

Research Report

Revised October 2019

La marihuana – Reporte de investigación

Table of Contents

La marihuana – Reporte de investigación

Carta de la directora

¿Qué es la marihuana?

¿Qué alcance tiene el consumo de marihuana en Estados Unidos?

¿Qué efectos tiene la marihuana?

¿Cómo produce sus efectos la marihuana?

¿El consumo de marihuana afecta la capacidad de conducir?

¿La marihuana es adictiva?

¿Cuáles son los efectos a largo plazo de la marihuana en el cerebro?

¿La marihuana es una droga de inicio?

¿Cómo afecta el consumo de marihuana la vida escolar, laboral y social?

¿Existe una conexión entre el consumo de marihuana y los trastornos psiquiátricos?

¿Qué efectos tiene la marihuana en la salud de los pulmones?

¿Qué efectos tiene la marihuana en otros aspectos de la salud física?

¿La marihuana es segura y eficaz como medicina?

¿Cuáles son los efectos de la exposición secundaria al humo de la marihuana?

¿El consumo de marihuana durante el embarazo y después del parto puede perjudicar al bebé?

Tratamientos disponibles para los trastornos por consumo de marihuana

¿Dónde puedo obtener más información sobre la marihuana?

Referencias

La marihuana – Reporte de investigación

La información en la *Serie de Reportes de Investigación* forma parte del dominio público y se puede reproducir sin necesidad de pedir autorización. Se agradece mencionar la fuente de la información.

Carta de la directora



Foto: NIDA

Las políticas sobre la marihuana han cambiado, y su consumo con fines médicos y recreativos se ha legalizado en varios estados. Estas modificaciones sugieren que la marihuana está ganando más aceptación en la sociedad. Por ese motivo, es particularmente importante que las personas comprendan qué es lo que se sabe, tanto sobre los efectos perjudiciales para la salud como los posibles beneficios terapéuticos que se atribuyen a la marihuana.

Dado que la marihuana distorsiona la percepción y deteriora la memoria a corto plazo y la capacidad de juicio, puede disminuir el desempeño escolar o laboral y crear riesgos al conducir un vehículo. También afecta sistemas del cerebro que continúan desarrollándose hasta la etapa inicial de la adultez, por lo que el consumo regular por parte de los adolescentes puede tener efectos negativos y duraderos en su desarrollo cognitivo; eso los pondría en una situación de desventaja competitiva y posiblemente interferiría con su bienestar de varias otras maneras. Además, contrariamente a lo que se cree, la marihuana puede ser adictiva, y consumir marihuana durante la adolescencia puede

aumentar la probabilidad de tener otros problemas de consumo o adicción.

Si el fumar marihuana o consumirla de alguna otra forma tiene efectos terapéuticos que superan los riesgos de salud es todavía un interrogante abierto que la ciencia no ha resuelto. Si bien muchos estados permiten ahora la dispensación de marihuana con fines medicinales y hay cada vez más datos anecdóticos de la eficacia de compuestos derivados de la marihuana, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) no ha aprobado la “marihuana medicinal”. Sin embargo, durante décadas ha habido medicamentos seguros basados en sustancias cannabinoideas derivadas de la planta de marihuana, y se están creando más.

Este informe de investigación pretende ser un resumen útil de las últimas conclusiones científicas sobre la marihuana y sus efectos en quienes la consumen a cualquier edad.

Nora D. Volkow, M.D.

Directora

Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas

¿Qué es la marihuana?



Imagen por ©iStock.com/[nicoolay](https://www.iStock.com/nicoolay)

La marihuana—también llamada *weed*, *herb*, *pot*, *grass*, *bud*, *ganja*, *Mary Jane* y una gran cantidad de otros términos callejeros—es una mezcla gris-verdosa de hojas y flores secas y trituradas del *cannabis sativa*, la planta del cáñamo. Algunas personas fuman marihuana en cigarrillos arrollados llamados *porros*; muchas usan pipas, pipas de agua (a veces llamadas *bongs*) o cigarrillos de marihuana llamados *blunts* (que por lo común se arman cortando un cigarrillo a lo largo y reemplazando todo o parte del tabaco con marihuana).¹ La marihuana también se puede usar para preparar té y, especialmente cuando se vende o consume con fines medicinales, a menudo se mezcla en alimentos (comestibles) como *brownies*, galletas o dulces. Las formas más potentes de marihuana incluyen la sinsemilla (proveniente de plantas femeninas de atención especial) y las resinas concentradas que contienen altas dosis de los ingredientes activos de la marihuana, como el aceite de hachís similar a la miel, el *budder* suave y ceroso y el firme *shatter*, con aspecto de ámbar. Estas resinas son cada vez más populares entre quienes las consumen con fines recreativos o médicos.

La principal sustancia psicoactiva (es decir, que altera la mente) de la marihuana, que es responsable de la mayor parte de los efectos embriagadores que buscan las personas, es el *delta-9-tetrahydrocannabinol* (THC). Esta sustancia se encuentra en la resina que producen las hojas y los brotes, principalmente de la planta hembra de cannabis. La planta también contiene más de 500

sustancias químicas, incluidos más de 100 compuestos que están relacionados químicamente con el THC y se conocen como *cannabinoides*.²

¿Qué alcance tiene el consumo de marihuana en Estados Unidos?

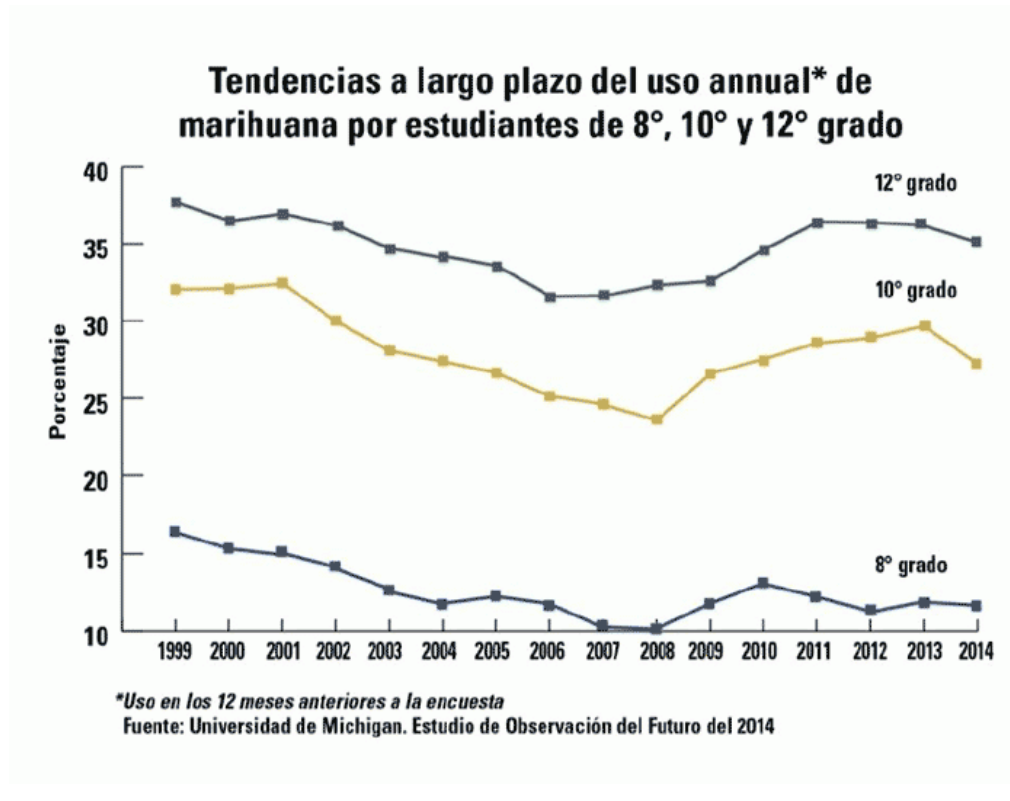
Según la Encuesta Nacional sobre el Consumo de Drogas y la Salud del 2015, la marihuana es la droga ilegal de mayor consumo (22.2 millones de personas consumieron marihuana el mes anterior).³

El consumo es más prevalente entre hombres que entre mujeres, una brecha de género que se amplió entre el 2007 y el 2014.⁴

El consumo de marihuana está generalizado entre los adolescentes y los adultos jóvenes. Según la encuesta Observando el futuro (Monitoring the Future)—una encuesta anual sobre el consumo de drogas y la actitud de los estudiantes de escuela media y secundaria hacia las drogas en todo el país—, la mayoría de las mediciones del consumo de marihuana entre alumnos de 8.º, 10.º y 12.º grado alcanzó un máximo hacia mediados y fines de la década de 1990, y luego comenzó un período de declinación gradual hasta mediados de la década del 2000, antes de nivelarse. La mayoría de las mediciones volvieron a mostrar algo de declinación en los últimos 5 años. La percepción que tienen los adolescentes de los riesgos del consumo de marihuana ha ido disminuyendo constantemente en la última década, posiblemente a consecuencia del mayor debate público sobre la legalización o la flexibilización de las restricciones para el consumo medicinal y recreativo de marihuana. En el 2016, el 9.4% de los estudiantes de 8.º grado reportaron haber consumido marihuana en el último año, y el 5.4% en el último mes (consumo actual). Entre los estudiantes de 10.º grado, el 23.9% había consumido marihuana el último año y el 14.0% lo había hecho el último mes. Los índices de consumo de los estudiantes de 12.º grado fueron aún más altos: el 35.6% había consumido marihuana durante el año anterior a la encuesta y el 22.5% lo había hecho el último mes; el 6.0% dijo que consumían marihuana todos los días o casi todos los días.⁵

Las emergencias médicas con una posible conexión al consumo de marihuana también aumentaron. La Red de Advertencia del Abuso de Drogas (DAWN, Drug Abuse Warning Network), un sistema de vigilancia del impacto de las drogas sobre la salud, estimó que, en el 2011, en Estados Unidos hubo casi 456,000 visitas a salas de emergencia relacionadas con las drogas en las cuales se mencionó la

marihuana en el expediente médico (un aumento del 21% con respecto al 2009). Alrededor de dos tercios de los pacientes eran hombres, y el 13% tenían entre 12 y 17 años.⁶ No se sabe si este aumento se debe a un aumento del consumo, a un aumento de la *potencia* de la marihuana (la cantidad de THC que contiene) o a otros factores. Sin embargo, cabe destacar que la mención de la marihuana en los expedientes médicos no indica necesariamente que estas emergencias estuvieron relacionadas directamente con una intoxicación por marihuana.



¿Qué efectos tiene la marihuana?

Cuando se fuma marihuana, el THC y otras sustancias químicas de la planta pasan de los pulmones al torrente sanguíneo, que rápidamente los transporta a través del cuerpo y hasta el cerebro. La persona comienza a sentir los efectos en forma casi inmediata (ver "[¿Cómo produce sus efectos la marihuana?](#)"). Muchos experimentan una euforia placentera y una sensación de relajación. Otros

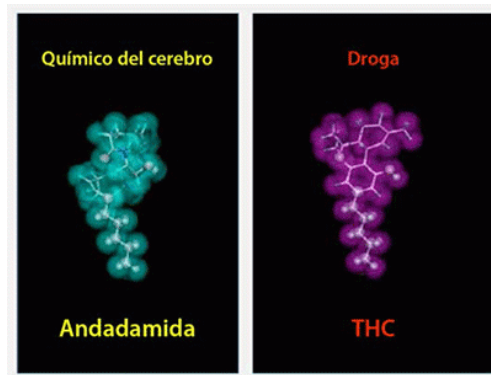
efectos comunes, que pueden variar ampliamente de persona a persona, incluyen una mayor percepción sensorial (por ejemplo, colores más brillantes), risa, alteración de la percepción del tiempo y aumento del apetito.

Si la marihuana se consume en alimentos o bebidas, los efectos demoran un poco más—por lo general aparecen después de 30 minutos a una hora—porque la droga debe pasar primero por el sistema digestivo. Al comer o beber marihuana, la cantidad de THC que ingresa al torrente sanguíneo es considerablemente menor que cuando se fuma una cantidad equivalente de la planta. Debido a los efectos más lentos, es posible que las personas consuman inadvertidamente más THC del que tenían intención de consumir.

Las experiencias placenteras con la marihuana no son de ningún modo universales. Hay personas que, en vez de relajación y euforia, sienten ansiedad, miedo, desconfianza o pánico. Estos efectos son más comunes cuando se consume demasiada cantidad, cuando la marihuana es más potente de lo esperado o si la persona no tiene experiencia. Quienes han consumido grandes dosis de marihuana pueden experimentar una psicosis aguda, que incluye alucinaciones, delirio y la pérdida del sentido de identidad personal. Estas reacciones desagradables—si bien temporarias—se diferencian de los trastornos psicóticos más duraderos (como la esquizofrenia) que pueden estar relacionados con el consumo de marihuana en personas vulnerables. (Ver "[¿Existe una conexión entre el consumo de marihuana y los trastornos psiquiátricos?](#)")

Si bien cantidades detectables de THC pueden permanecer en el organismo durante días o incluso semanas después del consumo, los efectos visibles de fumar marihuana por lo general duran entre una y tres horas; los de consumir alimentos o bebidas con marihuana pueden durar muchas horas.

¿Cómo produce sus efectos la marihuana?



La estructura química del THC es similar a la de la sustancia química del cerebro llamada anandamida. La similitud en la estructura permite que el organismo reconozca el THC y altere la comunicación normal del cerebro.

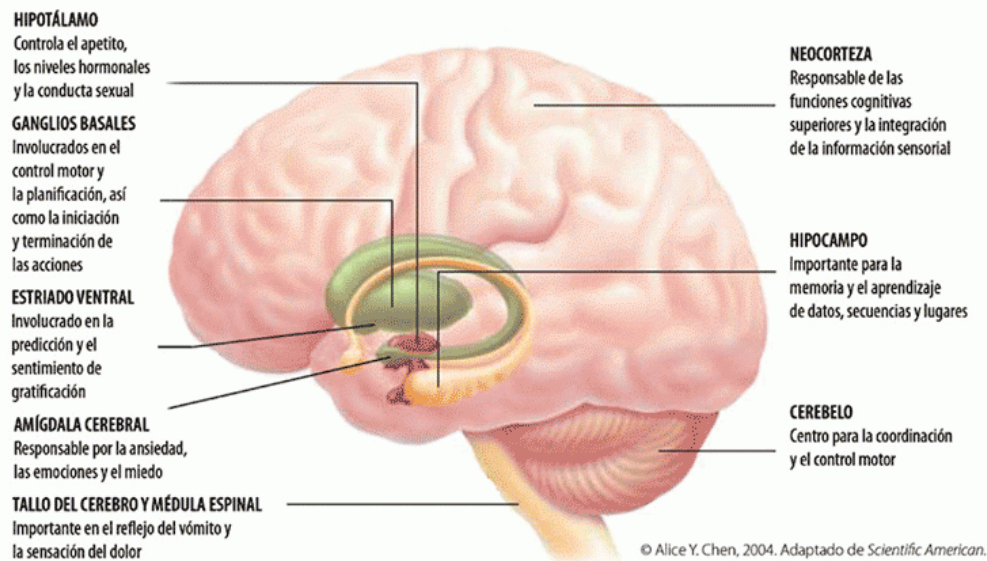
Los cannabinoides endógenos como la anandamida (ver figura) actúan como *neurotransmisores* porque envían mensajes químicos entre las células nerviosas (*neuronas*) a través de todo el sistema nervioso. Afectan las regiones del cerebro que influyen en el placer, la memoria, el pensamiento, la concentración, el movimiento, la coordinación y la percepción del tiempo y el espacio. Debido a esta similitud, el THC puede adherirse a moléculas llamadas *receptores cannabinoides* en las neuronas de estas regiones del cerebro y activarlas, lo que altera varias funciones mentales y físicas y causa los efectos descritos anteriormente. La red de comunicaciones neurales que utiliza estos neurotransmisores cannabinoides, llamada *sistema endocannabinoide*, desempeña una función clave en el funcionamiento normal del sistema nervioso, de modo que interferir con ella puede tener efectos profundos.

Por ejemplo, el THC puede alterar el funcionamiento del hipocampo (ver "[La marihuana, la memoria y el hipocampo](#)") y la corteza orbitofrontal, que son regiones del cerebro que permiten que una persona cree recuerdos nuevos y cambie su foco de atención. Por lo tanto, el consumo de marihuana disminuye la capacidad de pensar e interfiere con la capacidad de una persona para aprender y realizar tareas complicadas. El THC también altera el funcionamiento del cerebelo y los ganglios basales, que son regiones del cerebro que regulan el equilibrio, la postura, la coordinación y el tiempo de reacción. Este es el motivo por el cual quien ha consumido marihuana podría no estar en condiciones de conducir en forma segura (ver "[¿El consumo de marihuana afecta la capacidad de conducir?](#)").

") y podría tener problemas para realizar deportes u otras actividades físicas.

Las personas que han consumido grandes dosis de la droga pueden experimentar una psicosis aguda, que incluye alucinaciones, delirio y la pérdida del sentido de identidad personal.

El THC, que actúa por medio de los receptores cannabinoides, también activa el sistema de recompensa del cerebro que gobierna la respuesta a comportamientos placenteros saludables, como el sexo y la comida. Al igual que la mayoría de las drogas que las personas consumen en forma indebida, el THC estimula las neuronas en el sistema de recompensa para que liberen la sustancia química *dopamina* en cantidades mayores que las que se observan normalmente en respuesta a estímulos naturales. Este torrente de dopamina contribuye a la agradable euforia o "high" que buscan quienes consumen marihuana con fines recreativos.



Los efectos de la marihuana sobre el cerebro. Cuando se fuma marihuana, su ingrediente activo, THC, viaja por el cerebro y el resto del cuerpo, produciendo sus efectos. En el cerebro, el THC se adhiere a los receptores de cannabinoides que se encuentran en las células nerviosas, lo que afecta la forma en que estas células funcionan y se comunican unas con otras. Los receptores de cannabinoides son abundantes en las partes del cerebro que regulan el movimiento, la coordinación, el aprendizaje y la memoria y funciones cognitivas más complejas como el juicio y el placer.

¿El consumo de marihuana afecta la capacidad de conducir?



Photo by ©iStock.com/MadCircles

La marihuana disminuye marcadamente la capacidad de juicio, la coordinación motriz y el tiempo de reacción, y los estudios han identificado una relación directa entre la concentración de THC en la sangre y el deterioro de la capacidad para conducir.⁷⁻⁹

La marihuana es la droga ilegal que se encuentra con mayor frecuencia en la sangre de conductores que tuvieron accidentes de automóvil, incluidos accidentes fatales.¹⁰ Dos extensos estudios europeos hallaron que los conductores con THC en la sangre tenían aproximadamente el doble de probabilidades de ser los culpables de un accidente fatal que los conductores que no habían consumido drogas o alcohol.^{11,12} Sin embargo, el rol de la marihuana en los accidentes automovilísticos a menudo no es claro, porque la droga puede detectarse en los líquidos corporales días e incluso semanas después del consumo y con frecuencia las personas la combinan con alcohol. Quienes protagonizan accidentes automovilísticos y tienen THC en la sangre—particularmente niveles altos—tienen entre tres y siete veces más probabilidades de ser responsables del accidente que los conductores que no han consumido drogas o alcohol. El riesgo asociado con combinar la marihuana con el alcohol parece ser mayor que el riesgo de cada una de las sustancias por separado.⁸

Varios metanálisis de múltiples estudios hallaron que el riesgo de tener un accidente aumentó considerablemente después del consumo de marihuana¹³—en unos pocos casos, el riesgo fue dos o

más veces mayor—. ¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo, después de controlar los datos por la presencia de alcohol y la edad, el sexo y la raza del conductor, un amplio estudio de control de casos realizado por la National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA) no halló ningún aumento significativo del riesgo de accidente que pudiera atribuirse al cannabis. ¹⁷

¿La marihuana es adictiva?

El consumo de marihuana puede llevar al consumo problemático—conocido como *trastorno por consumo de marihuana*—, el cual puede tomar la forma de adicción en casos graves. Datos recientes sugieren que el 30% de las personas que consumen marihuana pueden sufrir del trastorno por consumo de marihuana en alguna medida. ¹⁸ Las personas que comienzan a consumir marihuana antes de los 18 años tienen entre cuatro y siete veces más probabilidades de adquirir un trastorno por consumo de marihuana que las personas adultas. ¹⁹

Los trastornos por consumo de marihuana por lo general se asocian con la *dependencia*, que es cuando una persona presenta síntomas de abstinencia cuando no consume la droga. Quienes consumen frecuentemente marihuana a menudo reportan irritabilidad, dificultad para dormir, problemas de estado de ánimo, menos apetito, deseos intensos de la droga, inquietud o varias otras formas de molestias físicas que alcanzan un máximo en la primera semana después de dejar el consumo y duran hasta dos semanas. ^{20,21} La dependencia de la marihuana se da cuando el cerebro se adapta a grandes cantidades de la droga y reduce la producción de sus propios neurotransmisores endocannabinoides y la sensibilidad a ellos. ^{22,23}

El trastorno por consumo de marihuana se convierte en adicción cuando la persona no puede dejar de consumir la droga, aun cuando interfiere con muchos aspectos de su vida. Las estimaciones de la cantidad de personas adictas a la marihuana son controversiales, en parte porque los estudios epidemiológicos del abuso de drogas a menudo usan la dependencia como sustituto de la adicción, a pesar de que es posible ser dependiente sin ser adicto. Esos estudios sugieren que el 9% de las personas que consumen marihuana se volverán dependientes de la droga,^{24,25} y el porcentaje aumenta al 17% en quienes comienzan a consumir la droga en la adolescencia.^{26,27}

En el 2015, alrededor de 4 millones de personas en Estados Unidos consumieron marihuana o eran dependientes de la marihuana;³ 138,000 buscaron tratamiento voluntariamente para el consumo de marihuana.²⁸

Cada vez más potente

La potencia de la marihuana, según lo indican las muestras confiscadas, ha aumentado constantemente durante las últimas décadas.² A principios de la década de 1990, el contenido promedio de THC en las muestras de marihuana confiscadas era de alrededor del 3.7%. En el 2014, fue del 6.1%.²⁹ Además, nuevos métodos populares para fumar o ingerir el aceite de hachís con alto contenido de THC que se extrae de la planta de marihuana (una práctica que se conoce como *dabbing*) pueden hacer que la persona reciba niveles muy altos de THC. El extracto común de marihuana contiene más del 50% de THC, y algunas muestras superan el 80%. Estas tendencias causan preocupación en el sentido de que las consecuencias del consumo de marihuana podrían ser peores que en el pasado, especialmente entre quienes recién empiezan a consumir la droga o en personas jóvenes, cuyo cerebro todavía está en desarrollo (ver "[¿Cuáles son los efectos a largo plazo de la marihuana en el cerebro?](#)").

Los investigadores no conocen todavía la dimensión completa de las consecuencias cuando el cuerpo y el cerebro (especialmente el cerebro en desarrollo) se ven expuestos a altas concentraciones de THC, ni si los recientes aumentos en las visitas a las salas de emergencia por parte de personas con resultados positivos a las pruebas de detección de marihuana están relacionados con la mayor potencia de la droga. Tampoco se conoce en qué medida las personas ajustan el consumo en función de la mayor potencia y consumen menos o fuman la

droga de otra manera. Estudios recientes sugieren que las personas experimentadas pueden ajustar la cantidad que fuman o inhalan según la potencia que creen pueda tener la marihuana que están usando, pero no pueden compensar completamente las variaciones en la potencia.^{30,31}

¿Cuáles son los efectos a largo plazo de la marihuana en el cerebro?

Hay datos sólidos derivados de investigaciones con animales y un número creciente de estudios con seres humanos que indican que la exposición a la marihuana durante el desarrollo puede causar cambios adversos en el cerebro en el largo plazo, o incluso cambios permanentes. Las ratas expuestas al THC antes de nacer, al poco tiempo de nacidas o durante la adolescencia, tuvieron problemas notables con tareas específicas de aprendizaje y memoria cuando tuvieron más edad.³²⁻³⁴

El deterioro cognitivo en las ratas adultas expuestas al THC durante la adolescencia está asociado con cambios estructurales y funcionales en el hipocampo.³⁵⁻³⁷ Los estudios con ratas también demuestran que la exposición al THC durante la adolescencia está asociada con la alteración del sistema de recompensa, lo que aumenta la probabilidad de que un animal se autoadministre otras drogas (por ejemplo, heroína) cuando tiene oportunidad de hacerlo (ver "[¿La marihuana es una droga de inicio?](#)").

Los estudios imagenológicos del impacto de la marihuana en la estructura cerebral de los humanos muestran resultados disímiles. Algunos de ellos sugieren que el consumo regular de marihuana en la adolescencia está asociado con alteraciones en la conectividad y un volumen reducido de ciertas regiones específicas del cerebro que participan en una gran variedad de funciones ejecutivas, como la memoria, el aprendizaje y el control de los impulsos, en comparación con personas que no consumen la droga.^{38,39} Otros estudios no han hallado diferencias estructurales significativas entre el cerebro de las personas que consumen y las que no consumen marihuana.⁴⁰

Varios estudios, entre ellos dos extensos estudios longitudinales, sugieren que el consumo de marihuana puede causar deterioro funcional en las habilidades cognitivas, pero el grado y la duración del deterioro depende de la edad en que la persona comenzó a consumir la droga, la cantidad que

consumió y la duración del consumo.⁴¹

Entre los casi 4,000 adultos jóvenes que el estudio Coronary Artery Risk Development in Young Adults siguió durante 25 años hasta que llegaron a la etapa media de la adultez, la exposición acumulativa a la marihuana durante toda la vida estuvo asociada con puntajes más bajos en una prueba de memoria verbal, pero no afectó otras habilidades cognitivas, como la velocidad de procesamiento o la función ejecutiva. El efecto fue considerable y significativo, incluso después de eliminar del estudio a quienes consumían en la actualidad y ajustar por variables de confusión—como factores demográficos, el consumo de alcohol u otras drogas y otros trastornos psiquiátricos, como la depresión.⁴²

Un vasto estudio longitudinal en Nueva Zelanda halló que el trastorno persistente por consumo de marihuana cuando el consumo frecuente comenzó en la adolescencia estuvo asociado con una pérdida en promedio de 6 y hasta 8 puntos de coeficiente intelectual a mitad de la etapa adulta.⁴³

Significativamente, en ese estudio, las personas que consumieron marihuana intensamente durante la adolescencia y dejaron de consumir la droga cuando fueron adultas no recuperaron los puntos de coeficiente intelectual que habían perdido. Las personas que solamente comenzaron a consumir marihuana en forma intensa en la edad adulta no perdieron puntos de coeficiente intelectual. Estos resultados sugieren que la marihuana tiene el mayor impacto a largo plazo en las personas jóvenes cuyo cerebro está todavía estableciendo conexiones nuevas y madurando de otras formas. Se sabe que el sistema endocannabinoide desempeña una función importante en la correcta formación de las sinapsis (las conexiones entre las neuronas) durante las etapas tempranas del desarrollo cerebral, y se ha propuesto una función similar en el refinamiento de las conexiones neurales durante la adolescencia. Si los efectos a largo plazo del consumo de marihuana en la función cognitiva o el coeficiente intelectual se ven confirmados por investigaciones futuras, esta podría ser una vía por la cual el consumo de marihuana durante la adolescencia produce sus efectos a largo plazo.⁴⁴

Sin embargo, resultados recientes de dos estudios longitudinales prospectivos de mellizos no respaldan una relación causal entre el consumo de marihuana y la pérdida de coeficiente intelectual. Quienes consumieron marihuana mostraron efectivamente una disminución notable en la habilidad verbal (equivalente a 4 puntos de coeficiente intelectual) y en conocimiento general entre los años de la preadolescencia (de 9 a 12 años, antes del consumo) y la etapa final de la adolescencia y el comienzo de la adultez (de 17 a 20 años de edad). Sin embargo, al comienzo del estudio, quienes

consumirían en el futuro tenían ya puntajes más bajos en estas mediciones que quienes no consumirían en el futuro, y no se halló ninguna diferencia predecible entre mellizos cuando uno de ellos consumió marihuana y el otro no. Esto sugiere que la pérdida de coeficiente intelectual observada, al menos durante la adolescencia, puede deberse a factores familiares en común (por ejemplo, genética o ambiente familiar) y no al consumo de marihuana.⁴⁵ Se debe observar, sin embargo, que estos estudios fueron más breves que el de Nueva Zelanda y no exploraron el impacto de la dosis de marihuana (es decir, el consumo intenso) ni el surgimiento de un trastorno por consumo de cannabis; esto puede haber enmascarado un efecto dependiente de la dosis o el diagnóstico.

La capacidad de sacar conclusiones definitivas sobre los efectos duraderos de la marihuana en el cerebro humano a partir de estudios anteriores a menudo está limitada por el hecho de que los participantes del estudio consumen varias drogas, y por lo general hay datos limitados sobre la salud o el funcionamiento mental de los participantes antes del estudio. Los Institutos Nacionales de la Salud están financiando el estudio [Adolescent Brain Cognitive Development \(ABCD\)](#), un importante estudio longitudinal que se extenderá durante una década y hará el seguimiento de una amplia muestra de jóvenes estadounidenses desde el final de la niñez (antes del primer consumo de drogas) hasta los primeros años de la adultez. El estudio utilizará la neuroimagenología y otras herramientas avanzadas para clarificar precisamente cómo y en qué medida la marihuana y otras drogas, solas y combinadas, afectan el desarrollo del cerebro adolescente.

La marihuana, la memoria y el hipocampo



Distribución de los receptores cannabinoides en el cerebro de las ratas. La imagen del cerebro revela altos niveles (en naranja y amarillo) de receptores cannabinoides en muchas áreas, incluidas la corteza, el hipocampo, el cerebelo y el núcleo accumbens (estriado ventral).

La marihuana deteriora la memoria porque el THC altera la forma en que el hipocampo, un área del cerebro responsable de la formación de recuerdos, procesa la información. La mayor parte de los datos que respaldan esta afirmación provienen de estudios con animales. Por ejemplo, las ratas expuestas al THC en el útero, al poco tiempo de nacidas o durante la adolescencia, mostraron problemas notables con tareas específicas de aprendizaje y memoria cuando tuvieron más edad. Además, el deterioro cognitivo en las ratas adultas está asociado con cambios estructurales y funcionales en el hipocampo debido a la exposición al THC durante la adolescencia.

A medida que las personas envejecen, pierden neuronas en el hipocampo, lo que disminuye la capacidad de aprender información nueva. La exposición crónica al THC puede acelerar la pérdida de neuronas del hipocampo relacionada con la edad. En un estudio, las ratas expuestas al THC todos los días durante 8 meses (aproximadamente el 30% de su expectativa de vida) mostraron un nivel de pérdida de células nerviosas a los 11 o 12 meses de edad equivalente al de ratas del doble de edad que no habían estado expuestas al THC.

¿La marihuana es una droga de inicio?

Hay investigaciones que sugieren que es probable que el consumo de marihuana preceda al consumo de otras drogas legales o ilegales⁴⁶ y la adicción a otras drogas. Por ejemplo, un estudio que utilizó datos longitudinales del National Epidemiological Study of Alcohol Use and Related Disorders halló que los adultos que reportaron el consumo de marihuana durante la primera etapa de la encuesta tuvieron más probabilidad de contraer un trastorno por consumo de alcohol en un plazo de tres años que los adultos que no consumieron marihuana; las personas que consumieron marihuana y ya tenían un trastorno por consumo de alcohol tuvieron un mayor riesgo de que su

trastorno por consumo de alcohol empeorase.⁴⁷ El consumo de marihuana también está asociado a otros trastornos por consumo de drogas, incluida la adicción a la nicotina.

La exposición temprana de roedores adolescentes a los cannabinoides disminuye la reactividad de los centros de recompensa de dopamina en el cerebro más tarde, en la etapa adulta.⁴⁸ En la medida en que estos hallazgos se extiendan por generalización a los humanos, podrían ayudar a explicar la mayor vulnerabilidad a la adicción a otras drogas de abuso más adelante en la vida que se ha reportado en la mayoría de los estudios epidemiológicos de personas que comienzan a consumir marihuana a temprana edad.⁴⁹ También concuerda con experimentos con animales que muestran la capacidad del THC de preparar el cerebro para aumentar la respuesta a otras drogas.⁵⁰ Por ejemplo, las ratas a las que se les había administrado THC anteriormente mostraron respuestas de comportamiento intensificadas no solo cuando se las expuso nuevamente al THC sino también cuando se las expuso a otras drogas, como la morfina. Este fenómeno se conoce como *sensibilización cruzada*.⁵¹

Estos hallazgos concuerdan con la idea de que la marihuana es una "droga de inicio". Sin embargo, la mayoría de las personas que consumen marihuana no pasan a consumir otras drogas más potentes. Además, la sensibilización cruzada no es exclusiva de la marihuana. El alcohol y la nicotina también ceban el cerebro para que responda con mayor intensidad a otras drogas⁵² y, al igual que la marihuana, generalmente se consumen antes de que la persona avance al consumo de otras drogas más dañinas.

Es importante notar que, además de los mecanismos biológicos, existen otros factores—como el ambiente social en el que se desenvuelve una persona—que también son clave para el riesgo que tiene esa persona de consumir drogas. Una alternativa a la hipótesis de la marihuana como droga de inicio es que las personas que son más vulnerables al consumo de drogas son simplemente más propensas a comenzar con sustancias que están disponibles con facilidad, como la marihuana, el tabaco o el alcohol, y sus interacciones sociales posteriores con otras personas que consumen drogas aumentan la posibilidad de que prueben otras sustancias. Son necesarias más investigaciones para explorar esta cuestión.

¿Cómo afecta el consumo de marihuana la vida escolar, laboral y social?



Image by ©iStock.com/AntonioGuillem

Las investigaciones han demostrado que los efectos negativos de la marihuana sobre la atención, la memoria y el aprendizaje pueden durar días o semanas después de que se disipan los efectos agudos de la droga, según los antecedentes de consumo de la persona.⁵³ En consecuencia, alguien que fuma marihuana todos los días puede estar desempeñándose a un nivel intelectual disminuido constantemente o la mayor parte del tiempo. Hay datos considerables que sugieren que los estudiantes que fuman marihuana tienen resultados educativos más pobres que sus pares que no fuman. Por ejemplo, un análisis de 48 estudios pertinentes halló que el consumo de marihuana está asociado con menos logros educativos (es decir, menos posibilidades de graduarse).⁵⁴ Un análisis reciente de datos de tres amplios estudios en Australia y Nueva Zelanda halló que los adolescentes que consumen marihuana regularmente tuvieron marcadamente menos probabilidades de terminar la escuela secundaria u obtener un título que sus pares que no consumían marihuana. También tuvieron una probabilidad mucho más alta de volverse dependientes, consumir otras drogas e intentar suicidarse.⁵⁵ Varios estudios también han identificado una conexión entre el consumo intenso de marihuana e ingresos más bajos, mayor dependencia de los programas de bienestar, desempleo, conductas delictivas y menor satisfacción con la vida.^{56,57}

En qué medida el consumo de marihuana es causa directa de estas asociaciones continúa siendo una pregunta abierta que requiere más investigación. Es posible que otros factores predispongan

independientemente a las personas tanto al consumo de marihuana como a los varios resultados negativos en la vida, tal como el abandono de la escuela.⁵⁸ Ahora bien, las personas reportan que perciben que su consumo de marihuana influye en los resultados pobres de una variedad de parámetros que miden los logros y la satisfacción con la vida. Un estudio, por ejemplo, comparó personas que consumían o habían consumido marihuana con intensidad durante mucho tiempo con un grupo de control que reportó haber fumado marihuana al menos una vez en la vida, pero no más de 50 veces.⁵⁹ Todos los participantes tenían antecedentes similares de educación e ingresos, pero se hallaron diferencias importantes en sus logros educativos. Una cantidad menor de las personas que reportaron consumo intenso de cannabis completaron la universidad, y una cantidad mayor tenía un ingreso anual en la unidad familiar de menos de \$30,000. Cuando se les preguntó cómo afectaba la marihuana su habilidad cognitiva, sus logros profesionales, su vida social y su salud física y mental, la mayoría en el grupo de consumo intenso reportó que la marihuana había tenido efectos negativos en todas esas áreas de su vida.

Los estudios también han sugerido conexiones específicas entre el consumo de marihuana y las consecuencias adversas en el trabajo, tales como mayor riesgo de lesiones o accidentes.⁶⁰ Un estudio con trabajadores del servicio de correos halló que los empleados que habían tenido un resultado positivo de marihuana en el análisis de orina realizado para detectar drogas previo al empleo tuvieron un 55% más de accidentes industriales y un 75% más de ausentismo en comparación con quienes arrojaron resultados negativos para el consumo de marihuana.⁶¹

¿Existe una conexión entre el consumo de marihuana y los trastornos psiquiátricos?

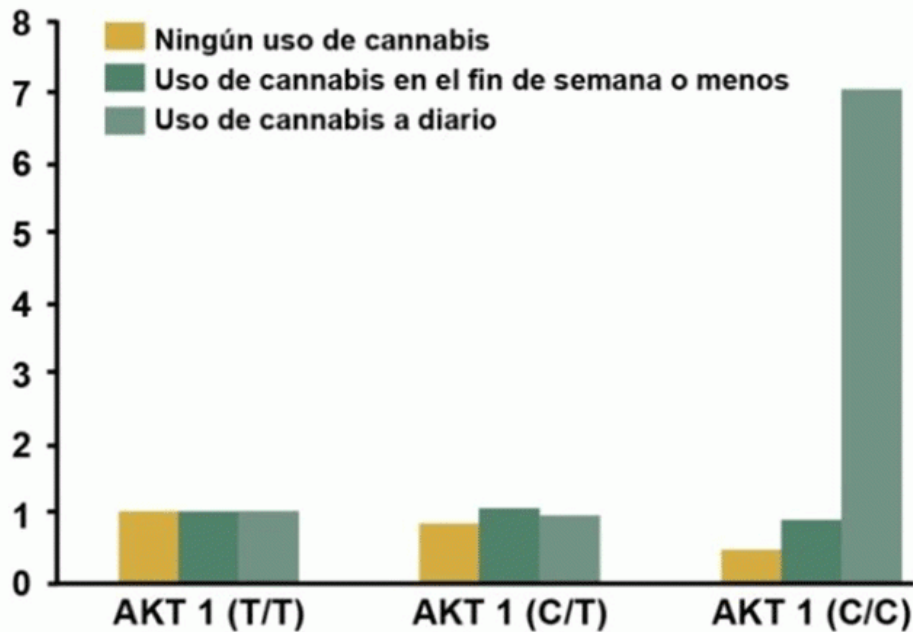
Varios estudios han asociado el consumo de marihuana con un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos, incluidos la psicosis (esquizofrenia), la depresión, la ansiedad y los trastornos por consumo de drogas, pero no siempre es fácil determinar si el consumo es efectivamente la causa de estos trastornos o en qué medida los causa.³² Se ha comprobado que la cantidad de droga que se consume, la edad a la que se consume por primera vez y la vulnerabilidad genética de la persona son todos factores que influyen en esta relación. Las pruebas más sólidas hasta ahora se refieren a una conexión entre el consumo de marihuana y los trastornos por consumo de drogas, y entre el

consumo de marihuana y trastornos psiquiátricos en personas que tienen una vulnerabilidad preexistente, genética o de otro tipo.⁶²

Una investigación de datos longitudinales provenientes del National Epidemiological Study of Alcohol Use and Related Disorders examinó las asociaciones entre el consumo de marihuana, los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo y los trastornos por consumo de drogas. Luego del ajuste por varias variables de confusión, no se halló ninguna conexión entre el consumo de marihuana y los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo. Las únicas asociaciones significativas fueron el mayor riesgo de trastornos por consumo de alcohol, dependencia de la nicotina, trastorno por consumo de marihuana y otros trastornos por consumo de drogas.⁶³

Investigaciones recientes (ver "*Psicosis y variaciones del gen AKT1*") han descubierto que las personas que consumen marihuana y tienen una variante específica del gen *AKT1* (que codifica una enzima que afecta las señales de dopamina en el *estriado*) tienen un riesgo mayor de sufrir de psicosis. El estriado es la parte del cerebro que se activa y se inunda de dopamina en presencia de ciertos estímulos. Un estudio halló que el riesgo de psicosis entre quienes tienen esta variante fue siete veces mayor para quienes consumían marihuana diariamente en comparación con quienes la consumían en forma espaciada o no la consumían.⁶⁴

Genotipo del gen AKT1 y la psicosis



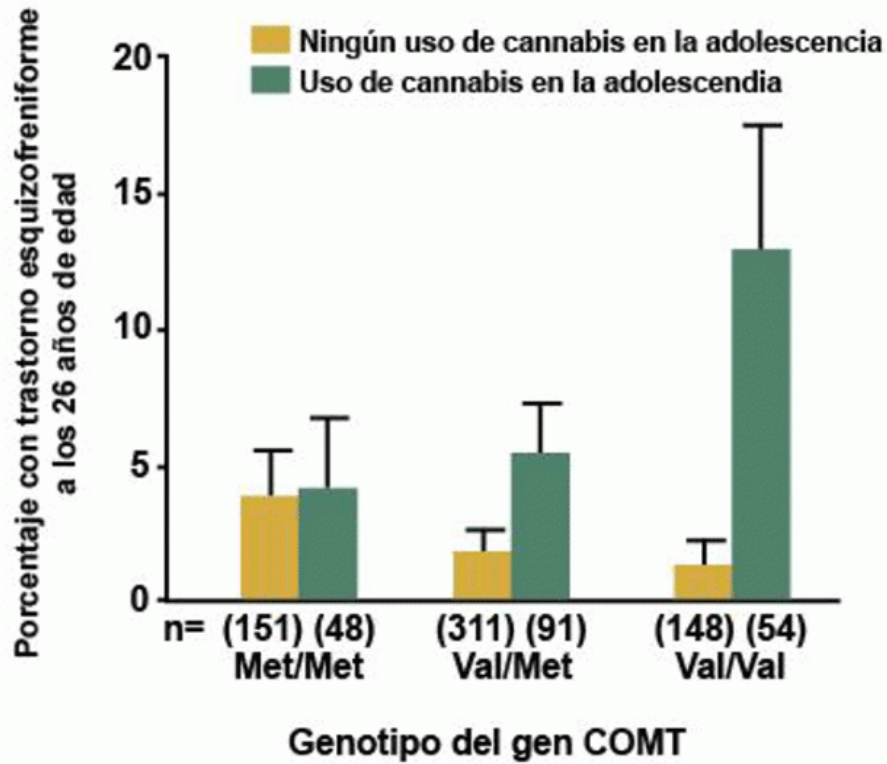
Fuente: Di Forti et al. Biol Psychiatry, 2012.

Si el consumo de marihuana durante la adolescencia puede contribuir a sufrir psicosis más tarde en la etapa adulta parece depender de si una persona ya tiene una predisposición genética para el trastorno. El gen AKT1 gobierna una enzima que afecta las señales del cerebro relacionadas con el neurotransmisor dopamina. Se sabe que las señales alteradas de dopamina participan en la esquizofrenia. El AKT1 puede tomar una de tres formas en una región específica del gen que participa en la predisposición a la esquizofrenia: T/T, C/T y C/C. Quienes consumen marihuana todos los días (barras verde-grisáceas) y tienen la variante C/C muestran un riesgo siete veces mayor de sufrir de psicosis que quienes consumen la droga con poca frecuencia o no la consumen. El riesgo de psicosis entre quienes tienen la variante T/T no se vio afectado por el consumo de marihuana.

Otro estudio halló un mayor riesgo de psicosis entre los adultos que habían consumido marihuana en la adolescencia y además tenían una variante específica del gen *catecol-O-metiltransferasa* (COMT), una enzima que diluye neurotransmisores como la dopamina y la norepinefrina⁶⁵ (ver ["Las variaciones genéticas en COMT afectan los efectos dañinos de las drogas de abuso"](#))

”). También se observó que el consumo de marihuana empeora el curso de la enfermedad en pacientes que ya sufren de esquizofrenia. Como se indicó, la marihuana puede generar una reacción psicótica aguda en personas no esquizofrénicas que la consumen, especialmente en dosis altas, si bien esto disminuye a medida que la droga se elimina del organismo.

Variaciones genéticas en COMT influyen los efectos peligrosos del abuso de las drogas



La influencia del consumo de marihuana durante la adolescencia en la psicosis adulta está afectada por variables genéticas. La figura muestra que las variaciones en un gen pueden afectar la probabilidad de sufrir de psicosis en la adultez luego de haber estado expuesto al cannabis en la adolescencia. El gen COMT gobierna una enzima que descompone la dopamina, una sustancia química del cerebro que participa en la esquizofrenia. Se presenta en dos formas: "Met" y "Val". Las personas que tienen una o dos copias de la variante Val tienen mayor riesgo de sufrir trastornos del tipo de la esquizofrenia si consumieron cannabis durante la adolescencia (barras oscuras). Quienes solo tienen la variante Met no se vieron afectados por el consumo de cannabis.

Se han reportado asociaciones inconsistentes y modestas entre el consumo de marihuana y pensamientos e intentos suicidas entre los adolescentes.^{66,67} La marihuana también se ha asociado con el síndrome amotivacional, que se define como la falta o disminución de motivación para realizar actividades típicamente gratificantes. Debido a la función que desempeña el sistema endocannabinoide en la regulación del estado de ánimo y la gratificación, se ha evaluado la hipótesis de que los cambios en el cerebro que resultan del consumo temprano de marihuana pueden subyacer a estas asociaciones, pero es necesario investigar más para verificar esas conexiones y comprenderlas mejor.

Consecuencias negativas del consumo de marihuana



Foto: ©gettyimages.com/Fuse

Agudas (presentes durante la intoxicación)

- Deterioro de la memoria a corto plazo
- Deterioro de la atención, la capacidad de juicio y otras funciones cognitivas
- Deterioro de la coordinación y el equilibrio
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Ansiedad, paranoia
- Psicosis (poco común)

Persistentes (continúan después de la intoxicación pero pueden no ser permanentes)

- Deterioro de la capacidad de aprendizaje y la coordinación
- Problemas para dormir

Efectos a largo plazo (efectos acumulativos del consumo repetido)

- Posibilidad de adicción a la marihuana
- Deterioro de la capacidad de aprendizaje y la memoria con posible pérdida de coeficiente intelectual*
- Mayor riesgo de tos crónica y bronquitis
- Mayor riesgo de otros trastornos por consumo de drogas y alcohol
- Mayor riesgo de esquizofrenia en personas con predisposición genética**

**Pérdida de coeficiente intelectual con trastorno persistente por consumo de marihuana en personas que comenzaron a consumirla en forma excesiva durante la adolescencia.*

***Generalmente, estos son síntomas o trastornos concurrentes reportados con el consumo crónico de marihuana. Sin embargo, las investigaciones no han determinado todavía si la marihuana es la causa de estos problemas mentales o simplemente está asociada a ellos.*

¿Qué efectos tiene la marihuana en la salud de los pulmones?

Al igual que el humo del tabaco, el humo de la marihuana irrita la garganta y los pulmones y puede causar tos intensa cuando se consume. También contiene niveles de alquitrán y sustancias químicas volátiles similares a los del humo del tabaco, lo que suscita preocupación en cuanto al riesgo de que cause cáncer y enfermedades pulmonares.⁶⁸

El consumo de marihuana se vincula con la inflamación de las vías respiratorias grandes, una mayor

resistencia de las vías aéreas e hiperinflación pulmonar, y quienes fuman marihuana con regularidad reportan más síntomas de bronquitis crónica que quienes no fuman.^{68,69} En un estudio se determinó que quienes fuman marihuana con frecuencia visitan más al médico para consultar por problemas respiratorios que las personas que no fuman.⁷⁰ En algunos estudios de casos se ha propuesto que debido a los efectos inmunodepresores del THC, fumar marihuana puede aumentar la predisposición a contraer infecciones pulmonares—como neumonía—en las personas que tienen inmunodeficiencias. Sin embargo, un amplio estudio de cohortes con enfermos de sida no confirmó dicho vínculo.⁶⁸ Fumar marihuana también puede debilitar la respuesta inmunitaria del aparato respiratorio, lo que aumenta la posibilidad de que la persona contraiga infecciones pulmonares, incluso neumonía.⁶⁹ Estudios realizados con animales y seres humanos no han determinado que la marihuana aumente el riesgo de contraer enfisema.⁶⁸

Informes sobre muertes relacionadas con el vapeo de marihuana

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha [alertado](#) al público sobre cientos de informes de enfermedades pulmonares graves relacionadas con el vapeo, incluidas varias muertes. El organismo está trabajando conjuntamente con los [Centros para el Control y Prevención de Enfermedades \(CDC\)](#) en la investigación de la causa de estas dolencias. Muchos de los productos sospechosos que analizaron las autoridades de la salud en ámbitos estatales y federales han sido identificados como productos de vapeo que contenían THC, el principal ingrediente psicoactivo de la marihuana. Algunos de los pacientes reportaron una mezcla de THC y nicotina, mientras que otros reportaron el vapeo de nicotina solamente. No se ha identificado una misma sustancia en todas las muestras analizadas y no está claro si las enfermedades tienen conexión con un único compuesto. Hasta tanto se conozcan más detalles, las autoridades de la FDA advierten a la población que no consuma productos de vapeo comprados en la calle y no modifique productos comprados en tiendas. Asimismo, solicitan a los consumidores y los profesionales de la salud que reporten cualquier efecto adverso. Los CDC han publicado una página en su sitio web con información para el público.

Si fumar marihuana causa cáncer de pulmón, como fumar cigarrillos, continúa siendo una cuestión

sin resolver.^{68,71} El humo de la marihuana contiene productos de combustión carcinógenos, incluso cerca del 50% más de benzopireno y 75% más de benzantraceno (y más fenoles, cloruros de vinilo, nitrosaminas y especies reactivas de oxígeno) que el humo del cigarrillo.⁶⁸ Debido al modo en que generalmente se fuma (inhalación profunda con retención más larga), fumar marihuana produce una deposición de alquitrán cuatro veces superior a la de fumar cigarrillos.⁷² Sin embargo, si bien algunos estudios pequeños no comparativos han propuesto que el consumo intenso y regular de marihuana puede aumentar el riesgo de contraer cánceres pulmonares, estudios de población bien diseñados no han logrado determinar que el consumo de marihuana se vincule con un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón.⁶⁸

Una de las dificultades para comparar los riesgos de la marihuana y el tabaco para la salud pulmonar tiene que ver con la gran diferencia en el modo en que se consumen estas sustancias. Si bien las personas que fuman marihuana con frecuencia inhalan con mayor profundidad y retienen el humo en los pulmones durante más tiempo que lo que comúnmente se retiene el humo del tabaco, los efectos de la marihuana duran más tiempo, por lo que las personas que fuman marihuana pueden fumar con menos frecuencia que las que fuman cigarrillos.

Asimismo, el hecho de que muchas personas consuman tanto marihuana como tabaco hace difícil establecer el grado exacto en que la marihuana aumenta el riesgo de contraer cáncer de pulmón, si es que existe. Estudios con animales y citocultivos también han sugerido que el THC y el CBD pueden tener efectos antitumorales, lo cual ha sido propuesto como un motivo por el que no se observan, como se anticipaba, vínculos más sólidos entre el consumo de marihuana y el cáncer de pulmón, pero es necesario investigar más para responder esta pregunta.⁶⁸

¿Qué efectos tiene la marihuana en otros aspectos de la salud física?

A los pocos minutos de inhalar el humo de la marihuana, la frecuencia cardíaca se acelera, las vías respiratorias se relajan y se expanden y los vasos sanguíneos de los ojos se dilatan, por lo que los ojos se ven enrojecidos. La frecuencia cardíaca, que normalmente es de 70 a 80 latidos por minuto, puede aumentar de 20 a 50 latidos por minuto o incluso duplicarse en algunos casos. Este efecto

puede intensificarse si se consumen otras drogas en combinación con la marihuana.

Algunos datos sugieren que el riesgo de sufrir un ataque cardíaco que tiene una persona durante la primera hora después de fumar marihuana es casi cinco veces más alto que su riesgo natural.⁷³ Esta observación se podría deber en parte a que la marihuana eleva la presión arterial (en algunos casos) y la frecuencia cardíaca y reduce la capacidad de la sangre de transportar oxígeno.⁷⁴ La marihuana también puede causar hipotensión ortostática (vértigo o mareos al ponerse de pie), lo cual puede aumentar el riesgo de sufrir desmayos y caídas. Con frecuencia, la exposición repetida da lugar a que se adquiera tolerancia a ciertos efectos cardiovasculares.⁷⁵ Estos efectos en la salud se deben examinar más a fondo, en particular ante el aumento del consumo de "marihuana medicinal" entre personas que tienen problemas de salud y personas de edad avanzada que pueden tener una mayor vulnerabilidad inicial debido a factores de riesgo cardiovascular relacionados con la edad (ver "[¿La marihuana es segura y eficaz como medicina?](#)").

Algunos estudios han demostrado un vínculo claro entre el consumo de marihuana en la adolescencia y un mayor riesgo de contraer un tipo de cáncer testicular de gran malignidad (tumor testicular germinal no seminomatoso) que aparece predominantemente en los hombres jóvenes.^{76,77} La aparición temprana de cánceres testiculares comparada con la del cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer indica que, independientemente del modo en que contribuya la marihuana, esa contribución se puede acumular en tan solo unos pocos años de consumo.

Hay estudios que demuestran que en casos aislados el consumo crónico de marihuana puede causar el síndrome de hiperemesis cannabinoide, que es un trastorno caracterizado por episodios recurrentes e intensos de náuseas, vómitos y deshidratación. Se ha determinado que este síndrome ocurre en personas menores de 50 años de edad que han consumido marihuana durante mucho tiempo. El síndrome de hiperemesis cannabinoide puede llevar a quienes lo padecen a la sala de emergencia con frecuencia, pero se puede resolver cuando la persona deja de consumir marihuana.⁷⁸

¿La marihuana es segura y eficaz como medicina?

Las posibles propiedades medicinales de la marihuana y sus componentes han sido tema de investigación y polémica durante décadas. En sí, el THC tiene beneficios medicinales comprobados

en ciertas formulaciones. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration, FDA) ha aprobado medicamentos elaborados a base de THC, tales como el dronabinol (Marinol[®]) y la nabilona (Cesamet[®]), recetados en forma de píldoras para el tratamiento de náuseas en pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer, y para estimular el apetito en pacientes que tienen síndrome consuntivo debido al sida.

También se han aprobado o se están estudiando otros medicamentos elaborados a base de marihuana. El nabiximol (Sativex[®]), un atomizador bucal disponible actualmente en el Reino Unido, Canadá y varios países europeos para el tratamiento de la espasticidad y el dolor neuropático que pueden acompañar la esclerosis múltiple, combina el THC con otra sustancia química de la marihuana denominada *cannabidiol* (CBD).

CBD no tiene las propiedades gratificantes del THC, e informes anecdóticos indican que puede ser prometedor para el tratamiento de trastornos convulsivos, entre otros. En Estados Unidos se está probando un medicamento líquido a base de CBD llamado Epidiolex para el tratamiento de dos formas graves de epilepsia infantil: el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut.

En general, los investigadores consideran que los medicamentos como estos, que usan sustancias químicas purificadas derivadas de la planta de marihuana o basadas en ella, son más prometedores desde el punto de vista terapéutico que el uso de la planta de marihuana entera o sus extractos crudos. La elaboración de fármacos con sustancias derivadas de plantas como la marihuana ofrece numerosos retos. Estos derivados pueden contener cientos de sustancias químicas activas y desconocidas y puede resultar difícil elaborar un producto con dosis correctas y uniformes de esas sustancias. El uso de la marihuana como medicamento también representa otros problemas, como por ejemplo los efectos perjudiciales de fumar y el deterioro cognitivo que induce el THC. No obstante, cada vez son más los estados que han legalizado la dispensación de marihuana o sus extractos a personas que padecen de diversos trastornos de salud.

Otra inquietud relacionada con la “marihuana medicinal” es que se sabe poco del efecto a largo plazo que su consumo puede tener en las personas que son más vulnerables a causa de su salud o su edad, como los adultos mayores o los pacientes de cáncer, sida, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple u otros trastornos neurodegenerativos. Será necesario continuar investigando para determinar si las personas cuya salud se ve afectada por una enfermedad o su tratamiento

(como la quimioterapia) corren un mayor riesgo de sufrir efectos adversos por el consumo de marihuana.

Leyes sobre la marihuana medicinal y consecuencias del consumo de opioides recetados

Un nuevo estudio destaca la necesidad de continuar investigando el efecto que las leyes que regulan la marihuana medicinal tienen sobre las muertes por sobredosis de opioides, y advierte que no se debe establecer una relación causal entre ellas. Investigaciones previas han sugerido que puede existir una relación entre la disponibilidad de la marihuana medicinal y la mortalidad por sobredosis de analgésicos opioides. En particular, un estudio financiado por el NIDA que se publicó en el 2014 concluyó que entre 1999 y 2010 los estados que tienen leyes que regulan el cannabis medicinal tuvieron un menor índice de aumento de muertes por sobredosis de analgésicos opioides en comparación con los estados que no tienen dichas leyes.⁷⁹

Un análisis del 2019, también financiado por el NIDA, volvió a examinar esta conexión con datos hasta el 2017. En coincidencia con los resultados anteriores, este equipo de investigación determinó que los índices de mortalidad por sobredosis de opioides entre 1999 y 2010 en los estados que permiten el uso de marihuana medicinal fueron un 21% inferior a lo previsto. Cuando el análisis se extendió hasta el 2017, sin embargo, concluyeron que la tendencia se revirtió de modo tal que el índice de muerte por sobredosis en los estados que tienen leyes que regulan el uso del cannabis medicinal fue un 22.7% más alto que lo previsto.⁸⁰ Los investigadores no descubrieron datos que confirmen que las leyes más flexibles sobre el consumo de cannabis (las que permiten el consumo recreativo) o las más restrictivas (las que solo permiten el uso de marihuana con baja concentración de tetrahidrocannabinol) se relacionaran con cambios en los índices de mortalidad por sobredosis de opioides.

Por lo tanto, estos datos no respaldan la interpretación de que el acceso al cannabis reduce las sobredosis de opioides. De hecho, los autores observan que ningún estudio ofrece datos de una relación causal entre el acceso a la marihuana y las muertes por sobredosis de opioides. En cambio, sugieren que la relación probablemente se deba a factores que los investigadores no midieron, y advierten que no se deben sacar conclusiones individuales a partir de datos

ecológicos (de población). Se deben continuar investigando los posibles beneficios médicos del cannabis o los cannabinoides.

¿Cuáles son los efectos de la exposición secundaria al humo de la marihuana?

Con frecuencia las personas preguntan sobre el posible efecto psicoactivo de la exposición secundaria al humo de la marihuana, y si este humo de segunda mano puede hacer que se detecte marihuana en una prueba de detección de drogas. Los investigadores midieron la cantidad de THC presente en la sangre de personas que no fuman marihuana y que pasaron tres horas en un espacio bien ventilado con personas que fumaban marihuana ocasionalmente. Se detectó THC en la sangre de los participantes que no fumaron, pero la cantidad estuvo muy por debajo del nivel necesario para su detección en una prueba de drogas. Otro estudio en el que se variaron los niveles de ventilación y la potencia de la marihuana determinó que se detectó marihuana en análisis de orina en las horas inmediatamente posteriores a la exposición en algunos participantes no fumadores que habían estado expuestos durante una hora a marihuana con alto nivel de THC (11.3% de concentración de THC) en una sala sin ventilación⁸¹. Un estudio de seguimiento halló que las personas que no fumaron y estuvieron en un espacio cerrado con personas que fumaban marihuana con alto contenido de THC tuvieron efectos subjetivos leves de la droga—“euforia por contacto”—y mostraron leves deficiencias en el desempeño de actividades motrices.⁸²

Los riesgos conocidos que la exposición secundaria al humo del cigarrillo tiene para la salud—para el corazón o los pulmones, por ejemplo—plantean la cuestión de si la exposición secundaria al humo de la marihuana presenta riesgos similares. Hasta el momento se han llevado a cabo muy pocas investigaciones al respecto. Un estudio del 2016 realizado con ratas determinó que la exposición secundaria al humo de la marihuana afectó una medida de la función de los vasos sanguíneos de modo similar a la exposición secundaria al humo del tabaco, y los efectos duraron más tiempo.⁸³ Un minuto de exposición secundaria al humo de la marihuana alteró la dilatación mediada por flujo (la medida en que las arterias se expanden en respuesta al aumento del flujo sanguíneo) de la arteria femoral durante por lo menos 90 minutos, y el deterioro causado por un minuto de exposición secundaria al humo del tabaco se resolvió en 30 minutos. Los efectos del humo de la marihuana no

tuvieron relación con la concentración de THC, es decir que los efectos aparecieron aun con la eliminación del THC. Esta investigación no se ha realizado todavía con seres humanos, pero los niveles de alquitrán y toxinas que se sabe que existen en el humo de la marihuana (ver "[¿Qué efectos tiene la marihuana en la salud de los pulmones?](#)") crean inquietud sobre la exposición de poblaciones vulnerables, como por ejemplo los niños y las personas asmáticas.

¿El consumo de marihuana durante el embarazo y después del parto puede perjudicar al bebé?

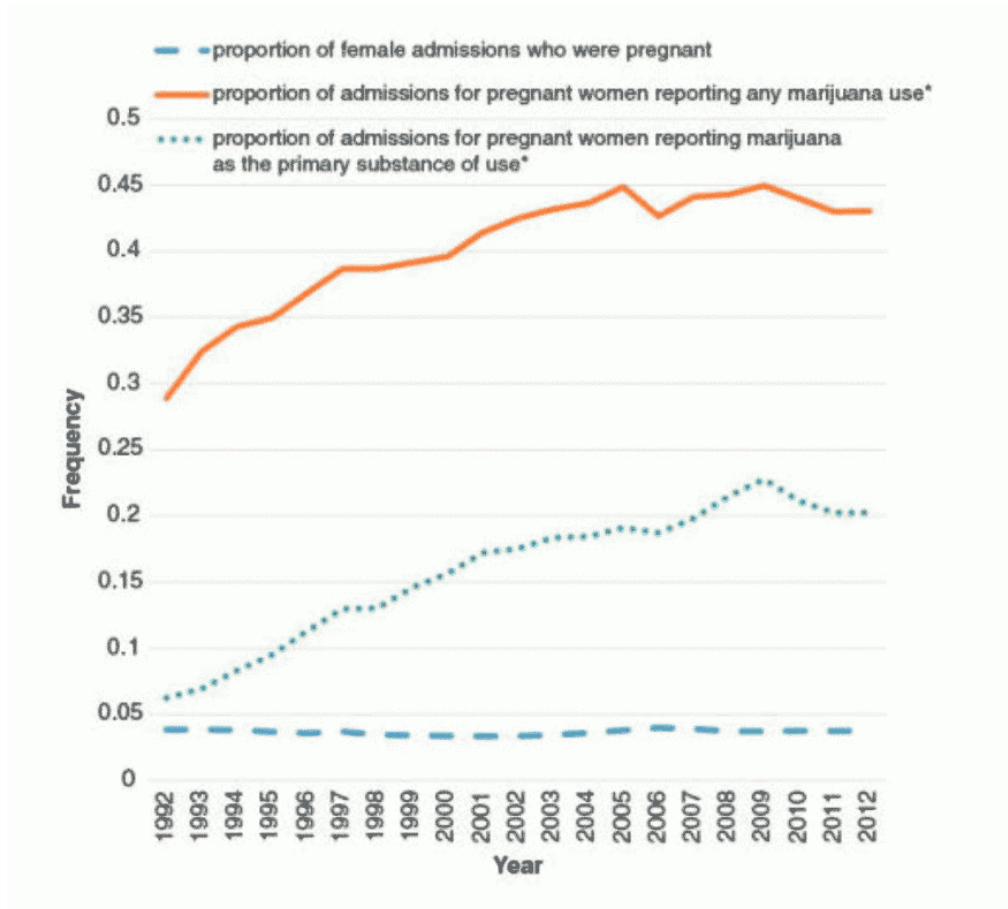


Foto by ©Thinkstock.com/Creatas Images

En virtud de las normas cambiantes que rigen el acceso a la marihuana y el aumento significativo en los últimos diez años de la cantidad de mujeres embarazadas que buscaron tratamiento para el

trastorno por consumo de marihuana ⁸⁴, es necesario continuar investigando el modo en que el consumo de marihuana durante el embarazo puede afectar la salud y el desarrollo de los bebés. Un estudio determinó que se detectó marihuana en alrededor del 20% de las mujeres embarazadas de 18 a 24 años. Sin embargo, este estudio también halló que era dos veces más probable que las mujeres tuvieran un resultado positivo en una prueba de consumo de marihuana que lo que ellas mismas reportaban. Esto sugiere que los índices de consumo de marihuana que reportan las mujeres embarazadas puede no ser una medida precisa del consumo de marihuana. ⁸⁵

No existen investigaciones con seres humanos que vinculen el consumo de marihuana con la posibilidad de sufrir abortos espontáneos, ^{86, 87} aunque estudios con animales indican que el riesgo de aborto espontáneo aumenta si se consume marihuana al comienzo del embarazo. ⁸⁸ Se han hallado ciertos vínculos entre el consumo de marihuana durante el embarazo y futuros trastornos evolutivos y de hiperactividad en los niños. ⁸⁹⁻⁹² Los datos son dispares en cuanto a si el consumo de marihuana por parte de mujeres embarazadas se vincula a un bajo índice de natalidad ⁹³⁻⁹⁷ o a nacimientos prematuros, ⁹⁶ aunque el consumo prolongado puede aumentar estos riesgos. ⁹⁵ La investigación ha demostrado que las mujeres embarazadas que consumen marihuana tienen un riesgo 2.3 veces mayor de muerte fetal. ⁹⁸ Dados los posibles efectos negativos de la marihuana en el desarrollo del cerebro, el American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda que los obstetras y ginecólogos aconsejen a las mujeres no consumir marihuana cuando estén tratando de quedar embarazadas, durante el embarazo y durante la lactancia. ⁹⁹



Fuente: Martin et al., 2015

Algunas mujeres reportan que consumen marihuana para combatir las náuseas intensas que acompañan el embarazo;^{100,101} sin embargo, no existe investigación que confirme que este consumo no tenga riesgos, y en general no se recomienda. Las mujeres que consideran consumir marihuana medicinal durante el embarazo no deben hacerlo sin consultar con sus proveedores de atención médica. Estudios realizados con animales han demostrado que la administración de concentraciones moderadas de THC a madres embarazadas o lactantes puede tener efectos duraderos en el bebé, incluso un aumento de la sensibilidad al estrés y patrones anormales de interacciones sociales.¹⁰² Estudios con animales también demuestran déficits de aprendizaje en animales que tuvieron exposición prenatal.^{33,103}

La investigación con seres humanos ha demostrado que algunos bebés cuyas madres consumieron marihuana durante el embarazo presentan respuestas alteradas a estímulos visuales, mayor temblor

y un llanto muy agudo,¹⁰⁴ lo cual podría indicar la existencia de problemas en el desarrollo neurológico.¹⁰⁵ En la escuela, los niños expuestos a la marihuana tienen más probabilidades de presentar carencias de aptitudes de resolución de problemas, memoria¹⁰⁶ y capacidad de permanecer concentrados.¹⁰⁷ Sin embargo, es necesario continuar investigando para diferenciar los efectos específicos de la marihuana de los de otros factores ambientales que se podrían relacionar con el consumo de marihuana por parte de la madre, como por ejemplo un entorno familiar empobrecido o el consumo de otras drogas.⁹⁷ La exposición prenatal a la marihuana también se relaciona con una mayor probabilidad de que la persona consuma marihuana de joven, incluso cuando se consideran otros factores que influyen en el consumo de drogas.¹⁰⁸ Puede encontrar más información sobre la marihuana durante el embarazo en el informe [Substance Use in Women Research Report](#) del NIDA.

Se sabe muy poco sobre el consumo de marihuana y la lactancia. Un estudio sugiere que una cantidad moderada de THC llega a la leche materna cuando una madre lactante consume marihuana.¹⁰⁹

Hay datos que indican que la exposición al THC a través de la leche materna en el primer mes de vida podría causar un deterioro en el desarrollo motor al año de edad.¹¹⁰ No se han llevado a cabo estudios para determinar si la exposición al THC durante la lactancia se vincula con efectos posteriores en la vida del niño. Con el uso regular, el THC se puede acumular en la leche materna humana hasta llegar a altas concentraciones.⁹³ Dado que el cerebro del bebé aún se está formando, el THC que se consume en la leche materna podría afectar el desarrollo cerebral. Debido a todas estas incertidumbres, se recomienda que las madres lactantes no consuman marihuana.^{99,111} Las madres que acaban de dar a luz y consumen marihuana medicinal deben coordinar con cuidado la atención del médico que recomienda el consumo de marihuana y la del pediatra que atiende al bebé.

Tratamientos disponibles para los trastornos por consumo de marihuana

Los trastornos por el consumo de marihuana parecen ser muy similares a los causados por el consumo de otras sustancias, aunque las consecuencias clínicas a largo plazo pueden ser menos graves. En promedio, los adultos que procuran recibir tratamiento para trastornos por el consumo de marihuana la han consumido casi todos los días durante más de diez años y han intentado dejar de

hacerlo más de seis veces.¹¹² Las personas que tienen trastornos por el consumo de marihuana, en especial los adolescentes, con frecuencia también tienen otros trastornos psiquiátricos (*comorbilidad*).¹¹³

También pueden consumir otras sustancias e incluso ser adictos a otras sustancias, como por ejemplo cocaína o alcohol. Los estudios disponibles indican que el tratamiento eficaz de un trastorno de salud mental con los tratamientos habituales—que incluyen medicamentos y terapias conductuales—puede ayudar a reducir el consumo de marihuana, en particular en quienes consumen mucho y quienes tienen otros trastornos mentales crónicos. Los siguientes tratamientos conductuales han demostrado ser prometedores:

- **Terapia cognitivo-conductual:** Un tipo de psicoterapia que les enseña a las personas estrategias para identificar y corregir conductas problemáticas a fin de aumentar el autocontrol, dejar de consumir drogas y abordar una diversidad de problemas que con frecuencia acompañan dichas conductas.
- **Control de contingencias:** Un método terapéutico de control que se basa en el control frecuente de la conducta que se desea cambiar y el otorgamiento (o la eliminación) de recompensas tangibles y positivas cuando ocurre (o no) la conducta que se desea cambiar.
- **Terapia de estímulo motivacional:** Una forma sistemática de intervención destinada a producir un cambio rápido de motivación interna. La terapia no intenta tratar a la persona sino movilizar sus recursos internos para el cambio y la participación en el tratamiento.

En la actualidad, la FDA no ha aprobado ningún medicamento para el tratamiento del trastorno por consumo de marihuana, pero hay mucha investigación en este campo. Dado que los problemas para dormir ocupan un lugar prominente en la abstinencia de marihuana, algunos estudios están examinando la eficacia de medicamentos que combaten el insomnio. Entre los que se han identificado como más prometedores en estudios preliminares o en estudios clínicos pequeños se cuentan zolpidem (Ambien[®]), que ayuda a conciliar el sueño; un medicamento contra la ansiedad y el estrés denominado buspirona (BuSpar[®]), y un medicamento contra la epilepsia denominado gabapentina (Horizant[®], Neurontin[®]), que puede mejorar el sueño y, posiblemente, la función ejecutiva. También se están estudiando el suplemento alimenticio N-acetilcisteína y sustancias químicas denominadas inhibidores FAAH, que pueden reducir los síntomas de abstinencia por medio de la inhibición de la descomposición de los cannabinoides propios del organismo. Las estrategias futuras incluyen el estudio de sustancias denominadas *moduladores alostéricos*, que interactúan con los receptores cannabinoides para inhibir los efectos gratificantes del THC.

¿Dónde puedo obtener más información sobre la marihuana?

Para obtener más información sobre la marihuana y otras drogas, visite el sitio web del NIDA, drugabuse.gov, o comuníquese con el Centro de Difusión de Investigaciones *DrugPubs* llamando al 877-NIDA-NIH (877-643-2644; TTY/TDD: 240-645-0228).

En los sitios web del NIDA encontrará:

- información sobre las drogas y sus consecuencias sobre la salud
- publicaciones, noticias y eventos del NIDA
- recursos para profesionales del cuidado de la salud
- información sobre aportes financieros (incluido el anuncio de programas y las fechas de vencimiento)
- actividades internacionales
- enlaces a sitios web relacionados (acceso a las páginas de muchas otras organizaciones dedicadas a estos temas)
- información en español

Sitios y páginas web del NIDA

- drugabuse.gov
- teens.drugabuse.gov
- easyread.drugabuse.gov
- drugabuse.gov/drugs-abuse/marijuana
- researchstudies.drugabuse.gov
- irp.drugabuse.gov

Información para médicos

- NIDAMED: drugabuse.gov/nidamed

Otros sitios web

Los siguientes sitios web también contienen información sobre la marihuana:

- Administración de Servicios para el Abuso de Sustancias y la Salud Mental de Estados Unidos (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA): samhsa.gov
- Administración para el Control de Drogas de Estados Unidos (U.S. Drug Enforcement Administration, DEA): dea.gov
- Observando el futuro: monitoringthefuture.org
- Partnership for Drug-Free Kids: drugfree.org/drug-guide

This publication is available for your use and may be reproduced in its entirety without permission from NIDA. Citation of the source is appreciated, using the following language: Source: National Institute on Drug Abuse; National Institutes of Health; U.S. Department of Health and Human Services.

Referencias

1. Timberlake DS. A comparison of drug use and dependence between blunt smokers and other cannabis users. *Subst Use Misuse*. 2009;44(3):401-415. doi:10.1080/10826080802347651
2. Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, et al. Potency trends of Δ^9 -THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci*. 2010;55(5):1209-1217. doi:10.1111/j.1556-4029.2010.01441.x
3. Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables, SAMHSA, CBHSQ. <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015.htm>. Accessed October 11, 2016.
4. Carliner H, Mauro PM, Brown QL, et al. The widening gender gap in marijuana use prevalence in the U.S. during a period of economic change, 2002-2014. *Drug Alcohol Depend*. 2016;170:51-58. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.10.042

5. Johnston L, O'Malley P, Miech R, Bachman J, Schulenberg J. *Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use: 1975-2015: Overview: Key Findings on Adolescent Drug Use*. Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2015.
6. Center for Behavioral Health Statistics and Quality (CBHSQ). *Drug Abuse Warning Network: 2011: Selected Tables of National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013.
7. Lenné MG, Dietze PM, Triggs TJ, Walmsley S, Murphy B, Redman JR. The effects of cannabis and alcohol on simulated arterial driving: Influences of driving experience and task demand. *Accid Anal Prev*. 2010;42(3):859-866. doi:10.1016/j.aap.2009.04.021
8. Hartman RL, Huestis MA. Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem*. 2013;59(3):478-492. doi:10.1373/clinchem.2012.194381
9. Hartman RL, Brown TL, Milavetz G, et al. Cannabis effects on driving lateral control with and without alcohol. *Drug Alcohol Depend*. 2015;154:25-37. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.06.015
10. Brady JE, Li G. Trends in Alcohol and Other Drugs Detected in Fatally Injured Drivers in the United States, 1999–2010. *Am J Epidemiol*. January 2014:kwt327. doi:10.1093/aje/kwt327
11. Biecheler M-B, Peytavin J-F, 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. doi:10.1080/15389580701737561
12. *DRUID Final Report: Work Performed, Main Results and Recommendations*. EU DRUID Programme; 2012. <http://www.roadsafetyobservatory.com/Evidence/Details/10940>.
13. Elvik R. Risk of road accident associated with the use of drugs: a systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. *Accid Anal Prev*. 2013;60:254-267. doi:10.1016/j.aap.2012.06.017
14. Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. 2004;73(2):109-119.
15. Li M-C, Brady JE, DiMaggio CJ, Lusardi AR, Tzong KY, Li G. Marijuana Use and Motor Vehicle Crashes. *Epidemiol Rev*. 2012;34(1):65-72. doi:10.1093/epirev/mxr017
16. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e536. doi:10.1136/bmj.e536
17. Compton RP, Berning A. *Drug and Alcohol Crash Risk*. Washington, DC: National Highway Traffic

Safety Administration; 2015. DOT HA 812 117.

18. Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, et al. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1235-1242. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1858
19. Winters KC, Lee C-YS. Likelihood of developing an alcohol and cannabis use disorder during youth: Association with recent use and age. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1-3):239-247. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.08.005
20. Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(3):233-238. doi:10.1097/01.yco.0000218592.00689.e5
21. Gorelick DA, Levin KH, Copersino ML, et al. Diagnostic Criteria for Cannabis Withdrawal Syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2012;123(1-3):141-147. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.11.007
22. Rotter A, Bayerlein K, Hansbauer M, et al. CB1 and CB2 receptor expression and promoter methylation in patients with cannabis dependence. *Eur Addict Res*. 2013;19(1):13-20. doi:10.1159/000338642
23. Morgan CJA, Page E, Schaefer C, et al. Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2013;202(5):381-382. doi:10.1192/bjp.bp.112.121178
24. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1994;2(3):244-268. doi:10.1037/1064-1297.2.3.244
25. Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend*. 2011;115(1-2):120-130. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004
26. Anthony JC. The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, eds. *Cannabis Dependence: Its Nature, Consequences and Treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006:58-105.
27. Hall WD, Pacula RL. *Cannabis Use and Dependence: Public Health and Public Policy*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2003.
28. Center for Behavioral Health Statistics and Quality (CBHSQ). *Treatment Episode Data Set (TEDS): 2003-2013. National Admissions to Substance Abuse Treatment Services*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2015. BHSIS Series S-75, HHS

29. Office of National Drug Control Policy. National Drug Control Strategy: Data Supplement 2015. https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/ondcp/policy-and-research/2015_data_supplement_final.pdf. Published 2015. Accessed January 5, 2017.
30. Freeman TP, Morgan CJA, Hindocha C, Schafer G, Das RK, Curran HV. Just say “know”: how do cannabinoid concentrations influence users’ estimates of cannabis potency and the amount they roll in joints? *Addict Abingdon Engl*. 2014;109(10):1686-1694. doi:10.1111/add.12634
31. van der Pol P, Liebrechts N, Brunt T, et al. Cross-sectional and prospective relation of cannabis potency, dosing and smoking behaviour with cannabis dependence: an ecological study. *Addict Abingdon Engl*. 2014;109(7):1101-1109. doi:10.1111/add.12508
32. Campolongo P, Trezza V, Cassano T, et al. Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats. *Addict Biol*. 2007;12(3-4):485-495. doi:10.1111/j.1369-1600.2007.00074.x
33. Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, et al. Prenatal exposure to the CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 causes learning disruption associated with impaired cortical NMDA receptor function and emotional reactivity changes in rat offspring. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2005;15(12):2013-2020. doi:10.1093/cercor/bhi076
34. Verrico CD, Gu H, Peterson ML, Sampson AR, Lewis DA. Repeated Δ^9 -tetrahydrocannabinol exposure in adolescent monkeys: persistent effects selective for spatial working memory. *Am J Psychiatry*. 2014;171(4):416-425. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13030335
35. Rubino T, Realini N, Braida D, et al. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*. 2009;19(8):763-772. doi:10.1002/hipo.20554
36. Gleason KA, Birnbaum SG, Shukla A, Ghose S. Susceptibility of the adolescent brain to cannabinoids: long-term hippocampal effects and relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e199. doi:10.1038/tp.2012.122
37. Quinn HR, Matsumoto I, Callaghan PD, et al. Adolescent rats find repeated Delta(9)-THC less aversive than adult rats but display greater residual cognitive deficits and changes in hippocampal protein expression following exposure. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2008;33(5):1113-1126. doi:10.1038/sj.npp.1301475
38. Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, et al. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*.

39. Filbey FM, Aslan S, Calhoun VD, et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(47):16913-16918. doi:10.1073/pnas.1415297111
40. Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R, et al. Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10):994-1001. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1054
41. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):292-297. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3278
42. Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K, et al. Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Intern Med*. February 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7841
43. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(40):E2657-E2664. doi:10.1073/pnas.1206820109
44. Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2012;26(1):177-188. doi:10.1177/0269881111405362
45. Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R, et al. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(5):E500-E508. doi:10.1073/pnas.1516648113
46. Secades-Villa R, Garcia-Rodríguez O, Jin CJ, Wang S, Blanco C. Probability and predictors of the cannabis gateway effect: a national study. *Int J Drug Policy*. 2015;26(2):135-142. doi:10.1016/j.drugpo.2014.07.011
47. Weinberger AH, Platt J, Goodwin RD. Is cannabis use associated with an increased risk of onset and persistence of alcohol use disorders? A three-year prospective study among adults in the United States. *Drug Alcohol Depend*. February 2016. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.01.014
48. Pistis M, Perra 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. doi:10.1016/j.biopsych.2004.05.006
49. Agrawal A, Neale MC, Prescott CA, Kendler KS. A twin study of early cannabis use and subsequent use and abuse/dependence of other illicit drugs. *Psychol Med*. 2004;34(7):1227-1237.

50. Panlilio LV, Zanettini C, Barnes C, Solinas M, Goldberg SR. Prior exposure to THC increases the addictive effects of nicotine in rats. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2013;38(7):1198-1208. doi:10.1038/npp.2013.16
51. Cadoni C, Pisanu A, Solinas M, Acquas E, Di Chiara G. Behavioural sensitization after repeated exposure to Delta 9-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;158(3):259-266. doi:10.1007/s002130100875
52. Levine A, Huang Y, Drisaldi B, et al. Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med*. 2011;3(107):107ra109. doi:10.1126/scitranslmed.3003062
53. Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008;1(1):99-111.
54. Macleod J, Oakes R, Copello A, et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet Lond Engl*. 2004;363(9421):1579-1588. doi:10.1016/S0140-6736(04)16200-4
55. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(4):286-293. doi:10.1016/S2215-0366(14)70307-4
56. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and later life outcomes. *Addict Abingdon Engl*. 2008;103(6):969-976; discussion 977-978. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02221.x
57. Brook JS, Lee JY, Finch SJ, Seltzer N, Brook DW. Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence. *Subst Abuse*. 2013;34(3):298-305. doi:10.1080/08897077.2013.775092
58. McCaffrey DF, Pacula RL, Han B, Ellickson P. Marijuana Use and High School Dropout: The Influence of Unobservables. *Health Econ*. 2010;19(11):1281-1299. doi:10.1002/hec.1561
59. Gruber AJ, Pope HG, Hudson JI, Yurgelun-Todd D. Attributes of long-term heavy cannabis users: a case-control study. *Psychol Med*. 2003;33(8):1415-1422.
60. Macdonald S, Hall W, Roman P, Stockwell T, Coghlan M, Nesvaag S. Testing for cannabis in the work-place: a review of the evidence. *Addict Abingdon Engl*. 2010;105(3):408-416. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02808.x
61. Zwerling C, Ryan J, Orav EJ. The efficacy of preemployment drug screening for marijuana and cocaine in predicting employment outcome. *JAMA*. 1990;264(20):2639-2643.
62. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry*. 2014;5:54. doi:10.3389/fpsy.2014.00054

63. Blanco C, Hasin DS, Wall MM, et al. Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*. February 2016. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3229
64. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry*. 2012;72(10):811-816. doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.020
65. 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-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1117-1127. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.026
66. Delforterie MJ, Lynskey MT, Huizink AC, et al. The relationship between cannabis involvement and suicidal thoughts and behaviors. *Drug Alcohol Depend*. 2015;150:98-104. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.02.019
67. Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord*. 2016;195:63-74. doi:10.1016/j.jad.2016.02.007
68. Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(3):239-247. doi:10.1513/AnnalsATS.201212-127FR
69. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(1):65-81. doi:10.1007/s12016-013-8374-y
70. Polen MR, Sidney S, Tekawa IS, Sadler M, Friedman GD. Health care use by frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco. *West J Med*. 1993;158(6):596-601.
71. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2006;15(10):1829-1834. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0330
72. Hancox RJ, Poulton R, Ely M, et al. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2010;35(1):42-47. doi:10.1183/09031936.00065009
73. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation*. 2001;103(23):2805-2809. doi:10.1161/01.CIR.103.23.2805
74. Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):187-190. doi:10.1016/j.amjcard.2013.09.042

75. Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11 Suppl):58S - 63S.
76. Lacson JCA, Carroll JD, Tuazon E, Castelao EJ, Bernstein L, Cortessis VK. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer*. 2012;118(21):5374-5383. doi:10.1002/cncr.27554
77. Daling JR, Doody DR, Sun X, et al. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer*. 2009;115(6):1215-1223. doi:10.1002/cncr.24159
78. Galli JA, Sawaya RA, FriedenberG FK. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Curr Drug Abuse Rev* . 2011;4(4):241-249.
79. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1668-1673. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4005
80. Chelsea L. Shover, Corey S. Davis, Sanford C. Gordon, and Keith Humphreys, Association between medical cannabis laws and opioid overdose mortality has reversed over time, *PNAS* June 25, 2019 116 (26) 12624-12626.
81. Röhrich J, Schimmel I, Zörntlein S, et al. Concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxytetrahydrocannabinol in blood and urine after passive exposure to Cannabis smoke in a coffee shop. *J Anal Toxicol*. 2010;34(4):196-203.
82. Cone EJ, Bigelow GE, Herrmann ES, et al. Non-smoker exposure to secondhand cannabis smoke. I. Urine screening and confirmation results. *J Anal Toxicol*. 2015;39(1):1-12. doi:10.1093/jat/bku116
83. Wang X, Derakhshandeh R, Liu J, et al. One Minute of Marijuana Secondhand Smoke Exposure Substantially Impairs Vascular Endothelial Function. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8). doi:10.1161/JAHA.116.003858
84. Martin CE, Longinaker N, Mark K, Chisolm MS, Terplan M. Recent trends in treatment admissions for marijuana use during pregnancy. *J Addict Med*. 2015;9(2):99-104. doi:10.1097/ADM.0000000000000095
85. Young-Wolff KC, Tucker L-Y, Alexeeff S, et al. Trends in Self-reported and Biochemically Tested Marijuana Use Among Pregnant Females in California From 2009-2016. *JAMA*. 2017;318(24):2490. doi:10.1001/jama.2017.17225
86. Kline J, Hutzler M, Levin B, Stein Z, Susser M, Warburton D. Marijuana and spontaneous abortion of known karyotype. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1991;5(3):320-332
87. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Risk factors for early pregnancy loss. *Epidemiol Camb Mass*.

1990;1(5):382-385.

88. Asch RH, Smith CG. Effects of delta 9-THC, the principal psychoactive component of marijuana, during pregnancy in the rhesus monkey. *J Reprod Med*. 1986;31(12):1071-1081.
89. Campolongo P, Trezza V, Ratano P, Palmery M, Cuomo V. Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214(1):5-15. doi:10.1007/s00213-010-1892-x
90. Fried PA, Watkinson B, Gray R. A follow-up study of attentional behavior in 6-year-old children exposed prenatally to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicol Teratol*. 1992;14(5):299-311.
91. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 2000;22(3):325-336.
92. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23(1):1-11.
93. Janisse JJ, Bailey BA, Ager J, Sokol RJ. Alcohol, tobacco, cocaine, and marijuana use: relative contributions to preterm delivery and fetal growth restriction. *Subst Abuse*. 2014;35(1):60-67. doi:10.1080/08897077.2013.804483
94. Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res*. 2012;71(2):215-219. doi:10.1038/pr.2011.25
95. Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, et al. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1 Pt 1):19-27.
96. Mark K, Desai A, Terplan M. Marijuana use and pregnancy: prevalence, associated characteristics, and birth outcomes. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(1):105-111. doi:10.1007/s00737-015-0529-9
97. Schempf AH, Strobino DM. Illicit Drug Use and Adverse Birth Outcomes: Is It Drugs or Context? *J Urban Health Bull N Y Acad Med*. 2008;85(6):858-873. doi:10.1007/s11524-008-9315-6
98. Tobacco, drug use in pregnancy can double risk of stillbirth. <https://www.nichd.nih.gov/news/releases/Pages/121113-stillbirth-drug-use.aspx>. Accessed December 16, 2016.
99. Marijuana Use During Pregnancy and Lactation - ACOG. ACOG. <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Marijuana-Use-During-Pregnancy-and-Lactation>. Published July 2015. Accessed October 12, 2016.

100. Roberson EK, Patrick WK, Hurwitz EL. Marijuana use and maternal experiences of severe nausea during pregnancy in Hawai'i. *Hawaii J Med Public Health J Asia Pac Med Public Health*. 2014;73(9):283-287.
101. Westfall RE, Janssen PA, Lucas P, Capler R. Survey of medicinal cannabis use among childbearing women: patterns of its use in pregnancy and retroactive self-assessment of its efficacy against "morning sickness." *Complement Ther Clin Pract*. 2006;12(1):27-33. doi:10.1016/j.ctcp.2005.09.006
102. Trezza V, Campolongo P, Cassano T, et al. Effects of perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the emotional reactivity of the offspring: a longitudinal behavioral study in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;198(4):529-537. doi:10.1007/s00213-008-1162-3
103. Mereu G, Fà M, Ferraro L, et al. Prenatal exposure to a cannabinoid agonist produces memory deficits linked to dysfunction in hippocampal long-term potentiation and glutamate release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(8):4915-4920. doi:10.1073/pnas.0537849100
104. Fried PA, Makin JE. Neonatal behavioural correlates of prenatal exposure to marihuana, cigarettes and alcohol in a low risk population. *Neurotoxicol Teratol*. 1987;9(1):1-7.
105. de Moraes Barros MC, Guinsburg R, Mitsuhiro S, Chalem E, Laranjeira RR. Neurobehavioral profile of healthy full-term newborn infants of adolescent mothers. *Early Hum Dev*. 2008;84(5):281-287. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.07.001
106. Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L. Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):309-320.
107. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 2000;22(3):325-336.
108. Sonon KE, Richardson GA, Cornelius JR, Kim KH, Day NL. Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood. *Neurotoxicol Teratol*. 2015;47:10-15. doi:10.1016/j.ntt.2014.11.003
109. Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med*. 1982;307(13):819-820. doi:10.1056/NEJM198209233071311
110. Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol*. 1990;12(2):161-168.
111. Djulus J, Moretti M, Koren G. Marijuana use and breastfeeding. *Can Fam Physician Médecin Fam Can*. 2005;51:349-350.

112. Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, Walker D. Marijuana Dependence and Its Treatment. *Addict Sci Clin Pract.* 2007;4(1):4-16.
113. Diamond G, Panichelli-Mindel SM, Shera D, Dennis M, Tims F, Ungemack J. Psychiatric Syndromes in Adolescents with Marijuana Abuse and Dependency in Outpatient Treatment. *J Child Adolesc Subst Abuse.* 2006;15(4):37-54. doi:10.1300/J029v15n04_02