado de salud en personas con patología cardiaca o vascular previa, en las que se han descrito algunos casos de arritmias graves (Jones, 2002; Sidney, 2002).

4.3. Sistema Respiratorio

Los efectos de fumar *Cannabis* sobre el sistema respiratorio son los mismos que el consumo de tabaco. Si el *Cannabis* se consume mezclado con tabaco, se está consumiendo tabaco y por ello se está expuesto al monóxido de carbono y las sustancias cancerígenas. El consumo de "porros" produce incrementos superiores en la concentración de carboxihemoglobina que el tabaco puesto que se fuma sin filtro con inhalaciones largas y profundas y tiene una temperatura de combustión superior a la del tabaco. El consumo crónico de *Cannabis* fumado genera una alteración de la función de las vías respiratorias lo que produce una obstrucción del flujo de aire que se ha asociado a bronquitis y enfisema, e incluso podría incrementar el riesgo de carcinoma pulmonar (Aldington et al., 2007; Ashton, 2001).

4.4. Efectos oculares

El *Cannabis* produce enrojecimiento conjuntival como consecuencia de la vasodilatación, reducción de la producción de lágrimas, caída del párpado (ptosis palpebral), dificultad en la acomodación y disminución del reflejo pupilar a la luz. La administración local o sistémica produce una disminución marcada de la presión intraocular (Hollister, 1986).

4.5. Aparato Digestivo

El *Cannabis* produce una reducción en la producción de saliva, sequedad de boca, reducción del peristaltismo intestinal y enlentecimiento del vaciado gástrico (Aviello et al., 2008). También se ha descrito efecto antiemético.

4.6. Sistema Inmunológico

En consumidores recreativos de *Cannabis* se ha observado una disminución de la inmunidad celular que se correlaciona con la historia de consumo de los sujetos (Pacifici et al., 2003). No obstante, no existen evidencias claras de que el consumo de *Cannabis* produzca alteraciones inmunológicas clínicamente significativas en humanos. Hasta la fecha no se ha podido demostrar que esta inmunosupresión pueda causar un mayor número de infecciones.

4.7. Sistema Endocrino y Reproductor

El THC disminuye la secreción de hormonas sexuales, con una reducción de la secreción de testosterona y del número y la motilidad de los

espermatozoides. En mujeres, el consumo de *Cannabis* produce una reducción del ciclo menstrual, niveles elevados de prolactina que pueden asociarse a la aparición de galactorrea, y menores niveles de andrógenos. Parece, por todo ello, que el THC podría reducir la fertilidad, aunque no ha podido demostrarse definitivamente (Ranganathan et al., 2008; Brown y Dobs, 2002,) .

Se ha publicado recientemente un estudio en el que se concluye que el consumo de *Cannabis* podría incrementar el riesgo de padecer tumor de testículo hasta en un 70 %. El riesgo se incrementaba si el consumo era continuado, al menos semanalmente, y si el inicio del consumo era en la adolescencia (Daling et al., 2009).

Como ocurre con la mayoría de drogas, los cannabinoides pueden afectar la conducta sexual con un resultado variable, que depende de la propia droga, la combinación con otras sustancias y el contexto de consumo. No se ha demostrado científicamente que el *Cannabis* sea un afrodisíaco (Saso, 2002).

4.8. Embarazo y lactancia

El consumo durante el embarazo incrementa el riesgo para la madre, el feto y el neonato. En las mujeres embarazadas que fuman *Cannabis* el peso de los recién nacidos al nacer es menor, siendo un efecto dosis-dependiente (Hurd et al., 2005). Posiblemente esté relacionado con la inhalación de monóxido de carbono, que disminuye la capacidad de la sangre de llevar oxígeno al feto, más que con un efecto directo de los cannabinoides, o por la combinación del consumo de *Cannabis* con otras drogas, especialmente el consumo de alcohol (Schempf, 2008).

Estudios en animales y en humanos han demostrado que la exposición al *Cannabis* en el útero materno produce alteraciones neurobiológicas que se traducen posteriormente en alteraciones neuropsiquiátricas en la adolescencia y la edad adulta (Trezza, 2008; Karila, 2006).

El THC atraviesa la barrera placentaria y también se acumula en la leche materna, no recomendándose la lactancia materna en consumidoras de *Cannabis* (House of Lords, 1998).

V. *Cannabis* y trastornos mentales

El consumo de *Cannabis* es nocivo para la salud y puede dar lugar a una serie de trastornos mentales descritos en los principales sistemas internacionales de clasificación de las enfermedades: la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (OMS, 1992) y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) (Asociación Americana de Psiquiatría, APA, 2000). Si este consumo se realiza de modo reiterado puede conducir al establecimiento de abuso y dependencia.

Además es frecuente la asociación entre el consumo de *Cannabis* y otras enfermedades psiquiátricas, entre las que destacan los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo y, por su especial gravedad, los trastornos psicóticos (Tabla 7).

TABLA 7. Trastornos mentales relacionados y asociados con el consumo de *Cannabis*

Trastornos por consumo de *Cannabis*
• Abuso
• Dependencia
Trastornos asociados al consumo de *Cannabis*
• Trastornos de ansiedad
• Trastornos depresivos
• Psicosis inducida y esquizofrenia
Otros cuadros clínicos relacionados con el consumo de *Cannabis*
• Intoxicación
• Delirium
• Flashback
• "Síndrome amotivacional" o Intoxicación crónica
• Trastornos de personalidad

5.1. Trastornos por consumo de *Cannabis*: Abuso y Dependencia

El consumo continuado de *Cannabis* puede llevar hacia un consumo perjudicial o abuso y a la aparición de un trastorno por dependencia (Tablas 8 y 9) .

TABLA 8. Abuso de sustancias (criterios DSM-IV)

A. Un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno (o más) de los ítems durante un periodo mínimo de 12 meses

1. Consumo recurrente de sustancias, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa
2. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso
3. Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia
4. Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia

B. Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de sustancias de esta clase de sustancia

Fuente: Asociación Americana de Psiquiatría

TABLA 9. Dependencia de sustancias (criterios DSM-IV)

Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:

1. TOLERANCIA, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
   - Una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado
   - El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.
2. ABSTINENCIA, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
   - El síndrome de abstinencia característico para la sustancia
   - Se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
3. La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía (descontrol del consumo).
4. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia
5. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia, en el consumo de la sustancia o en la recuperación de los efectos de la sustancia.
6. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.
7. Se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia.

Fuente: Asociación Americana de Psiquiatría

La capacidad del *Cannabis* para producir euforia o placer es el factor más determinante de su consumo. Este efecto reforzador se atribuye a la estimulación del sistema de recompensa límbico mediado por la dopamina y los opioides endógenos, que resulta en un incremento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, al igual que producen otras drogas reforzadoras como la heroína, anfetaminas, cocaína y la nicotina. Se ha descrito el desarrollo de tolerancia farmacológica y síndrome de abstinencia en humanos con el consumo continuado de *Cannabis*. La

tolerancia parece ser debida a la disminución de la sensibilidad o del número de los receptores CB1 (De Fonseca et al., 1994) y su desarrollo facilita la escalada de la dosis o el incremento en la frecuencia del consumo que se observa en los estudios longitudinales de consumidores (Swift et al., 2000).

Las manifestaciones iniciales del trastorno por abuso de *Cannabis* consisten en abandono del grupo de amigos no consumidores, desinterés por actividades que no tengan relación directa con el consumo y preocupación por disponer de *Cannabis*. Cuando estas situaciones se acompañan además del uso compulsivo de la sustancia se denomina trastorno por dependencia. El problema se detecta inicialmente por familiares, profesores o amigos, y el individuo no acostumbra a relacionar las alteraciones cognitivas con el consumo. En otras ocasiones, son los propios consumidores los que acuden solicitando tratamiento después de algún fracaso escolar, laboral o por molestias físicas. El trastorno puede ir acompañado de un síndrome de abstinencia caracterizado por irritabilidad, agresividad, inquietud, nerviosismo, ansiedad, disminución o pérdida del apetito y dificultades para dormir, incluyendo la presencia de sueños extraños, que mejoran con el consumo de *Cannabis* (Budney et al., 2004) (Tabla 10). Este síndrome puede aparecer a los 3-7 días de cesar el consumo y suele resolverse pasados unos 28 días (Ashton, 2001).

TABLA 10. Clínica del abuso o dependencia de *Cannabis*

- Abandono del grupo de amigos no consumidores
- Desinterés por actividades que no tengan relación directa con el consumo
- Preocupación por disponer de *Cannabis*
- Uso compulsivo del *Cannabis*
- Problemas de rendimiento escolar o laboral
- Síntomas de abstinencia caracterizados por: Irritabilidad, agresividad, inquietud, nerviosismo, disminución del apetito, y dificultades para dormir, que ceden al consumir *Cannabis*

Se estima que entre el 7% y 10% de los que han probado el *Cannabis* tienen riesgo de desarrollar un trastorno de dependencia (Budney et al., 2007; Hall y Solowij, 1998). La aparición de éste depende fundamentalmente del patrón de consumo, observándose que a mayor frecuencia de consumo, mayor riesgo de desarrollarlo (desde 1 de cada 10 en consumidores ocasionales, hasta 1 de cada 3 en consumidores frecuentes), y de la concentración de THC en los derivados del *Cannabis* consumidos (a mayor concentración de THC mayor riesgo de desarrollar dependencia) (Chait y Burke, 1994). Otros factores predictores de la aparición de dependencia de *Cannabis* son ser varón, presentar conductas antisociales y ser fumador de tabaco (Coffey et al., 2003).

5.2. Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad junto con los depresivos, son las complicaciones psiquiátricas más frecuentes asociadas al consumo de *Cannabis*. La sintomatología ansiosa suele asociarse a la intoxicación aguda y, en muchos casos, se desencadena por la presencia de ideas paranoides. La prevalencia de aparición de sintomatología ansiosa puede llegar al 22%, dependiendo de la dosis y se da con mayor frecuencia en consumidores poco experimentados y en mujeres (Thomas, 1996). El sustrato neurofisiológico del efecto ansiogénico del THC continúa sin conocerse completamente aunque estudios recientes han demostrado una activación de las áreas parietal y frontal (Fusar-Poli P et al., 2009).

5.3. Trastornos del estado de ánimo

En estudios longitudinales llevados a cabo en la población general, se ha observado una modesta asociación entre depresión y consumo importante de *Cannabis*, que desaparece cuando el consumo de *Cannabis* es poco frecuente. Así mismo, parece existir asociación entre inicio temprano, consumo regular de *Cannabis* y aparición posterior de depresión. A la inversa, hay escasa evidencia de que los sujetos con depresión presenten un riesgo elevado de consumir *Cannabis* posteriormente. Con los datos actuales no se puede descartar que la asociación entre *Cannabis* y depresión sea debida a factores sociales, familiares y ambientales comunes que aumentan el riesgo tanto del consumo importante de *Cannabis* como de la depresión (Degenhardt et al., 2003a). En algunos estudios se ha descrito anhedonia, ideación suicida e intentos de suicidio entre los consumidores de *Cannabis* (Moore et al., 2007; Patton et al., 2002; Bovasso et al., 2001; Beautrais et al., 1999).

5.4. Consumo de *Cannabis* y psicosis

La relación entre el consumo de *Cannabis* y la psicosis sigue siendo uno de los temas de discusión más candentes en la actualidad debido a la elevada prevalencia del consumo de *Cannabis* y a la gravedad clínica propia de la psicosis. Con los conocimientos disponibles podemos afirmar que:

a) La intoxicación aguda por *Cannabis* puede provocar la aparición de síntomas psicóticos tales como despersonalización, desrealización, sensación de pérdida de control e ideas paranoides.

b) El consumo de *Cannabis* puede originar psicosis inducidas, de corta duración y que ceden con la abstinencia prolongada.

c) El consumo de *Cannabis* es muy prevalente en sujetos con trastornos mentales graves como la esquizofrenia.

El punto clave está en la naturaleza de la asociación del consumo de *Cannabis* y la aparición de psicosis. Algunos autores apuntan a que el consumo de *Cannabis* precipita psicosis en sujetos vulnerables, mientras que otros estudios defienden que esta relación es debida a factores de confusión no controlados o a que el *Cannabis* es utilizado para automedicar los síntomas de la psicosis incipiente.

Actualmente disponemos de varias revisiones sistemáticas de los estudios publicados sobre la asociación entre consumo de *Cannabis* y psicosis (Moore et al., 2007; Henquet et al., 2005; Semple et al., 2005; Arseneault et al., 2004; McLeod et al., 2004; Smit et al., 2004). Globalmente estos estudios muestran que el consumo de *Cannabis* puede aumentar en 2-3 veces el riesgo de aparición de psicosis a lo largo de la vida (Tabla 11).

TABLA 11. Asociación entre consumo de *Cannabis* y psicosis: revisiones sistemáticas y meta-análisis

Estudio	Riesgo (odds ratio (IC 95%))	Resultados
Arseneault et al., 2004	2,3 (1,7-3,0)	El consumo de *Cannabis* es uno de los factores implicados en la aparición de la psicosis.
MacLeod et al., 2004	-	No hay una relación causal importante entre consumo de *Cannabis* y daño psicosocial.
Smit et al., 2004	-	El consumo de *Cannabis* actúa como factor de riesgo en el inicio de esquizofrenia, sobretodo en personas predispuestas pero también en aquellas sin antecedentes.
Semple et al., 2005	2,9 (2,4-3,6)	El *Cannabis* es un factor de riesgo independiente tanto para la psicosis como para el desarrollo de síntomas psicóticos.
Henquet et al., 2005	2,1 (1,7-2,5)	El *Cannabis* es un componente causal en el desarrollo y pronóstico de la psicosis, a través de un mecanismo de interacción gen-ambiente.
Moore et al., 2007	2,09 (1,54-2,84)	El consumo de *Cannabis* aumenta el riesgo de presentar episodios psicóticos, y este efecto es dosis dependiente. A mayor consumo de Cannabis, mayor riesgo de presentar episodios psicóticos.

Fuente: Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Cuando se estudia la relación de causalidad de esta asociación, la mayoría de los estudios sugieren que el consumo de *Cannabis* lleva a la aparición de la psicosis (Fergusson et al., 2005; Stefanis et al., 2004; Van Os, et al., 2002; Arseneault et al., 2002), aunque otros han demostrado que sujetos potencialmente psicóticos tienen mayor probabilidad de consumir *Cannabis*, sugiriendo también que la psicosis puede predisponer al consumo de *Cannabis* (Henquet et al., 2005b; Ferdinand et al., 2005). Esta relación bidireccional entre factor de riesgo y enfermedad es frecuente en las enfermedades psiquiátricas como la psicosis. Independientemente de la dirección de la relación, la coexistencia de consumo de *Cannabis* y psicosis aumenta la gravedad del cuadro clínico.

Los resultados de los estudios permiten afirmar que hay una relación de causa-efecto entre consumo de *Cannabis* y aparición posterior de psicosis, que esta relación depende de la dosis (a mayor consumo de *Cannabis*, mayor es el riesgo de psicosis), que el consumo de *Cannabis* suele preceder a la aparición de la psicosis, y que el consumo de *Cannabis* durante la adolescencia aumenta el riesgo de psicosis posterior (Henquet et al., 2005b).

Se han descrito una serie de mecanismos biológicos que pueden explicar esta asociación. Los más probables implican los efectos del THC en la regulación de la dopamina en el cerebro. La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia propone que los síntomas psicóticos están causados, al menos en parte, por un aumento en la transmisión dopaminérgica por las terminales nerviosas que se proyectan en el sistema límbico y en el neocortex. Hay evidencias de que la estimulación de los receptores cannabinoides por el THC pueden aumentar la liberación de dopamina (Cheer et al., 2004). Estudios en experimentación animal han observado que el tratamiento cannabinoide crónico durante la pubertad induce cambios conductuales y cognitivos que no se encuentran si la exposición ocurre en animales adultos (Schneider et al., 2003). Estos hallazgos pueden estar en las bases neurobiológicas de los trastornos psicóticos, pudiendo determinar el riesgo de aparición de estos trastornos en los adultos (Veen et al., 2004). Otro mecanismo implicado puede ser la sensibilización dopaminérgica inducida por el consumo regular de *Cannabis*, en la que los sujetos se hacen progresivamente más vulnerables a las alteraciones cognitivas y perceptivas inducidas por la dopamina y progresan a síntomas psicóticos completos (Howes et al., 2004). En general se puede afirmar que los estudios neurobiológicos sobre los efectos del *Cannabis* en el SNC sugieren claramente que esta sustancia afecta el sistema dopaminérgico, el cual tiene un papel clave

en el desarrollo de los síntomas psicóticos (Luzi et al., 2008; Fergusson et al., 2006).

Sin embargo, puesto que no todos los sujetos con psicosis han estado expuestos al *Cannabis* y no todos los consumidores de *Cannabis* desarrollan psicosis, el *Cannabis* no es una causa necesaria ni suficiente, sino que actúa sobre otros factores para tener una influencia causal sobre el riesgo de psicosis (Degenhardt y Hall, 2002; Degenhardt et al., 2003b). Diversos estudios sugieren que el factor con el que el *Cannabis* puede combinarse para ejercer la influencia causal es la vulnerabilidad genética del individuo para la psicosis. En este sentido, disponemos de diversas pruebas indirectas de este riesgo genético: mayor frecuencia de esquizofrenia en los familiares de los pacientes con psicosis aguda que consumen *Cannabis*, que en los que no lo consumen (McGuire et al., 1995); mayor frecuencia de experiencias psicóticas tras el consumo de *Cannabis* en sujetos con propensión a la psicosis (Verdoux et al., 2003; Henquet et al., 2005b) y una mayor sensibilidad de los pacientes con esquizofrenia a las alteraciones cognitivas inducidas por el *Cannabis* (D'Souza et al., 2005, Zammit et al., 2002). Los resultados de algunos estudios avalan esta predisposición genética (Caspi et al., 2005). Así pues, con los datos disponibles, se puede afirmar que la asociación entre el consumo de *Cannabis* y la aparición de psicosis podría explicarse por un mecanismo de interacción gen-ambiente.

Esta interacción entre el consumo de *Cannabis* y la vulnerabilidad explicaría por qué el riesgo de psicosis en los consumidores de *Cannabis* sólo es 2-3 veces superior que en los no consumidores; por qué no se han detectado grandes incrementos en la incidencia de psicosis en consonancia con el aumento en las tasas de consumo de *Cannabis* en los adolescentes en las últimas décadas, y por qué la edad de inicio de la psicosis es más precoz en los consumidores de *Cannabis* (Arendt et al., 2005; Veen et al., 2004).

Por tanto, si bien no es posible descartar totalmente algunos factores de confusión no controlados, las pruebas disponibles aconsejan la aplicación del principio de precaución y desde la perspectiva de salud pública debe recomendarse que los adolescentes no consuman *Cannabis* (de Irala et al., 2005). Debe transmitirse a los jóvenes la idea de que el consumo de *Cannabis* puede aumentar el riesgo (desde 0,7/1000 al 1,4/1000 habitantes) de desarrollar una esquizofrenia. Este riesgo es probablemente mayor en los que tienen antecedentes familiares de psicosis o una historia personal de sensaciones y vivencias extravagantes (Hall, 2006).

5.5. Otros cuadros clínicos relacionados con el consumo de *Cannabis*

5.5.1. Intoxicación aguda

Las manifestaciones clínicas producidas por una intoxicación aguda por *Cannabis* son muy variables entre personas y dependen de la dosis, del contenido de THC, de la proporción THC/CBD, de la forma de administración, así como de la personalidad, las expectativas y experiencia previa del sujeto y también del contexto en que se consume (Camí et al., 1991).

La sintomatología de la intoxicación es variable aunque siempre suele presentarse una primera fase de euforia caracterizada por bienestar físico y psíquico pasajero, dilatación de las pupilas, congestión conjuntival, náuseas, vómitos y taquicardia. A continuación se presenta una segunda fase confusional caracterizada por desorientación, alucinaciones visuales y auditivas, alteración de la percepción del espacio y del tiempo, alteración de la memoria inmediata y capacidad de juicio alterada, sedación y somnolencia.

Finalmente se pueden dar reacciones de ansiedad y pánico, ideas paranoides, crisis de despersonalización, confusión inquietud y excitación. Habitualmente estos cuadros agudos desaparecen espontáneamente a las pocas horas a medida que el THC se elimina del organismo.

5.5.2. Delírium por intoxicación

Aunque no es frecuente, cuando el *Cannabis* se consume en grandes cantidades puede producir un cuadro de delirium. Los síntomas típicos son confusión, alteraciones de la memoria, sensación de temor, suspicacia, despersonalización, desrealización y alteraciones sensoperceptivas. La psicopatología de estas reacciones es indistinguible de los cuadros de delírium de otra etiología. Son cuadros clínicos transitorios y limitados en el tiempo, pero recurrentes en sucesivas exposiciones al tóxico. Este cuadro también puede aparecer en sujetos que consumen el *Cannabis* por primera vez (Tunving, 1985).

5.5.3. Flashbacks por *Cannabis*

Se refiere a la aparición de vivencias-alucinaciones con la cualidad de una percepción real (las mismas experiencias que sintió la persona cuando había consumido el tóxico), después de semanas o meses de abstinencia. Son más comunes en personas que han consumido drogas alucinógenas pero también se han descrito de forma ocasional en consumidores de *Cannabis* (Johns, 2001; Poole y Brabbins, 1996; Tunving, 1985).

5.5.4. Síndrome amotivacional

En consumidores de *Cannabis* a dosis elevadas y durante un tiempo prolongado se ha descrito el llamado "síndrome amotivacional", que estaría caracterizado por un deterioro en la personalidad del sujeto, pérdida de energía, abulia e importante limitación de sus actividades habituales. La sintomatología desaparece tras la abstinencia prolongada de la sustancia (Thomas, 1993). La validez de este diagnóstico permanece incierta y actualmente se considera que probablemente corresponde a la sintomatología propia de la intoxicación crónica en consumidores frecuentes. También puede estar relacionado con rasgos de personalidad en un subgrupo de consumidores de esta sustancia (Johns, 2001; Negrete et al., 1986).

5.5.5. Trastornos de personalidad

Al igual que sucede con el resto de las dependencias a drogas ilegales, el trastorno de personalidad antisocial en el adulto y el trastorno disocial en el adolescente, son los que han mostrado una mayor asociación con el trastorno por dependencia del *Cannabis* (Agosti et al., 2002). Sin embargo, en el caso del *Cannabis*, el trastorno de personalidad esquizotípico es el que ha despertado mayor interés por su relación con la aparición de síntomas psicóticos (Stirling et al., 2008; Mass et al., 2001).

VI. Tratamiento de la dependencia de *Cannabis*

Con la salvedad del incremento en el número de demandas de tratamiento por *Cannabis* en los adolescentes, en general se observa que la proporción de los sujetos que acuden en demanda de tratamiento por el consumo de *Cannabis* es muy baja si tenemos en cuenta el elevado número de sujetos con consumo problemático de esta sustancia. Esta escasa demanda de tratamiento puede explicarse por distintas razones.

En primer lugar destaca la percepción generalizada, en el sujeto consumidor, de que el *Cannabis* es una droga relativamente inocua. Inicialmente el problema es detectado por familiares, profesores o amigos mientras que el individuo no acostumbra a relacionar las alteraciones cognitivas con el consumo. Menos veces, son los sujetos los que acuden en demanda de tratamiento por su incapacidad para controlar o interrumpir el consumo, a pesar de los problemas escolares o laborales o por el aumento de irritabilidad, conducta agresiva, depresión nerviosismo y ansia de consumo. Los pacientes que acuden a tratamiento por *Cannabis* suelen ser hombres (70%) y fumadores de *Cannabis* varias veces por semana. Los motivos de solicitar tratamiento suelen estar relacionados con la pérdida de motivación (84%) y las sensaciones paranoides (78%), detectándose además, en muchos casos, problemas respiratorios (86%) (Copeland et al., 2001a).

En segundo lugar destaca la resistencia de los pacientes a participar en programas de tratamiento en los que la mayoría de sujetos son dependientes de alcohol, heroína y cocaína y en los que no se oferta terapias específicas para *Cannabis* (Marijuana Treatment Project Research Group, 2004; Weiner et al., 1999).

Actualmente se propone aplicar al tratamiento de la dependencia del *Cannabis* los criterios que se aplican al tratamiento de la dependencia de cualquier droga: desintoxicación seguida de deshabituación.

La desintoxicación es el primer paso para el tratamiento de un trastorno por dependencia de una droga. Está dirigida a paliar el cuadro clínico que aparece cuando de forma brusca se deja de consumir la sustancia (síndrome de abstinencia), y por lo general se realiza un tratamiento sintomático (Haney 2005).

El tratamiento de deshabituación se refiere a la fase de tratamiento que se realiza después de la desintoxicación y que está dirigida a mantener la abstinencia en la sustancia y evitar la recaída en el consumo. En tanto que las adicciones son enfermedades crónicas y recidivantes, el tratamiento de deshabituación es fundamental para conseguir la abstinencia a largo plazo.

Los tratamientos propuestos para la desintoxicación y la deshabituación del abuso de *Cannabis* son psicológicos y farmacológicos.

6.1. Tratamientos psicológicos

Los tratamientos psicológicos son los habituales en el tratamiento de las drogodependencias: psicoterapia de orientación cognitivo conductual, psicoterapia motivacional y terapia de incentivos (Marijuana Treatment Project Research Group; 2004; Copeland et al., 2001b; Budney et al., 2000; Stephens et al., 2000; Stephens et al., 1994). Globalmente los resultados de los distintos estudios realizados con las diversas modalidades de psicoterapia comparadas entre si y con grupos control sin tratamiento, sugieren que las distintas psicoterapias son eficaces, aunque el principal problema, común a todas, es la falta de adhesión al tratamiento.

6.2. Tratamientos farmacológicos

Por el momento, no disponemos de ningún fármaco que haya demostrado su eficacia en el tratamiento de desintoxicación y deshabituación de la dependencia de *Cannabis*. Actualmente se están realizando diversos ensayos clínicos con fármacos con resultados prometedores, que pueden aportar nuevas estrategias farmacológicas y parecen mejorar los síntomas de abstinencia provocados por el consumo de *Cannabis* (Hart et al., 2005, Elkashef et al., 2008).

Los últimos estudios realizados en pacientes dependientes de *Cannabis* han demostrado que tan sólo el THC oral mejora considerablemente los síntomas de intoxicación y de abstinencia provocados por el consumo de *Cannabis*, reduciendo los síntomas de abstinencia, ansiedad, labilidad emocional, dificultad para dormir y escalofríos.

Otra estrategia farmacoterapéutica prometedora es actuar frente a la disminución de la dopamina en la vía mesolímbica dopaminérgica que se produce con el síndrome de abstinencia y tratar de esta manera la depresión y la ansiedad producida por esta causa. Por último, otra posible terapia farmacológica que ayude a los pacientes con síndrome de abstinencia y evite una posible recaída en el consumo, es la administración de antagonistas de los receptores cannabinoides, tales como el rimonabant que ha demostrado ser efectivo frente a los efectos fisiológicos y subjetivos del *Cannabis* (Budney et al., 2007). No obstante, éste ha sido retirado del mercado por producir depresión y trastornos psiquiátricos derivados de su uso (Ver posibles usos terapéuticos de los cannabinoides, capítulo 8).

Por lo tanto, el tratamiento del abuso y dependencia de Cannabis debe combinar la terapia psicológica y el tratamiento farmacológico sintomático.

VII. Aspectos legales

España ha suscrito y ratificado las Convenciones Internacionales de Naciones Unidas sobre control de estupefacientes, entre los que se incluye el Cannabis y sus derivados (incluídos en las listas amarillas I y IV y, por lo tanto, sujetos a medidas de fiscalización): Convención Única de 1961 sobre estupefacientes, enmendada por el Protocolo de 1972, y Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de 1988. Sin perjuicio de la aplicación directa de estos tratados, sus disposiciones han sido debidamente incorporadas y desarrolladas en el ordenamiento jurídico español.

Tanto el tráfico ilegal de *Cannabis* y sus derivados (entendiéndose por tal el cultivo ilícito y, en general, cualquier conducta que tienda a promover, favorecer o facilitar el consumo ilegal de tales sustancias) como el de cualquier otro estupefaciente, está castigado en el derecho español como delito, en el artículo 368 del Código Penal vigente. A efectos sancionadores, el artículo 368 distingue entre drogas que causan y que no causan grave daño a la salud, grupo este último en el que la jurisprudencia del Tribunal Supremo considera incluido el *Cannabis* y sus derivados. La pena aplicable a los responsables del delito de tráfico ilegal de *Cannabis* y sus derivados, siempre que en su comisión no concurra ninguna circunstancia agravante, será la de un año, como mínimo, y tres, como máximo, de prisión a la que se añade una multa del tanto al duplo del valor de la droga, que es objeto de decomiso. El Código Penal no considera delito, en ningún caso, el consumo, la posesión para el propio consumo y el cultivo de *Cannabis*, siempre que sea para el propio consumo del poseedor.

En el ámbito del derecho administrativo sancionador no hay diferencia de tratamiento legal del *Cannabis* con respecto a otros estupefacientes o sustancias psicotrópicas. *La Ley Orgánica 1/1992, de 21 de febrero, sobre Protección de la Seguridad Ciudadana,* considera infracción grave el consumo (también el abandono de los instrumentos utilizados) de cualquier droga tóxica cuando se produce en lugares públicos así como la posesión ilícita para el propio consumo en las mismas circunstancias. Las sanciones administrativas aplicables a los infractores de la Ley consisten en la aplicación de una multa, como mínimo de 301 euros, y como máximo de 30.000 euros, además de la incautación de la droga.

Es importante señalar que las sanciones administrativas impuestas en la aplicación de la *Ley Orgánica 1/1992, de 21 de febrero, sobre Protección de Seguridad Ciudadana* pueden suspenderse, primero, y quedar remitidas definitivamente, después, si los infractores, siempre que sean consumidores habituales o frecuentes de droga, se someten voluntariamente a tratamiento de deshabituación en un centro o servicio debidamente acreditado.

Tampoco las normas sobre seguridad vial diferencian entre *Cannabis* y otras sustancias. Según *la Ley 17/2005, de 19 de julio, por la que se regula el permiso y la licencia de conducción por puntos y se modifica el texto articulado de la ley sobre tráfico, circulación de vehículos a motor y seguridad vial, aprobado por el Real Decreto Legislativo 339/1990, de 2 de marzo de 1990* y en su artículo único, son infracciones muy graves, cuando no sean constitutivas de delito, las siguientes conductas:

a) La conducción por las vías objeto de esta Ley habiendo ingerido bebidas alcohólicas con tasas superiores a las que reglamentariamente se establezcan, y, en todo caso, la conducción bajo los efectos de estupefacientes, psicotrópicos, estimulantes y cualquier otra sustancia de efectos análogos.

b) Incumplir la obligación de todos los conductores de vehículos de someterse a las pruebas que se establezcan para detección de posibles intoxicaciones de alcohol, estupefacientes, psicotrópicos, estimulantes y otras sustancias análogas, y la de los demás usuarios de la vía cuando se hallen implicados en algún accidente de circulación.

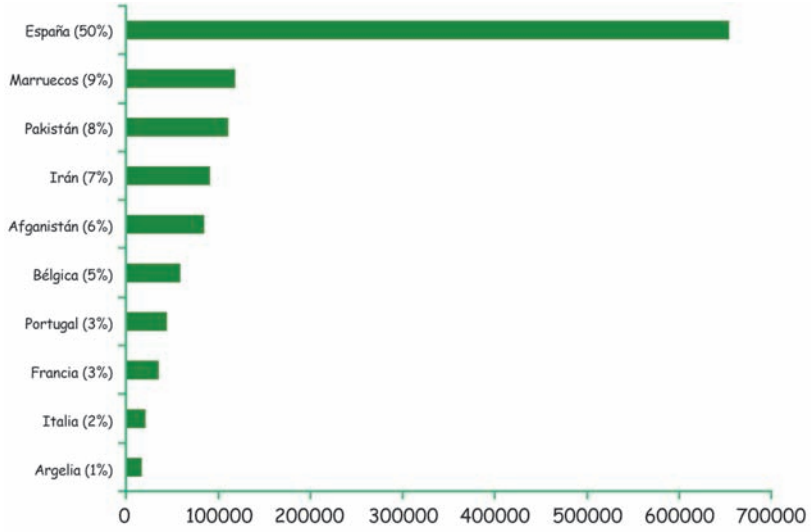
Como indica la Ley 17/2005 en el anexo II, el titular de un permiso o licencia de conducción que sea sancionado en firme en vía administrativa por la comisión de las infracciones anteriormente mencionadas, perderá 6 puntos de su permiso o licencia de conducción.

En cuanto a la lucha contra el tráfico ilícito de drogas, hay que destacar que el *Cannabis* sigue dominando los mercados mundiales de drogas ilícitas por lo que se refiere a la ubicuidad del cultivo, el volumen de la producción y el número de consumidores.

En 2007 las incautaciones de resina de *Cannabis* en el contexto mundial aumentaron alrededor del 29% a 1.300 toneladas métricas, siendo en Europa occidental y central donde las incautaciones aumentaron en mayor medida con un incremento del 33% respecto al año 2006.

Las incautaciones realizadas en España representaron el 50% del total incautado a nivel mundial, ocupando, una vez más, el primer puesto del ranking de países en incautaciones de resina de *Cannabis*. Por detrás quedan Marruecos y Pakistán con el 9% y 8% respectivamente de las incautaciones mundiales de resina de *Cannabis*, seguidos de Irán (7%), Afganistán (6%) y Bélgica (5%) (WHO, World Drug Report 2009). (Figura 9).

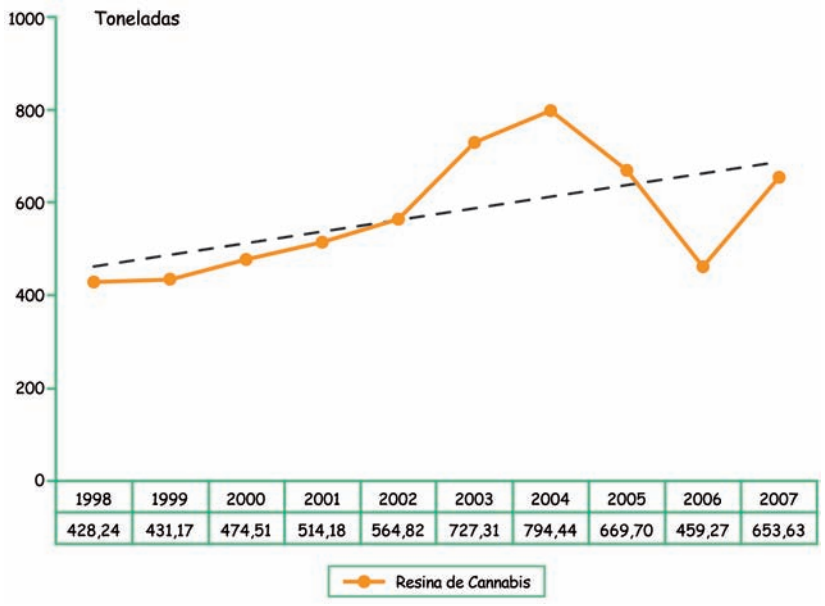
FIGURA 9. Cantidades decomisadas de hachís 1998-2007.



Fuente: Informe Estratégico del tráfico de Drogas 2008. CICO. Ministerio del Interior.

En España la evolución global de las cantidades incautadas de resina de *Cannabis* presenta una tendencia al alza como muestra la Figura 10 (Informe Estratégico del Tráfico de Drogas 2008).

FIGURA 10. Cantidades decomisadas de resina de *Cannabis* en España (toneladas) 1998-2007 y línea de tendencia.



Fuente: Informe Estratégico del tráfico de Drogas 2008. CICO. Ministerio del Interior.

En 2007 las incautaciones totales de hierba de *Cannabis* ascendieron a 5.557 toneladas métricas, un incremento de aproximadamente el 7% respecto del año anterior. Al igual que en 2006, la mayor parte de las incautaciones de hierba de *Cannabis* comunicadas en 2007 correspondieron a México (39% del total a nivel mundial) y a los Estados Unidos de América (26%). Además, en 2007 se incautaron pequeñas cantidades de aceite de *Cannabis* (equivalentes a 418 kilogramos). (WHO, World Drug Report 2009).

En la actualidad, las zonas de cultivo y producción de cannábicos se establecen en Marruecos (principalmente en la región del Rif), Afganistán, México, Colombia y Sudáfrica. Estimar la zona del mundo dedicada al cultivo de Cannabis es complicado, ya que en la mayoría de los países del mundo puede producirse tanto en el interior como al aire libre (WHO, World Drug Report 2009).

VIII. Posibles usos terapéuticos de los cannabinoides

Además de los usos recreacionales, el *Cannabis* se ha utilizado de forma empírica desde la antigüedad por sus supuestas propiedades terapéuticas. En los últimos años se ha descrito su consumo por parte de grupos de pacientes afectados por algunas enfermedades y se ha investigado su posible utilidad en diferentes indicaciones.

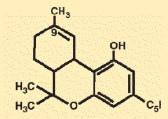
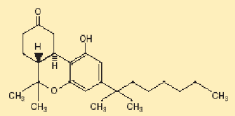
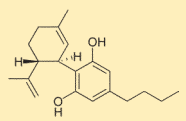
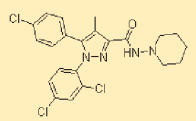
Es importante destacar que tan solo tres son las indicaciones terapéuticas autorizadas para algunos derivados del *Cannabis* (Tabla 12) y estos derivados no son el tratamiento de elección para esas patologías. Se emplean únicamente cuando los fármacos empleados en esas patologías no dan la respuesta adecuada y no existe ningún otro tratamiento efectivo; es decir, no se consideran medicamentos de primera línea de tratamiento.

El potencial terapéutico del *Cannabis* ha sido revisado ampliamente en numerosas publicaciones científicas (Ashton 2008; Abanades et al., 2005; Duran et al., 2004; Guy et al., 2004; Grotenhermen et al., 2003) y por organismos como el Comité Científico de la Cámara de los Lores Británica (House of Lords, 1998) o el Instituto de Medicina norteamericano (Institute of Medicine (IOM), 1999).

La indicación en la que existen más evidencias de su eficacia es la prevención y tratamiento de la nauseas y vómitos secundarios al tratamiento con antineoplásicos. También hay evidencias basadas en los resultados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en el tratamiento de la pérdida de apetito del síndrome de anorexia y caquexia (SIDA y cáncer terminal), en la esclerosis múltiple (tratamiento del dolor neuropático, control de la espasticidad muscular y otros síntomas) o en el tratamiento del dolor neuropático de otras etiologías (Baker et al., 2008; Russo, 2008).

Los medicamentos que incluyen compuestos cannábicos podrían resultar útiles en el tratamiento de glaucoma, ciertos síntomas del síndrome de Tourette, y pueden ser útiles como agentes neuroprotectores en lesiones cerebrales, enfermedades inflamatorias y algunos tipo de cáncer (Murray et al., 2007).

TABLA 12: *Cannabis* y derivados: Indicaciones aprobadas

Indicación	Principio activo	Nombre comercial (año de aprobación, país)	Forma farmacéutica/ Vía de administración	País
Náuseas y vómitos secundarios al tratamiento con antineoplásicos, que no responden a los tratamientos habituales	Dronabinol (2,5mg 5mg o 10 mg) THC sintético  Nabilona (1mg) cannabinoide sintético similar a THC 	Marinol® (Mayo de 1985 EEUU) Cesamet® (1985 EEUU, retirado en 1989, autorizado nuevamente en mayo de 2006 EEUU)	Cápsula /oral	EEUU, Reino Unido, Canadá, Irlanda
Pérdida de apetito en el síndrome de anorexia y caquexia en enfermos de SIDA	Dronabinol	Marinol (Diciembre de 1992 EEUU)	Cápsulas/oral	EEUU
Esclerosis múltiple: dolor de tipo neuropático que no responde a otros tratamientos	Delta-9-tetrahidrocannabinol (27mg/ml) y cannabidiol (25mg/ml) procedentes de extracto de *Cannabis sativa* L.	Sativex® (Abril de 2005 Canadá)	Spray bucal/sublingual	Canadá
Analgésico en pacientes con cáncer avanzado que experimentan dolor moderado o severo persistente basal y no responden a la máxima dosis tolerada de opioides	A Delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol 	Sativex® (Agosto de 2007 Canadá)	Spray bucal/sublingual	Canadá
Adyuvante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes obesos (IMC ≥ 30 kg/m2), o pacientes con sobrepeso (IMC> 27 kg/m2) con factor(es) de riesgo asociados, como la diabetes tipo 2 o dislipemia	Rimonabant (20 mg) antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1 (CB1) 	Acomplia® (Junio de 2006 UE, retirado en enero de 2009 por producir trastornos psiquiátricos y depresión en un alto porcentaje de los pacientes sometidos a tratamiento)	Comprimido/oral	UE

Fuente: Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

En la Tabla 12 se presentan las únicas indicaciones médicas aprobadas, hasta el momento, para la prescripción de algunos de los derivados del Cannabis (naturales o sintéticos) (Murray et al., 2007; Abanades et al., 2005). Los preparados descritos no son el tratamiento de elección de estas patologías sino que son una alternativa a emplear en el caso de que no se observe respuesta a otros fármacos.

Como ocurre con la mayoría de medicamentos, el uso terapéutico de los cannabinoides precisa de la intervención de un médico para realizar el diagnóstico, seleccionar el tratamiento y prescribir el que se ajuste mejor a las necesidades del paciente y hacer el seguimiento de la eficacia así como de la toxicidad del medicamento y la evolución de la enfermedad.

IX. Conclusiones

1. El *Cannabis* es la droga ilegal más consumida en todo el mundo. Tanto en la Unión Europea como en España se ha iniciado una etapa de estabilización o incluso de descenso de su consumo. Sin embargo, los niveles de consumo permanecen elevados, por lo que la identificación de una respuesta efectiva al consumo de *Cannabis* sigue constituyendo un objetivo principal dentro del debate europeo y nacional.

2. El consumo de *Cannabis*, junto con el de alcohol y tabaco, forma parte de los hábitos y estilos de vida de una proporción importante de jóvenes. Estos consumos, junto a la baja percepción de riesgo de los mismos y a una mayor disponibilidad para conseguir estas sustancias, hacen que el *Cannabis* se haya convertido en una droga de uso recreativo cuyo consumo es banalizado por los jóvenes y su uso continuado puede llevar al abuso o a la dependencia.

3. Aunque el *Cannabis* sea la primera droga ilegal consumida y existan estudios que sugieren que puede actuar como facilitadora de otras sustancias, ello no significa que todos los que la consumen acaben consumiendo otras drogas.

4. El inicio precoz del consumo de *Cannabis*, aumenta el riesgo de la presencia de problemas relacionados con su consumo, tanto en el ámbito escolar, como en el social y de trastornos mentales.

5. El consumo de *Cannabis* en el periodo académico se asocia a peores calificaciones académicas, menor satisfacción, actitudes negativas hacia la escuela, pobre rendimiento escolar, aumento del absentismo y mayor prevalencia de abandono de los estudios.

6. El consumo de *Cannabis* produce alteraciones a nivel del SNC y de otros órganos y sistemas, siendo éstas de peor pronóstico cuando el inicio del consumo es más precoz.

7. El consumo de *Cannabis* a diario y durante periodos prolongados, puede producir deficiencias en la memoria, la atención, la capacidad psicomotora y otros trastornos mentales.

8. El *Cannabis* es una droga y como tal se comporta por lo que su consumo continuado puede llevar al abuso o la dependencia.

9. El consumo de *Cannabis* puede triplicar el riesgo de aparición de psicosis sobre todo en sujetos vulnerables.

10. La proporción de sujetos que demanda tratamiento por consumo de *Cannabis* es muy baja si se tiene en cuenta el elevado número de sujetos con consumo problemático de esta sustancia (2,2 % de jóvenes de 14-18 años).

X. Bibliografía

Abanades S, Cabrero A, Fiz J, Farré M. Farmacología clínica del *Cannabis*. Dolor. 2005;20:187-98.

Agosti V, Nunes E, Levin F. Rates of psychiatric comorbidity among US residents with lifetime *Cannabis* dependence. American Journal of Drug and Alcohol Abuse. 2002;28:645-654.

Aldington S, Williams M et al. Effects of *Cannabis* on pulmonary structure, function and symptoms. Thorax. 2007; 0:1-7.

American Psychiatric Association. DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition-TR. American Psychiatric Association. 2000. Washington, DC.

Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. *Cannabis*-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. Br J Psychiatry. 2005;187:510-15.

Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. Brit Med J. 2002;325(7374):1212–1213.

Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray R. Causal association between *Cannabis* and psychosis: Examination of the evidence. Br J Psychiatry. 2004; 184: 110-17.

Ashtari M, Cervellione K et al. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy *Cannabis* use. J Psychiatr Res. 2009; 43(3): 189-204.

Ashton CH. Pharmacology and effects of *Cannabis*: A brief review. Br J Psychiatry. 2001;178:101-6.

Ashton J. Pro-drugs for indirect cannabinoids as therapeutic agents. Curr Drug Deliv. 2008; 5(4):243-7.

Aviello G, Romano B, Izzo AA. Cannabinoids and gastrointestinal motility: animal and human studies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2008; 12(1): 81-93.

Baker D, Pryce G. The endocannabinoid system and multiple sclerosis. Curr Pharm Des. 2008; 14(23):2326-36.

Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT. *Cannabis* abuse and serious suicide attempts. Addiction. 1999; 94: 1155-1164.

Beck F, Legleye S, Spilka S. Multiple psychoactive substance use (alcohol, tobacco and *Cannabis*) in the French general population in 2005. Presse Med. 2008; Feb 37(2 Pt 1): 207-15.

Biecheler MB, Peytavin JF, Sam Group, Facy F, Martineau H. SAM survey on "Drugs and fatal accidents": Search of substances consumed and comparison between drivers involved under the influence of alcohol or *cannabis*. Traffic Inj Prev. 2008; 9(1):11-21.

Blows S, Ivers RQ, Connor J, Ameratunga S, Wodward M, Norton R. Marijuana use and car crash injury. Addiction 2005; 100: 605-611.

Bogenschutz MP. Drug Information Libraries on the Internet. J of Psychoactive Drugs. 2000; 32: 249-258.

Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, van Gerven JM, Ramsey NF, Lammertsma AA, Kahn RS. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. Neuropsychopharmacology. 2009;34:759-66.

Bovasso GB. *Cannabis* abuse as a risk factor for depressive symptoms. Am J Psychiatry. 2001;158:2033-7.

Boyer EW, Woolf A. What's New on the Street? Clinical Pediatric Emergency Medicine. 2000;1:13-17.

Brown TT, Dobs AS. Endocrine Effects of Marijuana. J Clin Pharmacol. 2002;42:90S-96S.

Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ, Novy PL. Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. J Consult Clin Psych. 2000; 68:1051–1061.

Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of *Cannabis* withdrawal syndrome. Am J Psychiatry. 2004; 161:1967-1977.

Budney AJ, Roffman R et al. Marijuana dependence and its treatment. Addict Sci Clin Pract. 2007;4(1):4-16.

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;40:115-9.

Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset *Cannabis* use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-Omethyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene 3 environment interaction. Biol Psychiat. 2005;57(10): 1117–1127.

Chait LD, Burke KA. Preference for high-versus low-potency marijuana. Pharmacol Biochem Behav. 1994; 49: 643-647.

Cheer JF, Wassum K, Hein M, Phillips P, Wightman R. Cannabinoids enhance subsecond dopamine rlease in the nucleo accumbens of awake rats. J Neuroscience. 2004; 24: 4393-400.

Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N, Patton GC. Adolescent precursors of *Cannabis* dependence: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. Br J Psychiatry. 2003;182:330-6.

Copeland J, Swift W, Rees V. Clinical profile of participants in a brief intervention program for *Cannabis* use disorders. J Subst Abuse Treat. 2001; 20: 45-52. (a)

Copeland J, Swift W, Roffman R, Stephens R. A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for *Cannabis* use disorder. J Subst Abuse Treat. 2001, 21:55–64. (b)

Corrigan D. The pharmacology of *Cannabis*: issues for understanding its use in: A Cannabis reader:global issues and local experiences, Monograph series 8, Volume 1, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2008, Lisboa.

D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. Biol Psychiat. 2005; 57(6):594–608.

Daling JR, Doody DR, Sun X et al. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. Cancer. 2009, 9 feb, published on line.

De Fonseca FR, Gorriti MA, Fernandez-Ruiz JJ, Palomo T, Ramos JA. Down regulation of rat brain cannabionoid sites after chronic Δ9- tetrahydrocannabinol treatment. Pharmacol Biochem Behav. 1994;47:33-40.

De Irala J, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Causal relationship between *Cannabis* use and psychotic symptoms or depression. Should we wait and see? A public health perspective. Med Sci Monit. 2005; 11: RA355-358.

Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between *Cannabis* use and depression. Addiction. 2003;98(11):1493-504 (a)

Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between *Cannabis* use and psychosis. Drug Alcohol Depen. 2003;71(1):37–48.(b)

Degenhardt L, Hall W, Lysnkey M. The relationships between *Cannabis* use and other substance use in the general population. Drug Alcohol Depend. 2001;64: 319-327.

Degenhardt L, Hall W. *Cannabis* and psychosis. Curr Psychiatry Rep. 2002;4(3):191–196

DeWit DJ, Offord DR, Wong M. Patterns of onset and cessation of drug use over the early part of the life course. Health Educ Behav. 1997;24(6):746-58.

Duran M, Laporte JR, Capella D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del *Cannabis* y el sistema cannabinoide. Med Clin (Barc). 2004;122:390-8.

Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W., Schilling L, Gigerenzer G, Hoeche MR. Specific attentional dysfunction in adults following early start of *Cannabis* use. Psychopharmacology. 1999;142(3):295-301.

Elkashef A, Vocci F et al. Marijuana neurobiology and treatment. Subst Abus. 2008;29(3):17-29.

Falck RS, Carlson RG, Wang J, Siegal HA. Sources of information about MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): Perceived accuracy, importance, and implications for prevention among young adult users. Drug Alcohol Depend. 2004;74:45-54.

Ferdinand RF, Sondeijker F, Van der Ende J, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. *Cannabis* use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. Addiction. 2005;100(5):612–618.

Fergusson DM, Boden JM. *Cannabis* use and later outcomes. Addiction. 2008;103(6):969–76.

Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between *Cannabis* use and psychotic symptoms. Addiction. 2005;100(3):354–366.

Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N. *Cannabis* use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. Addiction. 2002;97:1123-35.

Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset *Cannabis* use and psychosocial adjustment in young adults. Addiction. 1997;92:279-96.

Fergusson DM, Horwood LJ. Does *Cannabis* use encourage other forms of illicit drug use? Addiction. 2000;95:505–20.

Fergusson DM, Poulton R, Smith PF, Boden JM. *Cannabis* and psychosis. BMJ. 2006;332:172-174.

Flash Eurobarometer 233: Young People and Drugs among 15-24 year-olds. Analytical report. European Commission. Mayo 2008. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_publication/eurobarometers_en.htm

Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carrol C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. Arch Gen Psychiatry. 2009;66:95-105.

Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics. Ann Pharm Fr. 2008;66(4):232-44.

Grant BF, Dawson DA. Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. J Subst Abuse. 1998;10(2):163-73.

Grotenhermen F, Leson G, Berghaus g, Drummer OH, Krüger HP, et al. Developing limits for driving under *Cannabis*. Addiction. 2007;102(12):1910-7.

Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet. 2003;42:327-60.

Grotenhermen F, Russo E, Navarrete R (editores). *Cannabis* y cannabinoides, farmacología, toxicología y potencial terapéutico. Sevilla: Castellarte. 2003.

Gudlowski Y, Lautenschlager M. Impact of *Cannabis* consumption on brain development and the risk of developing psychotic disorders. Gesundheitswesen. 2008; 70(11):653-7.

Guy GW, Whittle BA and Robson PJ. Editores. The medicinal uses of *Cannabis* and cannabinoids. London. Pharmaceutical Press. 2004.

Hall et al. The health and psychological effects of *Cannabis* use. Monograph Series Nº 44. Commonwealth of Australia. 2001. Disponible en: http://www7.health.gov.au/pubhlth/publicat/document/mono44.pdf.

Hall W, Solowij N. Adverse effects of *Cannabis*. Lancet. 1998;352:1611-1616.

Hall W. Is *Cannabis* use psychotogenic?. Lancet. 2006; 367:193-195.

Hall WD, Lynskey M. Is *Cannabis* a gateway drug? Testing hypothesis about the relationship between *Cannabis* use and the use of other illicit drugs. Drug Alcohol Rev. 2005;24:39-48.

Halpern JH, Pope HG. Hallucinogens on the Internet: A vast new source of underground drug information. Am J Psychiatry. 2001;158:481-483.

Haney M. The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment. Current Psychaitry reports. 2005;7:360-6.

Hart CL. Increasing treatment options for *Cannabis* dependence: a review of potential pharmacotherapies. Drug Alcohol Depend. 2005;80:147-159.

Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al. Prospective cohort study of *Cannabis* use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. Brit Med J. 2005;330(7481):11. (b)

Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of *Cannabis* use. Schizophr Bull. 2005;31(3):608-12. (a)

Hollister LE. Health aspects of *Cannabis*. Pharmacol Rev. 1986;38:1-20.

House of Lords Select Committee on Science and Technology. *Cannabis*: The Scientific and Medical Evidence. London: House of Lords, The Stationary Office, 1998. Disponible en: http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/ld199798/ldselect/ldsctech/151/15101.htm.

Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. Int J Neuropsychoph. 2004;7(1): S7–S13.

Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. Neuropharmacology. 2004;47(1):345-58.

Huestis M.A. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ-9-THC, Cannabidiol and Cannabinol. En: Pertwee R, editor. Cannabinoids. Germany:Springer. 2005. 657-690.

Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. Chemistry & Biodiversity. 2007;4:1770-1804.

Hunault CC, Mensinga TT 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 (Berl). 2009; 204:85-94.

Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D. Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. Neurotoxicol Teratol. 2005;27(2):221-9.

Informe de la Comisión Clínica de la DGPNSD sobre Cannabis 2006. Moya C, Farré M, Torrens M, Sánchez A, Álvarez C, Salvador J, Bobes J, Díez E, Flores J, Luna A. Ministerio de Sanidad y Consumo. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid. Informes de la Comisión Clínica: 1.

Informe estratégico del tráfico de drogas. Ministerio del Interior. Secretaría de Seguridad. Centro de Inteligencia contra el Crimen Organizado. Diciembre 2008.

Institute of Medicine (IOM). Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. Washington, DC: National Academy Press. 1999.

Iversen L. *Cannabis* and the brain. Brain. 2003;126:1252-70.

Johns A. Psychiatric effects of *Cannabis*. Br J Psychiatry. 2001;178:116-122.

Jones AW, Holmgren A, Kugelberg FC. Driving under the influence of *Cannabis*: a 10-year study of age and gender in the concentrations of tetrahydrocannabinol in blood. Addiction. 2008;103(3):452-61.

Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. J Clin Pharmacol. 2002;42:58S-63S.

Karila L, Cazas O, Danel T, Reynaud M. Short- and long-term consequences of prenatal exposure to *Cannabis*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006; 35(1):62-70.

Kemplova D, Sánchez A, Vicente J, Barrio G, Domingo A, Suelves JM, Llorens N, Prieto L, Brime B y Ramírez V. Consumo problemático de *Cannabis* en estudiantes españoles de 14-18 años: Validación de escalas. Estudio colaborativo entre la DGPNSD y el OEDT. Informes, Estudios e Investigación en Drogodependencias, Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid 2009.

Khazaal Y, Chatton A, Cochand S, Zullino D. Quality of web-based information on *Cannabis* addiction. J Drug Educ. 2008;38(2):97-107.

Khiabani HZ, Morland J, Bramness JG. Frequency and irregularity of heart rate in drivers suspected of driving under the influence of *Cannabis*. Eur J Intern Med. 2008; 19(8): 608-612.

Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB. *Cannabis* intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. British Medical Journal. 2005;331:1371-1376.

Lundqvist T. Cognitive consequences of *Cannabis* use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. Pharmacol Biochem Behav. 2005;81:319-30.

Luzi S, Morrison PD et al. What is the mechanism whereby *Cannabis* use increases risk of psychosis? Neurotox Res. 2008;14(2-3):105-12.

Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, Statham DJ, Martin NG, Heath AC. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for *Cannabis* dependence and early-onset *Cannabis* use. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(10):1026-32

Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, Slutske WS, Madden PA, Nelson EC, Statham DJ, Martin NG. Escalation of drug use in early-onset *Cannabis* users vs co-twin controls.JAMA. 2003;289(4):427-33

Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, Oppenkowski T, Stokes-Lampard H, Davey Smith G. Psychological and social sequelae of *Cannabis* and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. Lancet. 2004;363:1579-88.

Mann R, Brands B, Macdonald S, Stoduto G. Impacts of *Cannabis* on driving: An analysis of current evidence with an emphasis on Canadian data. Ontario: Road Safety and Motor Vehicle Regulation. 2003.

Manzanares J, Corchero J, Romero, Fernández-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. Trends Pharmacol Sci. 1999;20:287-293.

Marijuana Treatment Project (MTP) Research Group; Brief treatments for *Cannabis* dependence: findings from a randomized multisite trial. J Consult Clin Psychology. 2004;72:455-466..

Mason O, Morgan CJ et al. Acute *Cannabis* use causes increased psychotomimetic experiences in individuals prone to psychosis. Psychol Med. 2008; 19:1-6.

Mass R, Bardong C, Kindl K, Dalaume B. Relationship between *Cannabis* use, schizotypal traits, and cognitive function in healthy subjects. Psychopathology. 2001; 34: 209.14.

McGuire PK, Jones P, Harvey I, Williams M, McGuffin P, Murray RM. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with *Cannabis*-associated psychosis. Schizophr Res. 1995;15(3):277–281.

Moore BA, Budney AJ. Relapse in outpatient treatment for marijuana dependence. J Subst Abuse Treat. 2001; 21: 55-64.

Moore THM, Zammit S et al. *Cannabis* use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet. 2007; 370: 319-328.

Morral AR, McCaffrey DF, Paddock SM. Reassessing the marijuana gateway effect. Addiction. 2002; 97: 1493-1504.

Murray RM, Morrison PD et al. *Cannabis*, the mind and society: the hash realities. Nat Rev Neurosci. 2007; 8:885-895.

Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith WB. *Cannabis* affects the severity of schizophrenic symptoms: Results of a clinical survey. Psychol Med. 1986; 16: 515-520

Observatorio Español sobre Drogas (OED). Informe 2009: Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2009, Madrid. (En prensa).

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT). Informe anual 2008: El problema de la drogodependencia en Europa. 2008, Lisboa.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación internacional de las enfermedades. 10ª revisión. Organización Mundial de la Salud. 1992, Geneva.

Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S, Roset PN, Poudevida S, Farré M, Segura J, De la Torre R. Modulation of the immune system in *Cannabis* users. JAMA. 2003; 289:1929-31.

Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. *Cannabis* use and mental health in young people: cohort study. BMJ. 2002;325(7374):1195-8.

Pertwee R. receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabiniods and endocannabinoids. Guy G.W , Whitlle B.A, Robson P.J, editors. The medicinal uses of *Cannabis* and cannabinoids. London: Pharmaceutical Press. 2004; 103-117.

Pistis M, Serra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL. Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. Biol Psychiatry. 2004;56(2):86-94

Poole R, Brabbins C. Drug induced psychosis. Br J Psychiatry. 1996; 168: 135-138.

Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset *Cannabis* use and cognitive deficits: what is the nature of the association. Drug Alcohol Depend. 2003;69:303-310.

Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term *Cannabis* users. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:909-915.

Pope HG Jr, Gruber AJ, Turgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of *Cannabis*: the current status of research. Drug and Alcohol Dependence. 1995;38:25-34.

Ramaekers JG, Berghaus G, Van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after *Cannabis* use. Drug and Alcohol Dependence. 2004; 73: 109-111.

Ramaekers JG, Robbe H, O'Hanlon J. Marijuana, alcohol and actual driving performance. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2000; 15: 551–558.

Ranganathan M, Braley G et al. The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. Psychopharmacology (Berl.). 2008; Dec 16. (Epub ahead of print)

Rogers RD, Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. Curr Opin Neurobiol. 2001;11:250-257

Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. Ther Clin Risk Manag. 2008; 4(1):245-59.

Saso L. Effects of drug abuse on sexual response. Ann Ist Super Sanita. 2002;38:289-96.

Schempf AH, Strobino DM. Illicit drug use and adverse birth outcomes; is it drugs or context? J Urban Health. 2008;85(6):858-73.

Schifano F, Deluca P, Baldacchino A, Peltoniemi T, Scherbaum N, Torrens M et al. (on behalf of the Psychonaut 2002 research group).: Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU project. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(4) :640-6.

Schneider M, Koch M. Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. Neuropsychopharmacol. 2003;28: 1760–1769.

Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. *Cannabis* as a risk factor for psychosis: systematic review. J Psychoapharmacology. 2005; 19: 187-194.

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

Smit F, Bolier L, Cujipers P. *Cannabis* use and the risk of later schizophrenia: A review. Addiction. 2004;99(4):425-30

Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J. Marijuana Treatment Project Research Group. Cognitive functioning of long-term heavy *Cannabis* users seeking treatment. JAMA. 2002; 287:1123-1131.

Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J. Early adolescent *Cannabis* exposure and positive and negative dimensions of psychosis. Addiction. 2004;99(10):1333–1341.

Stephens RS, Roffman RA, Curtin L: Extended versus brief treatment for marijuana use. J Consult Clin Psychology. 2000, 68:898–908.

Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE: Treating adult marijuana dependence: a test of the relapse prevention model. J Consult Clin Psychology. 1994, 62:92–99.

Stirling J, Barkus EJ et al. *Cannabis* induced psychotic-like experiences are predicted by high schizotypy. Confirmation of preliminary results in a large cohort. Psychopathology. 2008; 41(6):371-8.

Substance Abuse & Mental Health Services Administration, SAMSHA's Office of Applied Studies (OAS), National Survey on Drug Use & Health (NSDUH) 2007.

Swift W, Hall W, Copeland J. One year follow-up of *Cannabis* dependence among long-term users in Sydney, Australia. Drug Alcohol Depend. 2000; 59: 309-318.

The 2007 ESPAD Report. Substance Use Among Students in 35 European Countries. Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A, Kraus L. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs, (CAN), The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) Council of Europe, Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group). Suecia. 2009.

The Psychonaut 2002 Project. October 2002-September 2004. Final report. Agreement nº SPC.2002306. Commission of the European Communities. Directorate-General. Health and Consumer Protection. 12 January 2005.

Thomas H. A community survey of adverse effects of *Cannabis* use. Drug Alcohol Depend. 1996; 42: 201-207.

Thomas H. Psychiatric symptoms in *Cannabis* users. Br J Psychiatry. 1993; 163: 141-149.

Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJ. *Cannabis* and the developing brain: insights from behavior. Eur J Pharmacol. 2008;585(2-3):441-52.

Tunving K. Psychiatric effects of *Cannabis* use. Acta Psychiatr Scand. 1985; 72: 209-217.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2009 World Drug Report. Vienna United Nations 2009.

Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. *Cannabis* use and psychosis: a longitudinal population based study. Am J Epidemiol. 2002;156(4):319–327.

Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. *Cannabis* use and age at onset of schizophrenia. Am J Psychiat. 2004;161(3):501–506.

Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Jiménez CO, Pérez-García M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of *Cannabis*, stimulant, and opioid abuse. Neuropsychol Rev. 2004;14:1-41.

Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD. Effects of *Cannabis* and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. Psychol Med. 2003; 33(1):23–32.

Von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Hofler M, Sonntag H, Wittchen HU. The natural course of *Cannabis* use, abuse and dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. Drug Alcohol Depend. 2001; 64: 347-361.

Wachtel SR, ElSohly MA, Ross SA, Ambre J, de Wit H. Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. Psychopharmacology (Berl). 2002;161:331-9.

Wax, PM. Just a Click Away: Recreational Drug Web Sites on the Internet. Pediatrics. 2002;109:96

Weiner MD, Sussman S, McCuller WJ, Lichtman K. Factors in marijuana cessation among high risk-youth. J Drug Education. 1999; 29: 337-357.

Yücel M, Solowij N et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy *Cannabis* use. Arch Gen Psychiatry. 2008; 65(6): 694-701.

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported *Cannabis* use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. Brit Med J. 2002;325(7374):1199.