

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

¿Qué han revelado las investigaciones de las dos últimas décadas con respecto a los efectos adversos para la salud del uso recreativo del cannabis?

Wayne Hall^{1,2,3}

The University of Queensland Centre for Youth Substance Abuse Research y The UQ Centre for Clinical Research, Herston, Australia¹. The National Addiction Centre, Kings College London, Londres, Reino Unido² y National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, New South Wales, Australia³

RESUMEN

Objetivos: Examinar cambios en las evidencias sobre los efectos adversos para la salud del cannabis desde 1993. **Métodos:** Comparación de las evidencias disponibles en 1993 con las evidencias y la interpretación de los mismos resultados sobre la salud en 2013. **Resultados:** La investigación desarrollada en los últimos 20 años ha demostrado que conducir vehículos bajo los efectos del cannabis incrementa en cerca del doble el riesgo de accidentes de tránsito, y que aproximadamente uno de cada diez usuarios habituales de cannabis desarrollan dependencia. El uso habitual de cannabis en la adolescencia duplica aproximadamente los riesgos de deserción escolar temprana y de problemas cognitivos y de psicosis en la adultez. También hay una fuerte asociación entre el uso habitual de cannabis en la adolescencia y el consumo de otras drogas ilícitas. Tales asociaciones persisten tras el control de variables de confusión plausibles en estudios longitudinales. Esto sugiere que el uso de cannabis es una causa que contribuye a estos resultados, aunque algunos investigadores continúan sosteniendo que estas relaciones responden a causas compartidas o factores de riesgo. Si bien fumar cannabis probablemente incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos de mediana edad, sus efectos para la función respiratoria y el cáncer respiratorio siguen siendo poco claros, debido a que la mayoría de quienes fuman cannabis también han fumado tabaco o siguen haciéndolo. **Conclusiones:** La producción bibliográfica sobre epidemiología de los últimos 20 años muestra que el uso de cannabis incrementa el riesgo de accidentes y puede producir dependencia, y que hay asociaciones sostenidas entre el uso habitual de cannabis y resultados psicosociales deficientes y problemas de salud mental en la adultez.

Palabras clave: Cannabis, dependencia, perjuicios asociados con drogas, epidemiología, riesgos para la salud, salud mental.

Enviar correspondencia a: Wayne Hall. The University of Queensland Centre for Youth Substance Abuse Research, Herston 4006, Australia. Correo electrónico: w.hall@uq.edu.au

Presentado el 6 de abril de 2014; evaluación inicial completada el 21 de mayo de 2014; versión final aceptada el 4 de agosto de 2014

Artículo presentado en Through the Maze: Cannabis and Health International Drug Policy Symposium Auckland, Nueva Zelanda, noviembre de 2013

¿POR QUÉ NOS PREOCUPA EL USO RECREATIVO DEL CANNABIS?

Durante los últimos cincuenta años, el uso recreativo del cannabis se ha vuelto casi tan común como el consumo de tabaco entre adolescentes y adultos jóvenes. Desde que su consumo se informó por primera vez hace más de 40 años en Estados Unidos, el uso recreativo de cannabis se ha expandido en todo el mundo a otros países desarrollados y, más recientemente, a países de ingresos bajos y medios [1, 2].

Los efectos buscados por quienes usan cannabis —euforia y mayor sociabilidad— parecen ser provocados principalmente por el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) [3]. Estos efectos podrían ser modulados por el cannabidiol (CBD), un cannabinoide no psicoactivo presente en numerosos productos con cannabis [3]. El contenido más elevado de THC se encuentra en las sumidades floridas de las plantas hembra de cannabis. En los últimos 30 años, el contenido de THC del cannabis ha aumentado en Estados Unidos de menos del 2% en

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

1980 al 8,5% en 2006 [4]. El contenido de THC también ha aumentado en los Países Bajos y probablemente en otros países desarrollados [5].

En general, el cannabis se fuma en cigarrillos liados o con pipa de agua (a veces con tabaco agregado), debido a que fumar es el modo más eficiente de conseguir los efectos psicoactivos deseados [3]. Una dosis de 2-3 mg de THC producirá “euforia” en usuarios ocasionales que normalmente comparten un único cigarrillo con otras personas. Los usuarios habituales pueden fumar hasta tres cigarrillos de cannabis potente por día [6].

En estudios epidemiológicos, el uso “intensivo” o “habitual” de cannabis en general se define como uso cotidiano o cuasi cotidiano [6]. Este patrón, cuando persiste a lo largo de años y décadas, anticipa un mayor riesgo de muchos de los efectos adversos para la salud que se atribuyen al cannabis y se examinan a continuación [6]. A menos que se indique algo distinto, el resto de este artículo aborda los efectos adversos de fumar cannabis, en particular los efectos adversos para la salud de fumar cannabis de manera habitual, normalmente diaria.

NUESTRO ENFOQUE CON RESPECTO A LA BIBLIOGRAFÍA SOBRE EL TEMA EN 1993

En 1993 había muy pocos estudios epidemiológicos sobre los efectos para la salud del cannabis. En la bibliografía sobre el tema predominaban (i) estudios en animales de la década de 1970 sobre toxicidad, teratogenicidad y carcinogenicidad del cannabis y el THC; y (ii) estudios de laboratorio en humanos de fines de la década de 1970 y principios de la década de 1980 sobre los efectos del uso sostenido de cannabis durante 7-35 días para la salud de estudiantes universitarios. Había una cantidad reducida de estudios clínicos sobre efectos adversos para la salud en quienes usaban cannabis en forma intensiva de ese mismo período [7, 8].

A comienzos de la década de 1990, en Australia (al igual que en otros lados) había posturas totalmente polarizadas sobre los efectos para la salud del cannabis. Las evaluaciones publicadas sobre la escasa evidencia se planteaban de una manera fuertemente influenciada por las políticas a las cuales adscribían los evaluadores con respecto al cannabis (despenalización o legalización del uso personal versus intensificación de campañas de educación pública y aplicación de la ley para disuadir el uso). Adoptamos los siguientes enfoques para maximizar la probabilidad de que nuestra evaluación sea percibida como creíble por los defensores de estas políticas públicas totalmente diversas y opuestas con respecto al consumo de cannabis.

En primer lugar, Nadia Solowij, Jim Lemon y yo aplicamos al cannabis las normas estándar para realizar inferencias causales sobre los efectos para la salud de cualquier droga. Es decir, buscamos en particular: (i) evidencias epidemiológicas de que exista una asociación entre el uso de cannabis y el resultado para la salud en estudios de control de casos y prospectivos; (ii) evidencias de que la causalidad inversa era una explicación no plausible (p. ej., evidencias de estudios prospectivos de que el uso de cannabis precediera al resultado); (iii) evidencias de estudios prospectivos que habían considerado posibles variables de confusión (como el uso de otras drogas y características que distinguían a quienes usaban cannabis de quienes no lo hacían); y (iv) evidencias clínicas y experimentales que dieran sustento a la plausibilidad biológica de una relación de causalidad [9].

En segundo lugar, especificamos el estándar de prueba que utilizaríamos para inferir que el cannabis era una causa probable de un efecto adverso para la salud; a saber, evidencias que indicaran que había mayores probabilidades de que el cannabis fuera una causa de efectos adversos para la salud de que no lo fuera. Como señalamos, son pocas las conclusiones que podríamos extraer si exigiéramos pruebas que no admitan duda razonable. También identificamos posibles efectos adversos para la salud que requerían ser investigados con mayor profundidad; p. ej., si la evidencia en animales o humanos indicaba que existía una relación entre uso de cannabis y un efecto adverso para la salud que fuera biológicamente plausible.

En tercer lugar, estábamos preparados para inferir que el cannabis podía tener efectos adversos para la salud cuando: compartía una vía de administración con los cigarrillos, p. ej., enfermedad respiratoria, o producía efectos graves similares a los del alcohol, p. ej., en los riesgos de conducción y accidentes de tránsito; y tenía efectos farmacológicos similares a los de otros depresores del sistema nervioso central (SNC), como las benzodiazepinas.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

En cuarto lugar, comparamos los probables efectos adversos para la salud del cannabis con los efectos adversos conocidos para la salud del alcohol y el tabaco. Procuramos hacerlo de un modo que empleara los mismos estándares de evidencias para extraer inferencias causales con respecto a los probables efectos adversos para la salud de estas tres drogas.

En el siguiente análisis, aplico estos criterios a la evidencia de investigación más significativa que se ha acumulado en los últimos 20 años acerca de los efectos adversos del cannabis para la salud. Con respecto a cada tipo de efecto adverso para la salud:

- (i) resumo brevemente las conclusiones extraídas en 1993;
- (ii) explico los motivos expresados para estas conclusiones; y
- (iii) comparo las conclusiones alcanzadas en 1993 con las inferencias que podrían extraerse razonablemente en 2013. El examen aborda en primer lugar los efectos adversos agudos para la salud, que pueden manifestarse como resultado de un único episodio de intoxicación. Luego considera los efectos adversos para la salud y psicológicos del uso habitual de cannabis en períodos de varios años y décadas.

EFFECTOS ADVERSOS AGUDOS PARA LA SALUD

En 1993, las evidencias indicaban que las probabilidades de sobredosis fatal de cannabis eran muy bajas. Esta conclusión sigue siendo aceptada, ya que la dosis de THC que provoca la muerte en roedores es sumamente elevada. La dosis fatal estimada en humanos, según se deriva de estudios en animales, sería de entre 15 [10] y 70 g [3]. Esta es una cantidad muy superior al cannabis que incluso un usuario intensivo podría consumir en un solo día [10]. Tampoco hay datos de sobredosis fatales en la bibliografía epidemiológica [11]. Se han registrado datos de casos de accidentes cardiovasculares fatales en hombres jóvenes aparentemente saludables ocurridos tras fumar cannabis [12], que se analizan en el título “Efectos cardiovasculares” de fumar cannabis.

En 1993, identificamos los siguientes efectos adversos agudos del uso de cannabis: (i) experiencias desagradables como ansiedad, disforia y paranoia, especialmente entre usuarios no experimentados; (ii) deterioro cognitivo, especialmente en la atención y la memoria; (iii) deterioro psicomotriz que podría afectar la capacidad de una persona de conducir un vehículo a motor mientras está bajo los efectos de la droga; (iv) mayor riesgo de síntomas psicóticos en dosis altas, especialmente entre quienes tienen antecedentes personales o familiares de psicosis; y (v) mayor riesgo de menor peso en recién nacidos, cuando se usó cannabis durante el embarazo.

Se continúan informando como efectos adversos agudos la ansiedad, las reacciones de pánico y los síntomas psicóticos, especialmente entre usuarios no experimentados [6]. Durante la última década, hubo un aumento en la cantidad de ingresos en guardias de hospitales de Estados Unidos en los cuales se “mencionó” al cannabis [13]. Esto podría reflejar un aumento de los efectos adversos agudos en usuarios no experimentados, dado que se ha incrementado el contenido promedio de THC que presentan los productos de cannabis, un tema que se analiza más adelante.

Lesiones y muertes por accidentes de tránsito

En 1993, los estudios de laboratorio indicaban claramente que el cannabis y el THC producían una disminución, vinculada con la dosis, en el tiempo de reacción, el procesamiento de información, la coordinación motriz y perceptiva, el desempeño motriz, la atención y la capacidad de seguimiento. Esto sugería que el cannabis podía potencialmente provocar accidentes de tránsito si los usuarios conducían mientras estaban bajo sus efectos, pero no era claro si era efectivamente el uso del cannabis el que había tenido este efecto. Los estudios practicados en simuladores de conducción sugerían que los conductores afectados por cannabis eran conscientes de la disminución de sus capacidades y que compensaban estos efectos disminuyendo la velocidad y tomando menos riesgos. Los pocos estudios sobre los efectos del uso de cannabis para la conducción en carreteras llegaban a conclusiones similares (ver un análisis en [14]).

En 1993, había importantes problemas en la interpretación de los pocos estudios epidemiológicos sobre uso de cannabis en accidentes automovilísticos fatales. La mayoría examinaban los metabolitos de cannabis, que indicaban únicamente que se había usado cannabis en los días previos al accidente, pero no mostraban

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

que la capacidad de los conductores estuviera disminuida por el cannabis al momento del accidente. Asimismo, en muchos de estos estudios una proporción sustancial de los conductores con cannabis en la sangre también presentaban niveles elevados de alcohol en sangre, lo cual impedía distinguir entre los efectos del cannabis y del alcohol en el riesgo de accidentes [9].

En la última década, estudios epidemiológicos con diseño optimizado han concluido que los usuarios de cannabis que conducen bajo los efectos de esta droga se exponen aproximadamente al doble de riesgo de sufrir un accidente automovilístico. En su estudio, Gerberich *et al.* [15], por ejemplo, determinaron que los usuarios de cannabis presentaban índices más elevados de hospitalización por lesiones por todo tipo de causas que ex usuarios de cannabis o personas que no eran usuarias en 64.657 pacientes de una Organización de Cuidado de la Salud (Health Maintenance Organization, HMO). El riesgo relativo (RR) de accidentes de vehículos a motor en hombres (RR = 1,96) persistía tras los ajustes estadísticos por confusión. Mura *et al.* [16] identificaron una relación similar en un estudio de control de casos de THC en el suero sanguíneo de 900 personas hospitalizadas en Francia con lesiones por accidentes automovilísticos, y 900 controles a personas pareadas por edad y sexo ingresadas en los mismos hospitales por causas distintas al traumatismo.

Un meta-análisis de nueve estudios de control de casos y culpabilidad [17] determinó que el uso reciente de cannabis (indicado por THC en sangre o uso de cannabis informado espontáneamente) duplicaba el riesgo de accidentes de tránsito [relación de probabilidades (RP) = 1,92 95% intervalo de confianza (IC) = 1,35, 2,73]. El riesgo era marginalmente superior en: estudios con diseño optimizado (2,21 versus 1,78), en estudios de control de casos en vez de culpabilidad del conductor (2,79 versus 1,65) y en estudios de fatalidades en vez de lesiones (2,10 versus 1,74). Se informaron resultados muy similares en otro meta-análisis [18] (agrupación de riesgos de 2,66) y en un examen sistemático de estudios de laboratorio y epidemiológicos [19].

En resumen, las evidencias epidemiológicas y de laboratorio sobre los efectos agudos del cannabis sugieren enfáticamente que los usuarios de cannabis que conducen bajo sus efectos aumentan su riesgo de accidentes de tránsito en 2 o 3 veces [20] con respecto a las 6-15 veces en el caso comparable de dosis embriagantes de alcohol. Se estimó que el uso de cannabis representa el 2,5% de las muertes en accidentes de tránsito en Francia, comparado con el 29% en el caso del alcohol. El riesgo de accidente se incrementa considerablemente cuando los usuarios de cannabis también presentan niveles de alcohol en sangre elevados [19].

Efectos reproductivos del uso de cannabis

Desarrollo fetal y defectos congénitos

Si bien estudios realizados en 1993 en animales sugirieron que altas dosis de extracto de cannabis provocaban retardo en el crecimiento y malformaciones congénitas [21], diversos estudios epidemiológicos no han identificado de manera sostenida un mayor riesgo de defectos congénitos entre mujeres que informaron consumir cannabis durante el embarazo. También fue difícil interpretar los pocos estudios que informaron mayores índices de defectos de nacimiento (p. ej., [22]), debido a que era más probable que las usuarias de cannabis fumaran tabaco y consumieran alcohol y otras drogas ilícitas durante el embarazo [23]. También tenían menores probabilidades de solicitar asistencia prenatal y su estado de nutrición era peor que el de mujeres que no consumían cannabis [24]. Zuckerman *et al.* [25] reportaron los datos más convincentes sobre la imposibilidad de demostrar un mayor riesgo de defectos congénitos en un estudio con una muestra amplia de mujeres entre quienes había una alta proporción de uso de cannabis, que se midió mediante análisis de muestras de orina, en lugar de usar el auto-reporte.

Un meta-análisis [26] de estudios de las décadas de 1980 y 1990 sugería que el uso habitual de cannabis durante el embarazo incidía en un menor peso en el nacimiento, si bien el efecto era inferior que en los casos en que se fumaba tabaco. Con posterioridad, varios estudios epidemiológicos extensos han informado que el uso de cannabis en el embarazo se asocia con un menor peso al nacer (p. ej. [27, 28]). Este efecto en general ha persistido tras el control estadístico del uso de otras drogas (p. ej., [25, 28, 29]). Varios de estos estudios informaron además que las mujeres que usaban cannabis tenían partos más breves y mayor riesgo de que los bebés fueran pequeños para la edad gestacional [27].

Estos estudios presentan diversas limitaciones. En primer lugar, la proporción de uso de cannabis auto-reportado durante el embarazo suele ser baja (2-6%). Los estudios que han efectuado mediciones del consumo de cannabis a través de análisis de orina sugieren que en muchos casos el uso no se informa, lo cual

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

probablemente atenúe las asociaciones entre uso de cannabis y resultados deficientes en los nacimientos. En segundo lugar, en los análisis sobre los efectos que tiene el uso de cannabis en el peso al nacer, a menudo ha sido difícil ajustar por completo los efectos de importantes variables de confusión, como fumar cigarrillos. Sin embargo, existen motivos válidos relativos a la prudencia para recomendar que las mujeres eviten usar cannabis durante el embarazo, o mientras intentan quedar embarazadas.

Efectos posnatales del uso materno de cannabis

En 1993, unos pocos estudios reportaron mayores índices de anomalías del desarrollo en niños nacidos de mujeres que habían usado cannabis durante el embarazo, como retardos en el desarrollo del sistema visual y más temblores y sobresaltos poco después del nacimiento [30]. Estos efectos no se reportaron consecuentemente en evaluaciones posteriores; p. ej., algunos no se detectaron al mes de vida ni en pruebas de habilidad a los 6 y 12 meses. Otros fueron reportados a los 36 y 48 meses, pero no a los 60 y 72 meses [30]. A medida que estos niños entraron en la adolescencia, el uso materno de cannabis fue asociado con un desempeño cognitivo más limitado. En el estudio de Ontario, a la edad de 12 años, no había diferencias entre las pruebas de coeficiente intelectual (CI) total de menores que no habían estado expuestos a cannabis y de aquellos que habían tenido exposición, pero sí había variaciones en la organización perceptiva y en procesos cognitivos superiores [30]. En contraste, Tennes *et al.* [24], no identificaron diferencias en el CI a la edad de 1 año entre hijos de usuarias y no usuarias, tras relevar a 756 mujeres, de las cuales un tercio habían consumido cannabis en el embarazo.

En los últimos 20 años, otra cohorte de mujeres de bajos ingresos con mayores índices de uso habitual de cannabis [31] ha reportado menores puntuaciones en las escalas de memoria y habilidad verbal del Test de Inteligencia Stanford-Binet en niños de 3 años nacidos de 655 mujeres de bajos ingresos (la mitad de ellas afroamericanas y la otra mitad caucásicas) en Pittsburgh, entre 1990 y 1995. A la edad de 10 años, el uso materno de cannabis en todas las etapas del embarazo fue asociado con comportamientos delictivos y problemas de conducta [32]. Los niños expuestos al cannabis también tenían un desempeño más deficiente en pruebas de lectura y ortografía, y tenían peores calificaciones de sus docentes en cuanto a logros académicos [33]. Estas conclusiones se confirmaban a la edad de 14, cuando se demostraba que la asociación entre uso prenatal de cannabis y desempeño escolar más pobre se traducían en una menor capacidad cognitiva del niño, mayores índices de trastornos de atención y del estado de ánimo, y por el hecho de que estos menores se iniciaban en el consumo de cannabis antes de los 14 años [34].

Los efectos de la exposición prenatal al cannabis en la conducta han sido informados en apenas dos estudios de cohorte, y han sido más coincidentes en la cohorte de mujeres de bajos ingresos con mayores índices de uso [35]. La relación dosis-respuesta en uno de estos estudios sugiere que el cannabis tendría un rol causal. Persiste la incertidumbre debido a la cantidad limitada de estudios, las pocas muestras de mujeres en cada categoría y la escasa capacidad de los investigadores de controlar los efectos de confusión que tiene el uso de otras drogas durante el embarazo, el consumo materno de drogas luego del nacimiento y la crianza deficiente. Estos estudios tampoco han podido controlar una explicación plausible de algunos de los efectos del uso materno de cannabis, a saber, las diferencias genéticas en el coeficiente intelectual y en los riesgos de trastornos de conducta y uso de sustancias entre madres que consumen cannabis y sus pares que no lo hacen [35]. Sin embargo, al igual que con las evidencias sobre peso al momento del nacimiento, es prudente aconsejar a las mujeres que no utilicen cannabis durante el embarazo.

EFFECTOS ADVERSOS PARA LA SALUD DEL USO CRÓNICO DE CANNABIS

En general, los estudios epidemiológicos del uso de cannabis no logran medir las dosis de THC y otros cannabinoides (p. ej. cannabidiol) que reciben los usuarios frecuentes de cannabis [36]. A falta de estos datos, los estudios epidemiológicos han definido el uso “intensivo” o “habitual” de cannabis como aquel que se produce a diario o casi a diario [6]. Este es el patrón de uso que ha estado asociado más comúnmente con resultados adversos para la salud física y psíquica.

Un desafío central en la interpretación de las asociaciones entre el uso habitual de cannabis y los resultados adversos para la salud en estudios epidemiológicos es que los usuarios habituales de cannabis se distinguen de quienes no lo utilizan en una variedad de aspectos que podrían reflejar diferencias de base en sus riesgos de resultados adversos. Por ejemplo, es más probable que usuarios habituales de cannabis, utilicen alcohol, tabaco y otras drogas ilícitas, y se diferencian de quienes no son usuarios en cuanto a los

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

riesgos que toman y otras conductas [6]. Se han utilizado métodos estadísticos de control para poner a prueba la plausibilidad de que variables de confusión expliquen estas relaciones, y se ha aplicado un modelo de regresión de efectos fijos para poner a prueba diferencias fijas desconocidas entre usuarios y no usuarios (p. ej., [37]). Algunos investigadores han expresado dudas con respecto a si la primera estrategia puede ser totalmente exitosa [38].

Dependencia del cannabis

Las conclusiones de nuestro estudio de 1993 sobre la dependencia del cannabis suscitaron cierto escepticismo. Utilizamos la definición de dependencia del cannabis contenida en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-III, que incluía la disminución del control de uso del cannabis y dificultad para interrumpir el uso, a pesar de los perjuicios provocados. El abuso y/o la dependencia del cannabis según el DSM-III han sido el tipo de trastorno de uso de sustancias ilícitas más común identificado en encuestas estadounidenses de salud mental de las décadas de 1980 y 1990 [9]. Quienes criticaron esta evidencia epidemiológica sostuvieron que muy pocos usuarios de cannabis definidos según el DSM-III tenían un problema que ameritaba asistencia profesional.

En los últimos 20 años, el abuso y la dependencia del cannabis se han mantenido como la forma de drogodependencia más común, luego del alcohol y el tabaco, en encuestas epidemiológicas efectuadas en Australia, Canadá y Estados Unidos. Estos trastornos han afectado aproximadamente al 1-2% de los adultos durante el último año, y al 4-8% de los adultos a lo largo de toda la vida [6, 39]. A principios de la década de 1990, en Estados Unidos se estimó que el riesgo de desarrollar dependencia a lo largo de la vida entre quienes alguna vez habían usado cannabis era del 9% [39], comparado con el 32% en el caso de la nicotina, el 23% para la heroína, el 17% para la cocaína, el 15% para el alcohol y el 11% para los estimulantes [40, 41]. En estudios longitudinales, se estimó que el riesgo de desarrollar dependencia del cannabis era de uno cada seis entre los usuarios que iniciaron el consumo en la adolescencia [39] y de la mitad de quienes usan cannabis a diario [42].

La evidencia con respecto al síndrome de abstinencia del cannabis se ha fortalecido desde 1993. En estudios de laboratorio, los humanos desarrollan tolerancia al THC [43] y los usuarios de cannabis que intentan obtener ayuda a menudo reportan síntomas de retirada que dificultan más alcanzar la abstinencia. Los síntomas de abstinencia más comunes incluyen ansiedad, insomnio, alteración del apetito y depresión [44], con frecuencia de suficiente gravedad como para afectar el desempeño cotidiano [45]. Un ensayo clínico en doble ciego reciente mostró que estos síntomas de abstinencia eran atenuados significativamente por un extracto oral de cannabis (Sativex) [46].

Actualmente es difícil sostener que la dependencia del cannabis no requiere asistencia profesional. La cantidad de usuarios de cannabis que solicitan ayuda para abandonar o controlar el uso de cannabis se ha incrementado en las dos últimas décadas en Estados Unidos, Europa [47] y Australia [6, 48, 49]. En general, el incremento se ha producido aproximadamente una década después de que aumentara el uso de cannabis entre adultos jóvenes [49]. Este aumento no se debe a una mayor derivación judicial de usuarios a tratamientos en países que mantienen las sanciones penales para el consumo de cannabis: este mismo aumento se ha producido en los Países Bajos, donde el uso de cannabis se despenalizó hace ya más de 40 años [50]. En 2011, el cannabis representaba el principal problema para el 48% de las personas que ingresaban a tratamientos por adicción a drogas, y para el 58% de los nuevos casos de ingreso a tratamiento en los Países Bajos.

Las consecuencias adversas sociales y para la salud del uso del cannabis informadas por usuarios de esta droga que solicitan tratamiento por dependencia parecen ser menos severas que las reportadas por personas con dependencia del alcohol y opioides [6, 51], si bien las tasas de recuperación de la dependencia del cannabis entre quienes recurren a tratamiento son similares a las observadas en el supuesto del alcohol [52]. Los ensayos clínicos de terapia cognitivo-conductual para la dependencia del cannabis muestran que solamente un porcentaje minoritario de los sujetos continúa en abstinencia 6 y 12 meses después del tratamiento; no obstante, el tratamiento reduce sustancialmente la gravedad de los problemas y la frecuencia del uso de cannabis en la mayoría de las personas que reciben tratamiento [53,54].

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

Uso crónico de cannabis y función cognitiva y cerebral

Deterioro cognitivo

En 1993, estudios de control de casos reportaron que las personas que usaban cannabis habitualmente tenían un desempeño cognitivo más limitado que el identificado por controles entre quienes no usaban cannabis. No obstante, no resultaba claro si esto se debía a que el uso de cannabis afectaba el desempeño cognitivo, a que las personas con un desempeño cognitivo más limitado eran más proclives a transformarse en usuarios habituales de cannabis o a alguna combinación de las dos alternativas [9]. Muy pocos estudios habían relacionado la función intelectual estimada de usuarios y no usuarios antes de usar cannabis [55], y solamente un estudio había medido el desempeño cognitivo antes del uso de cannabis [56]. Ambos estudios hallaron un mayor deterioro cognitivo en usuarios frecuentes y/o de largo plazo de cannabis después de realizar controles de diferencias en la capacidad cognitiva de base.

A través de un mayor número de estudios con controles optimizados que han sido reportados desde 1993 (ver un análisis en [57, 58]), se detectó, de manera sostenida, un deterioro en el aprendizaje verbal, la memoria y la atención en los usuarios habituales de cannabis. Generalmente —aunque no en todos los casos—, este deterioro estuvo vinculado con la duración y la frecuencia del uso de cannabis, la edad de iniciación y la dosis acumulativa estimada de THC recibida [59, 60]. Aún no resulta claro si la función cognitiva se recupera plenamente cuando los usuarios de cannabis de largo plazo abandonan el consumo. Solowij [55, 60] determinó que existe una recuperación parcial después de dos años de abstinencia, pero los potenciales cerebrales vinculados con eventos seguían mostrando un deterioro en el procesamiento de la información que tenía un correlato con años de uso de cannabis. El trabajo de Bolla *et al.* [61] halló un deterioro persistente, vinculado con la dosis, en el desempeño neuro-cognitivo después de 28 días de abstinencia en usuarios jóvenes con un consumo intenso de cannabis (que, en promedio, habían consumido cannabis durante cinco años). En contraposición con esto, en el estudio llevado a cabo por Pope *et al.* [62], se reportó que, después de 28 días de abstinencia, se había producido una recuperación plena. Tampoco resulta claro si algún tipo de deterioro cognitivo refleja los efectos residuales del uso crónico del cannabis o cambios más persistentes en la función cerebral generados por los efectos acumulativos de la exposición al THC [59].

Un estudio longitudinal de la cohorte de nacimientos de Dunedin ha sugerido recientemente que el uso sostenido e intensivo de cannabis a lo largo de varias décadas puede producir diferencias significativas en el desempeño cognitivo, que quizás no puedan revertirse en su totalidad. Este estudio evaluó los cambios en el coeficiente intelectual entre los 13 años de edad (antes de comenzar a usar cannabis) y los 38 años de edad en 1.037 neozelandeses nacidos en 1972 o 1973 [63]. A través de este trabajo, se determinó que las personas que comenzaron a usar cannabis a una edad temprana y continuaron el uso de manera sostenida presentaban un deterioro promedio del CI de 8 puntos en comparación con las que nunca habían usado cannabis, y con los usuarios que no habían consumido cannabis de este modo sostenido.

Análisis detallados señalaron que el uso persistente del cannabis constituye la explicación más plausible del deterioro cognitivo. En primer lugar, el deterioro en el CI fue mayor en las personas que comenzaron a utilizar cannabis en la adolescencia y continuaron utilizándolo prácticamente todos los días durante la adultez. En segundo lugar, el deterioro se mantuvo después de haber realizado el ajuste estadístico según uso reciente de cannabis, consumo de alcohol, tabaco y otras drogas, y síntomas de esquizofrenia. En tercer lugar, se observaron los mismos efectos en usuarios de cannabis que terminaron la escuela secundaria, en los cuales la disminución también persistió después de realizar los controles estadísticos según el nivel de educación alcanzado. En cuarto lugar, se observó cierto nivel de recuperación si los usuarios dejaban de consumir cannabis durante un año o períodos más extensos. No se observó una reducción en el CI de los usuarios de cannabis que se iniciaron siendo adultos jóvenes y que no habían usado esta sustancia durante un año o más antes del seguimiento.

Existen dos cuestiones relativas a este estudio que merecen ser destacadas. En primer lugar, estos efectos sobre el CI se hallaron solamente en la pequeña proporción de usuarios de cannabis que se iniciaron en la adolescencia y mantuvieron un uso diario entre los veinte y los treinta años, y pasados los treinta años. No se hallaron efectos en las personas que iniciaron el consumo más tardíamente ni en los sujetos que dejaron de usar cannabis más tempranamente en su adultez. En segundo lugar, la reducción de 8 puntos en el CI de las personas que hacen un uso intenso y sostenido del cannabis no fue poco significativa: fue inferior a la de sus pares en la mitad del desvío estándar. Esto significa que el CI promedio de estas personas que hacen un uso

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

intensivo del cannabis fue inferior al 70% respecto de su grupo de pares. Estos efectos cognitivos resultaban evidentes para las personas que conocían íntimamente a los participantes del estudio. Los sujetos con uso intenso de cannabis fueron calificados como teniendo más problemas de memoria y de atención en la vida cotidiana que los pares que no usan cannabis de este modo.

Estructura y función cerebral

En nuestra revisión de 1993, hallamos un estudio de 22 años de antigüedad que utilizaba neumoencefalografía y sugería que el uso intenso de cannabis producía daño cerebral estructural [64]. Este estudio recibió duras críticas por incluir una cantidad reducida de usuarios, porque los efectos del uso de otras drogas no estuvieron adecuadamente controlados y porque existían serias dudas sobre la validez de la neumoencefalografía. Desde entonces, a través de métodos mejorados para obtener imágenes cerebrales, se informaron cambios en la función y la estructura cerebral en sujetos que hacen un uso intensivo del cannabis.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) han demostrado una baja regulación de los receptores de cannabinoides, que persistió por un máximo de un mes después de la abstinencia [65]. Los estudios de imágenes funcionales de usuarios crónicos de cannabis (p. ej., [66]) han mostrado una reducción en la actividad de las regiones cerebrales vinculadas con la memoria y la atención después de 28 días de abstinencia [56]. Los estudios de imágenes de resonancia magnética han mostrado que, en usuarios crónicos de cannabis, se producen cambios estructurales en el hipocampo, la corteza prefrontal y el cerebelo. En Yucel *et al.* [67], por ejemplo, se informó una reducción en los volúmenes del hipocampo y las amígdalas en 15 usuarios a largo plazo que habían fumado cinco o más cigarrillos de cannabis por día durante 10 años o más. Estas reducciones fueron mayores en los usuarios cuyo uso había sido el más prolongado.

Las revisiones de estudios de neuroimagen funcionales y estructurales de usuarios crónicos de cannabis [68, 69] indican que existe la necesidad de realizar estudios de neuroimagen más extensos, mejor controlados, que utilicen tareas y medidas estandarizadas. Los potenciales efectos cognitivos del uso crónico del cannabis son de especial interés, ya que las personas jóvenes con menores habilidades cognitivas son las más proclives a comenzar tempranamente a consumir cannabis y a usarlo con regularidad al inicio de la adultez.

Consecuencias psicosociales del uso de cannabis en adolescentes

Resultados en materia de educación

En 1993, estudios transversales determinaron que los logros alcanzados por los usuarios habituales de cannabis fueron menores que los de sus pares que no usaban esta sustancia [70]; no obstante, no existen certezas respecto de cuáles fueron las causas y cuáles los efectos. Esto significa que no podríamos determinar si esta asociación surgió porque: (i) el uso de cannabis fue una causa que contribuyó a que el desempeño escolar fuera deficiente; (ii) las personas con escasos logros educativos fueron más proclives al uso de cannabis; o (iii) el uso de cannabis y los escasos logros educativos fueron causados por factores comunes [70]. Las explicaciones (i) y (ii) podrían confirmarse si el desempeño escolar deficiente hiciera que los jóvenes tuvieran más probabilidades de transformarse en usuarios regulares de cannabis, y el uso regular de cannabis, a su vez, afectara aún más el desempeño escolar.

A través de estudios longitudinales, se determinó que la relación entre el uso de cannabis antes de los 15 años de edad y la deserción escolar temprana persistía después del ajuste basado en las variables de confusión (p. ej., [71]). Un meta-análisis reciente de tres estudios longitudinales realizados en Australia y Nueva Zelanda [72] demostró que, cuanto más temprano se iniciaba el uso de cannabis, menores eran las probabilidades de terminar la escuela y de formarse más allá del nivel secundario. Estos efectos persistieron después del ajuste basado en la clase social de los padres y otras mediciones de situación de desventaja. Los autores estimaron que el uso temprano de cannabis contribuía con el 17% del riesgo de no terminar la escuela secundaria o formarse más allá del nivel secundario. Los efectos adversos del uso de cannabis sobre los resultados en materia educativa pueden ser amplificados por políticas escolares que excluyen de la escuela secundaria a los estudiantes que sean sorprendidos utilizando cannabis.

Es posible que los resultados de los usuarios habituales de cannabis en materia de educación se vean afectados a causa de una combinación de: un riesgo preexistente y superior de problemas educativos en aquellas personas que se transforman en usuarios habituales de cannabis, los efectos adversos del uso

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

habitual de cannabis sobre el aprendizaje escolar, la mayor vinculación de los usuarios habituales de cannabis con otros pares que utilizan cannabis que se niegan a asistir a la escuela y un fuerte deseo, entre los usuarios de cannabis más jóvenes, de realizar una transición prematura a la adultez al abandonar la escuela [70].

Un análisis reciente de datos de estudios de gemelos realizados en Australia ha planteado algunas dudas con respecto a la asociación entre el uso de cannabis entre los adolescentes y la deserción escolar temprana es de tipo causal [73]. En un análisis de gemelos que tenían distintos comportamientos respecto del uso temprano del cannabis, no se encontraron diferencias en el riesgo de deserción escolar temprana entre los gemelos que usaban cannabis y los que no lo usaban, sugiriendo que la asociación se explicaba por los factores de riesgo genético y ambiental que tenían en común. Estos hallazgos están avalados por dos análisis previos de datos de estudios de gemelos realizados en EE. UU. [74, 75].

Uso de otras drogas

En 1993, en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, estudios epidemiológicos informaron, de manera sostenida, que: (i) los usuarios habituales de cannabis eran más proclives a usar heroína y cocaína; y (ii) cuanto más joven era una persona cuando se iniciaba en el uso de cannabis, más propensa era a consumir heroína y cocaína [76]. Se ofrecieron tres explicaciones para estos patrones: (i) que los usuarios de cannabis tienen más oportunidades para usar otras drogas ilícitas, porque estas son suministradas por el mismo mercado negro que el cannabis; (ii) que las personas que usan cannabis desde edades tempranas eran más proclives a usar otras drogas ilícitas por motivos que no están relacionados con su uso de cannabis (p. ej., correr riesgos o buscar sensaciones); y (iii) que los efectos farmacológicos del cannabis hacían que una persona joven fuera más propensa a usar otras drogas ilícitas [6].

Desde 1993, la investigación epidemiológica ha reportado patrones similares de contacto con drogas en una serie de países (p. ej., [77]), si bien el orden en el cual se usan las drogas puede variar con la prevalencia de diferentes tipos de uso de drogas ilícitas en la población adulta [78]. Las investigaciones también han avalado las dos primeras hipótesis, dado que personas jóvenes de Estados Unidos que han usado cannabis reportan que existen más oportunidades de usar cocaína a una edad más temprana [79], y las personas jóvenes con desviaciones sociales (que también son más proclives a usar cocaína y heroína) comienzan a usar cannabis a una edad más temprana que sus pares [80]. Un estudio de simulación [81] indicó que los factores de riesgo compartidos podían explicar las relaciones observadas entre el uso de cannabis y de otras drogas ilícitas en Estados Unidos.

La hipótesis del factor de riesgo compartido ha sido evaluada en estudios longitudinales ponderando si los usuarios de cannabis tienen mayores probabilidades de reportar el uso de heroína y cocaína después de realizar los controles estadísticos de factores de confusión plausibles (p. ej., [82]). El ajuste basado en las variables de confusión (que incluye variables fijas no medidas utilizando la regresión de efectos fijos) [83] no ha eliminado la relación entre el uso habitual de cannabis y el uso de otras drogas ilícitas [84].

En estudios de gemelos que tenían distintos comportamientos respecto del uso del cannabis (p. ej., uno usaba cannabis y el otro no), se evaluó si la relación entre el cannabis y el uso de otras drogas ilícitas puede ser explicada por una vulnerabilidad genética compartida respecto del uso de drogas. El trabajo de Lynskey *et al.* [85] determinó que el gemelo que había usado cannabis tenía más probabilidades de haber usado otras drogas ilícitas que su hermano que no había usado cannabis. Esta relación persistió después de haber realizado los controles de factores ambientales no compartidos. Se han informado resultados similares en estudios de gemelos con comportamientos distintos en Estados Unidos [86] y en los Países Bajos [86].

El orden de contacto con el cannabis y otras drogas ilícitas, y el aumento de la probabilidad de usar otras drogas ilícitas son los hallazgos más frecuentes de los estudios epidemiológicos de uso de drogas realizados en adultos jóvenes. La interpretación de estas relaciones sigue siendo controvertida, pero las relaciones entre el uso habitual del cannabis y el uso de otras drogas ilícitas se mantuvieron después de haber realizado el ajuste estadístico según los efectos de las variables de confusión, tanto en estudios longitudinales como en estudios de gemelos con comportamientos distintos.

Las investigaciones realizadas a lo largo de los últimos 20 años han revelado que la relación entre el uso de cannabis y otras drogas es variable. En 1993, el hábito de fumar cigarrillos se iniciaba, en general, bastante antes que el uso de cannabis, y fumar tabaco habitualmente permitía predecir que habría un uso habitual de cannabis. Como resultado del éxito que tuvieron en la década del 2000 las campañas de salud pública para prevenir el tabaquismo entre los jóvenes, el hábito de fumar cannabis se inicia, cada vez con mayor

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

frecuencia, entre personas jóvenes que no han fumado tabaco. En una serie de estudios recientes, se informó que estos fumadores de cannabis ahora tienen más probabilidades de convertirse en fumadores de tabaco después de usar cannabis, y este patrón se describe como “pasaje inverso” [87]. Este hallazgo probablemente refleje una combinación de: una vía de administración compartida (fumar) [88], que los usuarios de cannabis se relacionen con fumadores de tabaco y, posiblemente, los efectos de mezclar tabaco y cannabis en cigarrillos de cannabis. Existen evidencias que sugieren esto último, ya que el efecto fue mucho más marcado en un estudio de adolescentes realizado en Australia [87], donde resulta habitual combinar tabaco y cannabis, que en un estudio realizado en EE. UU., donde esta práctica parece estar menos extendida [89].

Uso de cannabis y salud mental

Psicosis y esquizofrenia

En 1993, se informó que el uso habitual de cannabis estaba asociado con síntomas psicóticos (pensamiento desordenado, alucinaciones y delirios) y que el uso habitual de cannabis se producía en mayores porcentajes entre personas con esquizofrenia, un trastorno en el cual las personas presentan síntomas psicóticos graves durante meses y, a menudo, experimentan una discapacidad social significativa, pérdida de motivación, alteraciones del comportamiento y déficits cognitivos [90].

En nuestra revisión de 1993, hallamos un extenso estudio prospectivo que sostenía que el cannabis tenía un rol causal en la esquizofrenia. El estudio realizó un seguimiento, durante 15 años, de las tasas de esquizofrenia entre 50.465 conscriptos suecos de sexo masculino. Los conscriptos que habían probado el cannabis antes de los 18 años tenían 2,4 veces más probabilidades de que se les diagnosticara esquizofrenia durante los siguientes 15 años que aquellos que no lo habían probado [91]. Después de haber realizado el ajuste estadístico según los antecedentes personales de trastorno psiquiátrico antes de los 18 años y de divorcio de los padres, los que habían usado cannabis 10 o más veces antes de los 18 años de edad tenían 2,3 veces más probabilidades de recibir un diagnóstico de esquizofrenia que los que no habían usado cannabis.

Los críticos argumentaron que este estudio no había tenido en cuenta las variables de confusión ni la causalidad inversa. A partir de aquel momento, los estudios han intentado abordar esos factores. A través del seguimiento de la cohorte sueca que Zammit *et al.* [92] realizaron durante 27 años, se halló una relación dosis-respuesta entre la frecuencia del uso de cannabis a los 18 años y el riesgo de esquizofrenia durante todo el período de seguimiento. Este efecto persistía después de realizar el control estadístico de factores de confusión. Estimaron que el 13% de los casos de esquizofrenia podían haberse prevenido si se hubiera evitado completamente cualquier uso de cannabis en la cohorte. Los hallazgos de la cohorte sueca han sido confirmados por los resultados de estudios longitudinales de menor tamaño en los Países Bajos [93], Alemania [94] y Nueva Zelanda [95, 96]. Todos estos estudios establecieron una relación entre el uso de cannabis y trastornos psicóticos o síntomas psicóticos, y estas relaciones persistieron después de haber realizado el ajuste por factores de confusión.

En un meta-análisis de estos estudios longitudinales, se determinó que los síntomas psicóticos o los trastornos psicóticos eran más comunes entre las personas que habían usado cannabis (relación de probabilidades [RP] agrupadas de 1,4, 95% intervalo de confianza [IC] = 1,20, 1,65) [97]. El riesgo de síntomas psicóticos o trastornos psicóticos fue superior en los usuarios habituales (RP de 2,09, 95% IC = 1,54, 2,84). La causalidad inversa se abordó en algunos de estos estudios excluyendo los casos en que se informó la existencia de síntomas psicóticos de base, o realizando los ajustes estadísticos según los síntomas psicóticos preexistentes. La hipótesis de la causa común fue más difícil de excluir, porque la asociación entre el uso del cannabis y la psicosis se atenuó después de realizar el ajuste estadístico según posibles factores de confusión, y ninguno de los estudios evaluó todos los factores de confusión.

Los investigadores que mantienen una postura escéptica respecto de la posibilidad de que exista una explicación causal suelen argumentar que la hipótesis causal no es compatible con la ausencia de cualquier incremento en la incidencia de esquizofrenia, en tanto el uso de cannabis ha aumentado entre los adultos jóvenes. Existen evidencias dispares respecto de las tendencias de incidencia de la esquizofrenia. Un estudio de modelado australiano no halló un aumento en la incidencia de la psicosis durante las décadas de 1980 y 1990 [98]. No obstante, un estudio de modelado británico similar [99] señaló que era demasiado pronto para detectar un aumento en la incidencia de psicosis en Gran Bretaña. Dos estudios de registro de casos realizados en Gran Bretaña [100] y Suiza [101] hallaron una mayor incidencia de psicosis en las cohortes de

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

nacimientos recientes, pero un estudio británico de personas tratadas por esquizofrenia en la práctica general no confirmó este dato [90].

Es difícil decidir si el uso de cannabis ha tenido algún efecto sobre la incidencia de la psicosis, porque aún cuando la relación fuese causal, el uso de cannabis produciría un aumento muy leve en la incidencia. La detección de cualquiera de tales aumentos se complica a raíz de los cambios en los criterios de diagnóstico y los servicios psiquiátricos de psicosis, la mala calidad de los datos administrativos sobre los casos tratados de psicosis y, posiblemente, por los avances sociales (p. ej., en la atención prenatal) que pueden haber reducido la incidencia de la psicosis durante el período en el cual aumentó el uso de cannabis.

Nuestra estimación más precisa es que el riesgo de desarrollar una psicosis se duplica, y va de aproximadamente 7 de cada 1.000 en personas que no usan cannabis [102] a 14 de cada 1.000 entre usuarios habituales de cannabis. Si suponemos que el uso de cannabis tiene un rol causal en la psicosis, será difícil reducir la incidencia de la psicosis previniendo el uso de cannabis en toda la población: se estima que se debería disuadir de fumar cannabis a 4.700 varones jóvenes del Reino Unido, de entre 20 y 24 años de edad, para prevenir un caso de esquizofrenia [99]. Si los riesgos del uso de cannabis son independientes y se multiplican con el riesgo genético, la duplicación del riesgo sería un dato importante para las personas que tienen un familiar en primer grado que está afectado, pues significaría que su riesgo se incrementaría del 10 al 20% si usaran cannabis en forma regular [103].

El uso de cannabis también trae aparejados riesgos significativos para las personas jóvenes que presentan síntomas psicóticos. En promedio, los jóvenes con psicosis o síntomas psicóticos que usan cannabis tienen su primer episodio psicótico a una edad más temprana [104]. Un dato más positivo es que los jóvenes que tienen un primer episodio de psicosis y dejan de usar cannabis tienen mejores resultados clínicos que aquellos que continúan utilizándolo, en términos de reducción de los síntomas psicóticos y mejor desempeño social [105, 106].

Uso de cannabis y otros trastornos psíquicos

En 1993, diversos estudios epidemiológicos, como el Estudio de la Zona Epidemiológica de Captación (Epidemiologic Catchment Area Study) y el Estudio Nacional de Comorbilidad (National Comorbidity Study), identificaron altos índices de comorbilidad entre trastornos de uso de cannabis y trastornos de ansiedad y depresión, otros trastornos de uso de sustancias y trastornos de personalidad antisocial [9]. No obstante, había pocos estudios longitudinales disponibles en 1993 para decidir con respecto a cuál era la mejor explicación de estas relaciones.

En estudios longitudinales efectuados desde nuestra primera evaluación, la relación entre uso habitual de cannabis y depresión ha sido más débil que entre cannabis y psicosis [107]. Un seguimiento de la cohorte sueca realizado por Manrique-García y otros colegas comprobó que la depresión era 1,5 veces más común entre quienes informaban un uso más intenso de cannabis a los 18 años que en aquellos que no usaban cannabis, pero la asociación perdía significancia tras ajustar las variables de confusión [108]. Fergusson & Horwood [109] observaron que existía una relación de dosis-respuesta entre la frecuencia del uso de cannabis a los 16 años y el trastorno depresivo, pero la relación dejaba de tener relevancia estadística tras ajustar las variables de confusión. Un meta-análisis de estos estudios [97] informó que existía una asociación modesta entre uso de cannabis y trastornos depresivos (RP = 1,49, 95% IC = 1,15, 1,94) y concluyó que la hipótesis causal no tenía sustento firme, ya que la mayoría de estos estudios no había tomado en cuenta adecuadamente las variables de confusión o excluían la posibilidad de que los jóvenes con depresión fueran más propensos a usar cannabis. Se extrajeron conclusiones similares de un análisis combinado de datos de cuatro cohortes de nacimiento de Australasia [110].

En muestras clínicas, hay tasas mucho mayores de trastornos de uso de cannabis entre personas diagnosticadas con trastornos de bipolaridad que entre la población general (p. ej., [111-114]). En un estudio longitudinal, el uso de cannabis en la línea base anticipaba un mayor riesgo de síntomas maníacos en un seguimiento de 3 años [115]. En algunos estudios clínicos, las personas con trastornos de bipolaridad que continúan utilizando cannabis tienen más episodios maníacos y están menos satisfechas con sus vidas que otros pares bipolares que no usan cannabis [113]. Estas conclusiones sugieren que el consumo habitual de cannabis podría contribuir a los trastornos bipolares, pero esta afirmación no está aún probada, ya que los estudios no han controlado adecuadamente variables de confusión ni excluido la causalidad inversa [113].

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

Varios estudios de control de casos y cohortes han informado asociaciones entre el uso de cannabis y el suicidio en adolescentes y adultos jóvenes. Por ejemplo, un estudio de control de casos en Nueva Zelanda [116] sobre intentos de suicidio que tuvieron como resultado una internación hospitalaria comprobó que el 16% de las 302 personas que habían intentado suicidarse presentaban un trastorno de uso de cannabis, comparado con el 2% en 1.028 controles comunitarios. Controlar desventajas sociales, depresión y dependencia del alcohol reducía sustancialmente pero no eliminaba la asociación (ajustado según RP de 2).

La evidencia de estudios prospectivos es variada. Fergusson y Horwood [109], por ejemplo, identificaron una relación dosis-respuesta entre la frecuencia de uso de cannabis en jóvenes de 16 años e intentos de suicidio auto-reportados, si bien la asociación no persistía tras controlar variables de confusión. Un análisis reciente de datos de este cohorte [117] que se realizó aplicando métodos econométricos determinó que un uso de cannabis superior al semanal aumentaba la probabilidad de que se reportara ideación suicida, pero solamente en personas de sexo masculino. Las investigaciones de Patton *et al.* [118], por el contrario, hallaron que el cannabis estaba asociado con autolesiones solamente en mujeres. Rasic *et al.* [119] indicaron que el uso intensivo de cannabis aumentaba el riesgo de depresión, pero no incidía en el riesgo de suicidio. Un intento de meta-análisis de estudios similares [97] concluyó que los diseños de estos estudios y las mediciones empleadas eran demasiado variados como para cuantificar riesgos de manera significativa, y la mayoría de los estudios no habían excluido la causalidad invertida ni controlado adecuadamente las variables de confusión.

Un estudio reciente de mortalidad entre 6.445 personas tratadas por trastorno de uso de cannabis en Noruega identificó un riesgo incrementado de suicidio (RP = 5,3, IC = 3,3, 7,79) [120]. Esta muestra incluía a usuarios problemáticos y mucho más intensivos de cannabis que los abarcados en los estudios de cohortes. Asimismo, una proporción sustancial de estos usuarios problemáticos de cannabis también se habían inyectado drogas ilícitas, una conducta que aumenta sustancialmente la mortalidad por suicidio [51]. La exclusión de usuarios de cannabis que se sabía que consumían drogas intravenosas en el momento del tratamiento reducía marginalmente el riesgo de suicidio (RP = 4,8, 95% IC = 2,4, 8,9). El estudio utilizó registros de casos, por lo que la capacidad de controlar otras posibles variables de confusión era limitada, pero igualmente sugiere que el riesgo preexistente de suicidio puede ser mayor entre usuarios intensivos de cannabis que recurren a tratamiento.

Efectos adversos para la salud de fumar cannabis a largo plazo

Sistema respiratorio

En 1993, había estudios que señalaban que quienes fumaban habitualmente cannabis indicaban mayores síntomas de bronquitis crónica (sibilancia, expectoración y tosido crónico) que quienes no fumaban (ver un análisis en [121]). Estudios de seguimiento realizados a quienes solo fumaban cannabis habitualmente también advirtieron menor función respiratoria y cambios patológicos en el tejido pulmonar como los que preceden al desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [121].

Desde 1993, los estudios epidemiológicos han alertado sobre los riesgos respiratorios de fumar cannabis sin aportar un panorama claro, debido a que la mayoría de quienes fuman cannabis también fuman tabaco o lo hacían anteriormente (ver un análisis en [122]). Un estudio de cohorte de miembros de una HMO (Organización de Cuidado de la Salud) indicó que quienes solamente fumaban cannabis acudían más asiduamente a servicios de salud por infecciones respiratorias que quienes no fumaban cannabis [123]. En otros estudios de cohortes, los efectos de fumar cannabis a largo plazo en la función respiratoria eran menos claros [121]. Un estudio longitudinal de 1.037 jóvenes de Nueva Zelanda, de los cuales se hizo un seguimiento hasta la edad de 26 años [124], informó que había un deterioro de la función respiratoria en quienes tenían dependencia del cannabis, pero en un seguimiento a largo plazo de una muestra más amplia de usuarios de cannabis en EE. UU. no se replicó este hallazgo [123]. Fumar cannabis de forma crónica no aumentó el riesgo de enfisema en estudios de seguimiento de personas que fumaban cannabis en Estados Unidos [125, 126] y Nueva Zelanda [127].

El extenso estudio de cohortes en EE. UU. que realizó un seguimiento a más de 5.000 adultos jóvenes durante 20 años [125] identificó una relación dosis-respuesta entre fumar cigarrillos y una función respiratoria deficiente, pero la relación con el consumo de cigarrillos de cannabis era más compleja: bajos niveles de consumo de cannabis fumado (un promedio de tres a cinco cigarrillos por mes) parecía incrementar la función respiratoria, pero esta se reducía en quienes fumaban cannabis a diario. Los autores plantearon la hipótesis de que los efectos de fumar cannabis podían depender de la frecuencia de uso: cuando esta era

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

menor, aumentaba el volumen de ventilación pulmonar, ya sea debido a la inhalación profunda y apnea forzada frecuentes, o posiblemente porque el THC tiene efectos broncodilatadores; cuando la frecuencia de uso era mayor, estos efectos quedaban anulados por los efectos adversos acumulativos de fumar cannabis sobre la función pulmonar.

Efectos cardiovasculares

En 1993, advertimos que estudios de laboratorio habían informado que fumar cannabis incrementaba la frecuencia cardíaca de un modo relacionado con la dosis (ver análisis en [128, 129]), pero que en adultos jóvenes saludables se desarrollaba rápidamente tolerancia a estos efectos. Había evidencias clínicas de que fumar cannabis podía generar síntomas de angina de pecho en adultos de mayor edad con enfermedad cardiovascular que usaban cannabis [130].

La evidencia no ha aumentado sustancialmente desde 1993, pero coincide en cuanto a que fumar cannabis tiene efectos cardiovasculares adversos en adultos de mediana edad o mayores. Un estudio de casos cruzados [131] de 3.882 pacientes que habían tenido infarto de miocardio comprobó que el uso de cannabis aumentaba fuertemente el riesgo de infarto de miocardio: concretamente, cuadruplicaba el riesgo durante la hora siguiente a haber fumado cannabis. Un estudio prospectivo de 1.913 de estos pacientes advirtió una relación dosis-respuesta entre la frecuencia del uso de cannabis y la mortalidad a lo largo de 3,8 años [132]. Estos hallazgos confirman los estudios de laboratorio anteriores que mostraban que fumar cannabis puede producir angina de pecho en pacientes con enfermedad cardíaca [130].

Los riesgos cardiovasculares de fumar cannabis probablemente son superiores en adultos de mayor edad, pero los adultos jóvenes con enfermedad cardiovascular no diagnosticada también podrían estar en riesgo. Por ejemplo, un estudio de Francia sobre 200 internaciones hospitalarias vinculadas con cannabis ocurridas en la región de Toulouse entre enero de 2004 y diciembre de 2007 incluyó varios casos de infarto de miocardio y un accidente cerebrovascular fatal en adultos jóvenes que habían usado cannabis recientemente y no presentaban otros factores de riesgo conocidos para estos trastornos [133]. Estos informes de casos sugieren que fumar cannabis puede provocar eventos cardiovasculares fatales en personas jóvenes con enfermedades cardiovasculares no diagnosticadas.

Cannabis y cáncer

El THC y otros cannabinoides no son potenciales carcinógenos en ensayos microbianos, como la prueba de Ames [134,135] o pruebas que usan ratas y ratones [136]. El humo de cannabis es carcinógeno en ensayos estándar de laboratorio [134, 135, 137]. El hecho de que sea el humo del cannabis el elemento carcinógeno [21] sugiere que fumar cannabis podría ser una causa de distintos tipos de cáncer de pulmón y del tracto aerodigestivo superior (boca, lengua, esófago) y de vejiga [134].

Cánceres del aparato respiratorio

En 1993, los principales motivos para sospechar que el uso de cannabis podía provocar cáncer de pulmón y del tracto respiratorio superior era que el humo de cannabis contenía muchos de los mismos carcinógenos que el humo del tabaco [138]. En unos pocos estudios de control de casos, quienes fumaban cannabis habitualmente mostraban cambios patológicos en las células pulmonares del tipo de las que preceden al cáncer de pulmón en quienes fuman tabaco [139]. También hubo casos reportados de cáncer de pulmón en adultos jóvenes que no fumaban tabaco, pero no había estudios de control de casos ni prospectivos que mostraran mayores índices de ninguno de estos cánceres entre quienes fumaban cannabis [9].

Los estudios epidemiológicos realizados desde 1993 han mostrado resultados que no son homogéneos. Los estudios de Sidney *et al.* [140] no identificaron un aumento del riesgo de cáncer respiratorio en un seguimiento de 8,6 años de 64.855 miembros del Programa Kaiser de Atención Permanente de la Salud, si bien las tasas de consumo habitual de cannabis eran bajas y el seguimiento se interrumpía a los 42 años. Zhang *et al.* [141] informaron un riesgo aumentado (RP de 2) de carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello entre usuarios de cannabis en 173 casos y 176 controles. El efecto persistía tras considerar el consumo de cigarrillos, la ingesta de alcohol y otros factores de riesgo; sin embargo, otros tres estudios de control de casos no identificaron una asociación entre el uso de cannabis y estos cánceres [142].

Los estudios de control de casos sobre cáncer de pulmón han aportado asociaciones de manera más sostenida, pero en todos estos estudios los datos sobre consumo de cigarrillos de cannabis se han confundido

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

con los de cigarrillos de tabaco [143]. Un estudio de control de casos en Túnez que cubrió 100 casos de diagnóstico de cáncer de pulmón efectuado en hospitales y 110 controles comunitarios halló una asociación con el uso de cannabis (RP = 8,2) que persistía tras considerar el consumo de cigarrillos de tabaco. Un análisis agrupado de tres estudios de control de casos de Marruecos identificó un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre quienes fumaban cannabis, pero todos los usuarios de cannabis también fumaban tabaco [144]. Un estudio de control de casos de Nueva Zelandia realizado en 79 adultos menores de 55 años y 324 controles comunitarios [145] identificó una relación dosis-respuesta entre la frecuencia del uso de cannabis y el riesgo de cáncer de pulmón. Un estudio de control de casos de EE. UU. observó una asociación entre fumar cannabis y el cáncer de cabeza y cuello y el de pulmón, pero las asociaciones perdían significancia tras considerar el uso de tabaco [146].

Un seguimiento efectuado a lo largo de 40 años de casos de cáncer de pulmón en una cohorte de conscriptos suecos [147] registró una duplicación del riesgo de cáncer de pulmón entre conscriptos que a los 18 años ya habían fumado cannabis 50 veces o más. Este dato resistió el ajuste según consumo de cigarrillos (que mostró la relación dosis-respuesta esperada con el cáncer de pulmón), pero la posibilidad de considerar plenamente el consumo de tabaco era limitada, debido a que el 91% de quienes fumaban grandes cantidades de cannabis a los 18 años también fumaban tabaco. Se necesitan estudios de control de casos que abarquen a cohortes más numerosas y que estén mejor diseñados para esclarecer cuál es el riesgo de cáncer de pulmón entre quienes fuman cannabis habitualmente y a largo plazo [142].

Uso materno de cannabis y cáncer infantil

Fumar cannabis durante el embarazo ha estado asociado con la presencia de cáncer en niños. Tres estudios de control de casos examinaron el uso de cannabis como uno de los tantos factores de riesgo para estos cánceres y advirtieron que existía una asociación [148-150]. A diferencia de los cánceres respiratorios, no había motivo a priori para esperar que existiera una relación entre el uso de cannabis y el riesgo de desarrollar algunos de estos cánceres. En 1993 concluimos que era improbable que estas asociaciones fueran de tipo causales. Desde entonces, no hubo nuevos estudios que replicaran estos hallazgos y la incidencia de estos tipos de cáncer no se incrementó en el período 1979-95 en Estados Unidos [151-153].

Cáncer en hombres

En el estudio de Sidney *et al.* [140] sobre incidencia de cáncer durante un seguimiento de 8,6 años a miembros del Programa Kaiser de Atención Médica Permanente se reportó un riesgo elevado de cáncer de próstata entre hombres que fumaban cannabis. No se observó un exceso global de cáncer al comparar a aquellos que alguna vez habían usado cannabis o lo hacían entonces con quienes no consumían cannabis al inicio del estudio (RR = 0,9, 95% IC = 0,7, 1.2). No obstante, los hombres que habían fumado cannabis presentaban un mayor riesgo de cáncer de próstata, al igual que los hombres que fumaban en ese momento cannabis [140]. La confusión causada por otros factores vinculados con el estilo de vida era una de las posibles explicaciones del hallazgo, ya que las muertes por SIDA eran mayores entre usuarios de cannabis en este estudio.

Existe mayor preocupación ante datos recientes sobre mayor riesgo de cáncer testicular entre quienes usan cannabis. Daling *et al.* [154] reportaron un estudio de control de casos sobre consumo de cannabis entre 369 hombres con diagnóstico de tumores de células germinales de testículo y 979 controles pareados por edad. Hallaron una proporción mayor de uso de cannabis en los casos (RP = 1,7, 95% IC = 1,1, 2,5). El riesgo era mayor para tumores no seminomatosos (RP = 2,3, 95% IC = 1,4, 4,0) y aumentaba para quienes comenzaron a usar cannabis antes de los 18 años y para aquellos que lo usaban con una frecuencia mayor a la semanal. Desde entonces, estas conclusiones se han replicado en otros dos estudios de control de casos de EE. UU. [155, 156]. Estos estudios advirtieron una duplicación del riesgo de tumores no seminomatosos testiculares entre usuarios de cannabis y evidencias sugestivas de que el riesgo aumentaba con la iniciación temprana y el uso más frecuente de cannabis. La replicación de estos hallazgos en tres estudios de control de casos indica que existe un efecto que amerita mayor investigación. También se trata de un efecto biológicamente plausible, ya que hay receptores cannabinoides en el sistema reproductivo masculino.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

LOS EFECTOS PARA LA SALUD DE UN MAYOR CONTENIDO DE THC EN PRODUCTOS DE CANNABIS

En 1993, se afirmaba que el contenido de THC del cannabis había aumentado drásticamente. Análisis de cannabis confiscado en EE. UU. indicaban que el contenido de THC había aumentado un 30%, pero en 1999 no había datos de tendencia sobre niveles de THC en el cannabis fuera de Estados Unidos [157]. Desde 2000, se hizo más evidente que el contenido de THC en productos con cannabis aumentó a comienzos de la década de 1990 y de 2000 en Estados Unidos y en numerosos países desarrollados [5, 158, 159]. Resulta menos claro si el mayor contenido de THC ha estado acompañado por reducciones sustanciales del contenido de CBD, un cannabinoide que, según la opinión de algunos investigadores, podría moderar los efectos adversos del THC [160].

¿De qué manera el uso de productos con cannabis con mayor contenido de THC podría afectar la probabilidad de efectos adversos para la salud? Algunos sostienen que los efectos serán mínimos, ya que los usuarios titulan sus dosis de THC para lograr el nivel deseado de embriaguez, aunque evidencias recientes sugieren que quienes usan cannabis habitualmente titulan sus dosis de THC de manera incompleta cuando reciben productos de cannabis más potentes [161].

El impacto de una mayor potencia en el uso de cannabis debería ser una prioridad de investigación. A continuación se exponen algunas hipótesis plausibles que dan por supuesto que los efectos de una mayor potencia del cannabis dependerán del grado en que los usuarios experimenten con cannabis. Un mayor contenido de THC puede aumentar la ansiedad, la depresión y los síntomas psicóticos en usuarios no experimentados. Esto podría explicar la mayor cantidad de ingresos en salas de guardia relacionadas con cannabis en Estados Unidos. También podría disuadir el uso continuado entre quienes manifiestan estos efectos. La mayor potencia de los productos con cannabis podría asimismo incrementar el riesgo de dependencia y síntomas psicóticos en usuarios habituales. Los efectos adversos en los sistemas respiratorios y cardiovasculares podrían reducirse en la medida en que los usuarios habituales regulen su dosis de THC fumando menos.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO EN 20 AÑOS?

En 2013, sabemos mucho más sobre los efectos psicosociales adversos del cannabis de lo que sabíamos en 1993. Esto se debe mayormente a que se han llevado a cabo muchos más estudios epidemiológicos sobre los efectos del uso de cannabis en adolescentes y adultos jóvenes en términos de resultados psicosociales para quienes están a finales de sus veinte años y comienzos de sus treinta (p. ej., [63, 162, 163]). Dos estudios de cohortes de nacimiento llevados a cabo en Nueva Zelanda han sido los mejor diseñados y más informativos, y sus miembros vivieron en un período histórico en el cual una gran parte utilizó cannabis durante la adolescencia y el inicio de la adultez; y una cantidad suficiente de estas personas había usado cannabis con la frecuencia necesaria, y durante períodos lo suficientemente extensos, como para aportar información sobre los efectos adversos del uso habitual y sostenido del cannabis. La confianza en los resultados de los estudios de Nueva Zelanda se ha reforzado por la replicación de los resultados en estudios de cohorte realizados en Australia (p. ej. [164]), Alemania [165] y los Países Bajos [93]. El hecho de que la dependencia del cannabis y algunos de estos efectos adversos también hayan sido informados en los Países Bajos (donde el cannabis ha estado despenalizado desde hace casi 40 años) hace que sea improbable que estos efectos psicosociales adversos puedan atribuirse a políticas legislativas sobre cannabis.

La evidencia epidemiológica se ha fortalecido con respecto a muchos de los probables efectos adversos para la salud que identificamos en 1993. Se han observado asociaciones de manera sostenida entre el uso habitual (especialmente diario) de cannabis y resultados adversos para la salud y psicosociales, que a menudo han mostrado relaciones dosis-respuesta y que han persistido tras considerar estadísticamente factores de confusión plausibles. En el resumen que se presenta a continuación, enumero las conclusiones que considero pueden extraerse razonablemente a la luz de las evidencias acumuladas en los últimos 20 años. Ver en el Cuadro 1 un resumen del tipo de evidencias en las cuales se basa cada conclusión.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

Cuadro 1 Resumen de principales resultados adversos para la salud del uso recreativo de cannabis

	Evidencias	Nivel de evidencias	Intensidad del efecto
Efectos agudos			
Sobredosis fatal	+++	Sin casos informados	0
Accidentes de tránsito	++	Cohorte y control de casos	Duplicación
Bajo peso al nacer	++	Cohorte	
Efectos crónicos			
Dependencia	+++	Estudios de cohortes	1 en 10 entre quienes usaron alguna vez
Resultados en educación	++	Cohorte y control de casos	Duplicación en usuarios habituales
Deterioro cognitivo	++	Cohorte y control de casos	Difícil de cuantificar
Psicosis	++	Estudios de cohortes	Duplicación en usuarios habituales
Depresión	+?	Estudios de cohortes	Posible confusión
Suicidio	+?	Estudios de cohortes	Duplicación en usuarios habituales
Bronquitis crónica	++	Estudios de cohortes	Duplicación en usuarios habituales
Deterioro de función respiratoria	+?	Estudios de cohortes	Mixto
Enfermedad cardiovascular	++	Cohorte y control de casos	Doble/triple riesgo de infarto de miocardio
Cánceres			
Cánceres testiculares	++	Control de casos	Duplicación/triplicación
Cánceres del aparato respiratorio	+?	Control de casos	Confusión según si fuma

Efectos adversos del uso intensivo

- El cannabis no produce sobredosis fatales como los opioides.
- El riesgo de accidentes de tránsito se duplica cuando los usuarios de cannabis conducen bajo los efectos de esta sustancia.
- Este riesgo aumenta significativamente cuando los usuarios también consumen dosis embriagantes de alcohol.
- El uso maternal de cannabis durante el embarazo reduce levemente el peso al nacer.

Efectos adversos del uso crónico

Resultados psicosociales

- Los usuarios habituales de cannabis pueden desarrollar síndrome de dependencia, cuyo riesgo es de 1 en 10 entre todos los usuarios de cannabis y de 1 en 6 entre los que se inician en la adolescencia.
- Los usuarios habituales de cannabis duplican los riesgos de experimentar síntomas y trastornos psicóticos, especialmente si tienen antecedentes personales o familiares de trastornos de este tipo, y si se inician en el uso del cannabis a mitad de la adolescencia.
- Los adolescentes que son usuarios habituales de cannabis tienen logros educativos más pobres que sus pares que no usan cannabis.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

- Los adolescentes que son usuarios habituales de cannabis tienen mayores probabilidades de usar otras drogas ilícitas.
- El uso habitual del cannabis que comienza en la adolescencia y continúa en los primeros años de la adultez parece producir deterioro cognitivo, aunque el mecanismo y la posibilidad de revertir este deterioro no son claros.
- El uso habitual del cannabis en la adolescencia prácticamente duplica el riesgo de diagnóstico de esquizofrenia o de que se manifiesten síntomas psicóticos en la adultez.
- Todas estas relaciones han persistido tras considerar factores de confusión plausibles en estudios con diseño adecuado, si bien algunos investigadores todavía cuestionan si estos efectos adversos tienen una relación de causalidad con el uso habitual del cannabis o se deben a factores de riesgo compartidos.

Resultados para la salud física

- Las personas que fuman cannabis habitualmente tienen mayores riesgos de desarrollar bronquitis crónica, si bien no resulta claro si deteriora la función respiratoria.
- Los adultos de mediana edad que fuman cannabis posiblemente aumenten el riesgo de infarto de miocardio.

Declaración de intereses

Ninguno.

Financiamiento

El financiamiento para la investigación relacionada con este artículo fue aportado por una beca de tipo NHMRC Australia Fellowship 569738.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a Nadia Solowij y a Jim Lemon por su trabajo en la revisión de 1994; a Louisa Degenhardt por su colaboración en las revisiones y la investigación sobre los efectos del cannabis para la salud en la última década; a Michael Lynskey por sus aportes en el pasado; a Bianca Calabria por haber participado en la revisión de las investigaciones sobre los efectos adversos del cannabis para la salud para un proyecto sobre la contribución del uso de drogas ilícitas a la Carga Mundial de Morbilidad; a Jason Connor por sus útiles observaciones sobre una versión preliminar de este documento; y a Sarah Yeates por su valiosa asistencia en la búsqueda de bibliografía y la preparación de este documento para su publicación.

Referencias

1. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. *Informe Mundial sobre las Drogas 2014*. Nueva York: Naciones Unidas; 2014.
2. Hall W. D., Degenhardt L. Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 393-7.
3. Iversen L. *The Science of Marijuana*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 2007.
4. ElSohly M. A. Quarterly Report: December 16, 2007 thru March 15, 2008. Potency Monitoring Project Report 100. University, MS: National Center for Natural Products Research, University of Mississippi; 2008.
5. McLaren J., Swift W., Dillon P., Allsop S. Cannabis potency and contamination: a review of the literature. *Addiction* 2008; 103: 1100-9.
6. Hall W. D., Pacula R. *Cannabis Use and Dependence: Public Health and Public Policy*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
7. Institute of Medicine. *Marijuana and Health*. Washington, DC: National Academy Press; 1982.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*; January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

8. Fehr K., Kalant H., editors. *Cannabis and Health Hazards: Proceedings of an ARF/WHO Scientific Meeting on Adverse Health and Behavioral Consequences of Cannabis Use*. Toronto: Addiction Research Foundation; 1983.
9. Hall W. D., Solowij N., Lemon J. *The Health and Psychological Consequences of Cannabis Use*. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1994.
10. Gable R. S. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction* 2004; 99: 686-96.
11. Calabria B., Degenhardt L., Hall W. D., Lynskey M. Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29: 318-30.
12. Hartung B., Kaufenstein S., Ritz-Timme S., Daldrup T. Sudden unexpected death under acute influence of cannabis. *Forensic Sci Int* 2014; 237: e11-3.
13. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). *The DAWN Report: Highlights of the 2011 Drug Abuse Warning Network (DAWN) Findings on Drug-Related Emergency Department Visits*. Rockville, MD: SAMHSA, Center for Behavioral Health Statistics and Quality; 2013.
14. Smiley A. Marijuana: on road and driving simulator studies. En: Kalant H., Corrigan W., Hall W. D., Smart R., editors. *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health; 1999, pp. 171-91.
15. Gerberich S., Sidney S., Braun B., Tekawa I., Tolan K., Quesenberry C. Marijuana use and injury events resulting in hospitalization. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 230-7.
16. Mura P., Kintz P., Ludes B., Gaulier J. M., Marquet P., Martin-Dupont S. *et al.* Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int* 2003; 133: 79-85.
17. Asbridge M., Hayden J. A., Cartwright J. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: 14-7.
18. Li M. C., Brady J. E., DiMaggio C. J., Lusardi A. R., Tzong K. Y., Li G. Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev* 2012; 34: 65-72.
19. Hartman R. L., Huestis M. A. Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem* 2013; 59: 478-92.
20. Ramaekers J. G., Berghaus G., van Laar M., Drummer O. H. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73: 109-19.
21. Bloch E. Effects of marijuana and cannabinoids on reproduction, endocrine function, development, and chromosomes. En: Fehr K., Kalant H., editors. *Cannabis and Health Hazards*. Toronto: Addiction Research Foundation; 1983, pp. 355-432.
22. Forrester M. B., Merz R. D. Risk of selected birth defects with prenatal illicit drug use, Hawaii, 1986-2002. *J Toxicol Environ Health A* 2007; 70: 7-18.
23. Eyler F. D., Behnke M. Early development of infants exposed to drugs prenatally. *Clin Perinatol* 1999; 26: 10750.
24. Tennes K., Aritable N., Blackard C., Boyles C., Hasoun B., Holmes L. *et al.* Marijuana: prenatal and postnatal exposure in the human. En: Pinkert T., editor. *Current Research on the Consequences of Maternal Drug Abuse*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1985, pp. 48-60.
25. Zuckerman B., Frank D. A., Hingson R., Amaro H., Levenson S. M., Kayne H. *et al.* Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *NEngl J Med* 1989; 320 : 762-8.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

26. English D., Hulse G., Milne E., Holman C., Bower C. Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. *Addiction* 1997; 92: 1553-60.
27. 2 7. Hayatbakhsh M. R., Flenady V. J., Gibbons K. S., Kingsbury A. M., Hurrion E., Mamun A. A. *et al.* Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *PediatrRes* 2012; 71: 215-9.
28. Fergusson D. M., Horwood L. J., Northstone K. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 21-7.
29. El Marroun H., Tiemeier H., Steegers E. A., Jaddoe V. W., Hofman A., Verhulst F. C. *et al.* Intrauterine cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the Generation R Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:117381.
30. Fried P. A., Smith A. R. 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: 1-11.
31. Day N. L., Richardson G. A., Goldschmidt L., Robles N., Taylor P. M., Stoffer D. S. *et al.* Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicol Teratol* 1994; 16: 169-75.
32. Goldschmidt L., Day N. L., Richardson G. A. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 325-36.
33. Goldschmidt L., Richardson G. A., Cornelius M. D., Day N. L. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26: 521-32.
34. Goldschmidt L., Richardson G. A., Willford J. A., Severtson S. G., Day N. L. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 2012; 34: 161-67.
35. Huizink A. C., Mulder E. J. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci BiobehavRev* 2006; 30: 24-41.
36. Norberg M., Mackenzie J., Copeland J. Quantifying cannabis use with the timeline followback approach: a psychometric evaluation. *Drug Alcohol Depend* 2012; 121: 247-52.
37. 3 7. Fergusson D. M., Horwood L. J., Ridder E. M. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005; 100: 354-66.
38. Macleod J., Oakes R., Copello A., Crome I., Egger M., Hickman M. *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* 2004; 363: 1579-88.
39. Anthony J. C. The epidemiology of cannabis dependence. En: Roffman R. A., Stephens R. S., editors. *Cannabis Dependence: Its Nature, Consequences and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006, pp. 58-105.
40. Anthony J., Warner L., Kessler R. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994; 2: 244-68.
41. Hall W. D., Teesson M., Lynskey M., Degenhardt L. The 12-month prevalence of substance use and ICD-10 substance use disorders in Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Addiction* 1999; 94: 1541-50.
42. van der Pol P., Liebrechts N., de Graaf R., Korf D. J., van den Brink W., van Laar M. Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133: 352-9.
43. Lichtman A., Martin B. Cannabinoid tolerance and dependence. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 691-717.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

44. Budney A., Hughes J. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 233-8.
45. Allsop D. J., Copeland J., Norberg M. M., Fu S., Molnar A., Lewis J. *et al.* Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal. *PLOS ONE* 2012; 7: e44864.
46. Allsop D. J., Copeland J., Lintzeris N., Dunlop A. J., Montebello M., Sadler C. *et al.* Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 281-91.
47. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Table TDI-105, Part VII: All Clients Entering Inpatient Treatment by Primary Drug and Age, 2009 or Most Recent Year Available: All Cannabis Inpatient Clients by Country and Age. Statistical Bulletin 2011: Demand for Treatment (TDI). Lisbon: EMCDDA; 2011.
48. Organización Mundial de la Salud (OMS). *ATLAS on Substance Use (2010): Resources for the Preventions and Treatment of Substance Use Disorders*. Ginebra: OMS; 2010.
49. Roxburgh A., Hall W. D., Degenhardt L., McLaren J., Black E., Copeland J. *et al.* The epidemiology of cannabis use and cannabis-related harm in Australia 1993-2007. *Addiction* 2010; 105: 1071-9.
50. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Drug Treatment Overview for Netherlands*. Lisboa: EMCDDA; 2013. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/data/treatment-overviews/> Países bajos (consultado el 23 de julio de 2014). (Archivado en <http://www.webcitation.org/6S4yjPY59> el 25 de agosto de 2014).
51. Degenhardt L., Hall W. D. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet* 2012; 379: 55-70.
52. Florez-Salamanca L., Secades-Villa R., Budney A. J., Garcia-Rodriguez O., Wang S., Blanco C. Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2013; 132: 127-33.
53. Roffman R., Stephens R., editors. *Cannabis Dependence: Its Nature, Consequences and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
54. Danovitch I., Gorelick D. A. State of the art treatments for cannabis dependence. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35: 309-26.
55. Solowij N. Marijuana and cognitive function. En: Onaivi E. S., editor. *Biology of Marijuana: From Gene to Behaviour*. Londres: Taylor & Francis; 2002, pp. 308-32.
56. Block R., O'Leary D., Hichwa R., Augustinack J., Ponto L., Ghoneim M. *et al.* Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 237-50.
57. Crane N. A., Schuster R. M., Fusar-Poli P., Gonzalez R. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev* 2013; 23: 117-37.
58. Solowij N., Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008; 1: 81-98.
59. Solowij N., Stephens R., Roffman R., Babor T., Kadden R., Miller M. *et al.* Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287: 1123-31.
60. Solowij N., Pesa N. Cannabis and cognition: short and long term effects. En: Castle D., Murray R. M., D'Souza D. C., editors. *Marijuana and Madness*, 2nd edn. New York: Cambridge University Press; 2012, pp. 91-102.
61. Bolla K., Brown K., Eldreth D., Tate K., Cadet J. Dose- related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002; 59: 1337-43.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

62. Pope H., Gruber A., Hudson J., Huestis M., Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 909-15.
63. Meier M., Caspi A., Ambler A., Harrington H., Houts R., Keefe R. *et al.* Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E2657-64.
64. Campbell A. M., Evans M., Thomson J. L., Williams M. J. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet* 1971; 2: 1219-24.
65. Hirvonen J., Goodwin R. S., LiC. T., Terry G. E., Zoghbi S. S., Morse C. *et al.* Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 642-9.
66. Quickfall J., Crockford D. Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 318-32.
67. Yucel M., Solowij N., Respondek C., Whittle S., Fornito A., Pantelis C. *et al.* Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 694-701.
68. Baker S. T., Yucel M., Fornito A., Allen N. B., Lubman D. I. A systematic review of diffusion weighted MRI studies of white matter microstructure in adolescent substance users. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1713-23.
69. Batalla A., Bhattacharyya S., Yucel M., Fusar-Poli P., Crippa J. A., Nogue S. *et al.* Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLOS ONE* 2013; 8: e55821.
70. Lynskey M., Hall W. D. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction* 2000; 96: 433-43.
71. Ellickson P., Bui K., Bell R., McGuigan K. Does early drug use increase the risk of dropping out of high school? *J Drug Issues* 1998; 28: 357-80.
72. Horwood L., Fergusson D., Hayatbakhsh M., Najman J., Coffey C., Patton G. *et al.* Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend* 2010; 110: 247-53.
73. Verweij K. J., Huizink A. C., Agrawal A., Martin N. G., Lynskey M. T. Is the relationship between early-onset cannabis use and educational attainment causal or due to common liability? *Drug Alcohol Depend* 2013; 133: 580-6.
74. Grant J. D., Scherrer J. F., Lynskey M. T., Agrawal A., Duncan A. E., Haber J. R. *et al.* Associations of alcohol, nicotine, cannabis, and drug use/dependence with educational attainment: evidence from cotwin-control analyses. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 1412-20.
75. Bergen S. E., Gardner C. O., Aggen S. H., Kendler K. S. Socioeconomic status and social support following illicit drug use: causal pathways or common liability? *Twin Res Hum Genet* 2008; 11: 266-74.
76. Kandel D. *Stages and Pathways of Drug Involvement: Examining the Gateway Hypothesis*. New York: Cambridge University Press; 2002.
77. Swift W., Coffey C., Degenhardt L., Carlin J. B., Romaniuk H., Patton G. C. Cannabis and progression to other substance use in young adults: findings from a 13-year prospective population-based study. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: e26.
78. Degenhardt L., Dierker L., Chiu W. T., Medina-Mora M. E., Neumark Y., Sampson N. *et al.* Evaluating the drug use 'gateway' theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend* 2010; 108: 84-97.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

79. Wagner F., Anthony J. Into the world of illegal drug use: exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 918-25.
80. Fergusson D., Boden J., Horwood L. The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 96: 165-77.
81. Morral A., McCaffrey D., Paddock S. Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction* 2002; 97: 1493-504.
82. Lessem J., Hopfer C., Haberstick B., Timberlake D., Ehringer M., Smolen A. *et al.* Relationship between adolescent marijuana use and young adult illicit drug use. *Behav Genet* 2006; 36: 498-506.
83. Fergusson D., Boden J., Horwood L. Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction* 2006; 101: 556-69.
84. Hall W. D., Lynskey M. Is cannabis a gateway drug? Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and the use of other illicit drugs. *Drug Alcohol Rev* 2005; 24: 39-48.
85. Lynskey M., Heath A., Bucholz K., Slutske W. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA* 2003; 289: 427-33.
86. Lynskey M. T., Vink J. M., Boomsma D. I. Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of Dutch twins. *Behav Genet* 2006; 36: 195-200.
87. Patton G. C., Coffey C., Carlin J. B., Sawyer S. M., Lynskey M. T. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction* 2005; 100: 1518-25.
88. Agrawal A., Lynskey M. T. Tobacco and cannabis co-occurrence: does route of administration matter? *Drug Alcohol Depend* 2009; 99: 240-7.
89. Timberlake D. S., Haberstick B. C., Hopfer C. J., Bricker J., Sakai J. T., Lessem J. M. *et al.* Progression from marijuana use to daily smoking and nicotine dependence in a national sample of U.S. adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2007; 88: 272-81.
90. Advisory Council on the Misuse of Drugs. *Cannabis: Classification and Public Health*. London: Home Office; 2008.
91. Andreasson S., Engstrom A., Allebeck P., Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483-86.
92. 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. *BMJ* 2002; 325: 1199-201.
93. van Os J., Bak M., Hanssen M., Bijl R. V., de Graaf R., Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 319-27.
94. Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J., Kaplan C., Lieb R., Wittchen H. *et al.* Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2004; 330: 11.
95. Arseneault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffitt T. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212-13.
96. Fergusson D., Horwood L., Swain-Campbell N. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003; 33: 15-21.
97. Moore T., Zammit S., Lingford-Hughes A., Barnes T., Jones P., Burke M. *et al.* Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319-28.
98. Degenhardt L., Hall W. D., Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 2003; 71: 37-48.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

99. Hickman M., Vickerman P., Macleod J., Kirkbride J., Jones P. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction* 2007; 102: 597-606.
100. Boydell J., van Os J., Caspi A., Kennedy N., Giouroukou E., Fearon P. *et al.* Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med* 2006; 36: 1441-6.
101. Ajdacic-Gross V., Lauber C., Warnke I., Haker H., Murray R., Rossler W. Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophr Res* 2007; 95: 9-18.
102. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLOS Med* 2005; 2: e141.
103. Gottesman I. I. *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York: W.H. Freeman; 1991.
104. Large M., Sharma S., Compton M. T., Slade T., Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 555-61.
105. Mullin K., Gupta P., Compton M. T., Nielssen O., Harris A., Large M. Does giving up substance use work for patients with psychosis? A systematic meta-analysis. *Aust NZ J Psychiatry* 2012; 46: 826-39.
106. Kuepper R., van Os J., Lieb R., Wittchen H. U., Hofer M., Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011; 342: d738.
107. Degenhardt L., Hall W. D., Lynskey M., Coffey C., Patton G. The association between cannabis use and depression: a review of the evidence. En: Castle D., Murray R., D'Souza D., editors. *Marijuana and Madness*, 2nd edn. New York: Cambridge University Press; 2012, pp. 114-28.
108. Manrique-Garcia E., Zammit S., Dalman C., Hemmingsson T., Allebeck P. Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 112. doi: 10.1186/471-244X-12-112.
109. Fergusson D., Horwood L. Early-onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997; 92: 279-96.
110. Horwood L., Fergusson D., Coffey C., Patton G., Tait R., Smart D. *et al.* Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend* 2012; 126: 369-78.
111. Lai H., Sitharthan T. Exploration of the comorbidity of cannabis use disorders and mental health disorders among inpatients presenting to all hospitals in New South Wales, Australia. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012; 38: 56774.
112. Lev-Ran S., Le F. B., McKenzie K., George T. P., Rehm J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2013; 209: 459-65. doi: 10.1016/j.psychres.2012.12.014.
113. Silberberg C., Castle D., Koethe D. Cannabis, cannabinoids, and bipolar disorder. En: Castle D., Murray R., D'Souza D., editors. *Marijuana and Madness*, 2nd edn. New York: Cambridge University Press; 2012, pp. 129-36.
114. Agrawal A., Nurnberger J. I. Jr, Lynskey M. T. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011; 185: 459-61.
115. Henquet C., Krabbendam L., de Graaf R., ten Have M., van Os J. Cannabis use and expression of mania in the general population. *J Affect Disord* 2006; 95: 103-10.
116. Beautrais A., Joyce P., Mulder R. Cannabis abuse and serious suicide attempts. *Addiction* 1999; 94: 1155-64.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

117. van Ours J. C., Williams J., Fergusson D., Horwood L. J. Cannabis use and suicidal ideation. *J Health Econ* 2013; 32: 524-37.
118. Patton G., Harris J., Schwartz M., Bowes G. Adolescent suicidal behaviors: a population-based study of risk. *Psychol Med* 1997; 27: 715-24.
119. Rasic D., Weerasinghe S., Asbridge M., Langille D. Longitudinal associations of cannabis and illicit drug use with depression, suicidal ideation and suicidal attempts among Nova Scotia high school students. *Drug Alcohol Depend* 2013; 129: 49-53.
120. Arendt M., Munk-Jorgensen P., Sher L., Jensen S. O. Mortality following treatment for cannabis use disorders: predictors and causes. *J Subst Abuse Treat* 2013; 44: 400-6.
121. Tetrault J., Crothers K., Moore B., Mehra R., Concato J., Fiellin D. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 221-8.
122. Owen K. P., Sutter M. E., Albertson T. E. Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 46: 65-81.
123. Tashkin D., Baldwin G., Sarafian T., Dubinett S., Roth M. D. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 715-81.
124. Taylor D., Fergusson D., Milne B., Horwood L., Moffitt T., Sears M. *et al.* A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* 2002; 97: 1055-61.
125. Pletcher M., Vittinghoff E., Kalhan R., Richman J., Safford M., Sidney S. *et al.* Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 2012; 307: 173-81.
126. Tashkin D. Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63: 93-100.
127. Aldington S., Williams M., Nowitz M., Weatherall M., Pritchard A., McNaughton A. *et al.* Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007; 62: 1058-63.
128. Jones R. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 585-63.
129. Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 645-70.
130. Gottschalk L., Aronow W., Prakash R. Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on psychological state and on psychophysiological and cardiovascular functioning in angina patients. *Biol Psychiatry* 1977; 12: 255-66.
131. Mittleman M. A., Lewis R., Maclure M., Sherwood J., Muller J. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103: 2805-09.
132. Mukamal K., Maclure M., Muller J., Mittleman M. An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155: 465-70.
133. Jouanjus E., Leymarie F., Tubery M., Lapeyre-Mestre M. Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 758-65.
134. MacPhee D. Effects of marijuana on cell nuclei: a review of the literature relating to the genotoxicity of cannabis. En: Kalant H., Corrigall W., Hall W. D., Smart R., editors. *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health; 1999, pp. 435-58.
135. Marselos M., Karamanakis P. Mutagenicity, developmental toxicity and carcinogenicity of cannabis. *Addict Biol* 1999; 4: 5-12.
136. Chan P. C., Sills R. C., Braun A. G., Haseman J. K., Bucher J. R. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 30: 109-17.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

137. Leuchtenberger C. Effects of marihuana (cannabis) smoke on cellular biochemistry of *in vitro* test systems. En: Fehr K., Kalant H., editors. *Cannabis and Health Hazards*. Toronto: Addiction Research Foundation; 1983, pp. 177-224.
138. Moir D., Rickert W., Levasseur G., Larose Y., Maertens R., White P. *et al.* A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 494-502.
139. Tashkin D. Effects of cannabis on the respiratory system. En: Kalant H., Corrigan W., Hall W. D., Smart R., editors. *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health; 1999, pp. 311-45.
140. Sidney S., Quesenberry C., Friedman G., Tekawa I. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 722-8.
141. Zhang Z., Morgenstern H., Spitz M., Tashkin D., Yu G., Marshall J. *et al.* Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1071-8.
142. Hashibe M., Straif K., Tashkin D., Morgenstern H., Greenland S., Zhang Z. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol* 2005; 35: 265-75.
143. Mehra R., Moore B., Crothers K., Tetrault J., Fiellin D. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1359-67.
144. Berthiller J., Straif K., Boniol M., Voirin N., Benhaim-Luzon V., Ayoub W. B. *et al.* Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1398-403.
145. Aldington S., Harwood M., Cox B., Weatherall M., Beckert L., Hansell A. *et al.* Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 2008; 31: 280-6.
146. Hashibe M., Morgenstern H., Cui Y., Tashkin D., Zhang Z., Cozen W. *et al.* Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1829-34.
147. Callaghan R. C., Allebeck P., Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1811-20.
148. Robinson L., Buckley J., Daigle A., Wells R., Benjamin D., Arthur D. *et al.* Maternal drug use and the risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring: an epidemiologic investigation implicating marijuana. *Cancer* 1989; 63 : 1904-11.
149. Grufferman S., Schwartz A. G., Ruyman F. B., Maurer H. M. Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 217-24.
150. Kuijten R. R., Bunin G. R., Nass C. C., Meadows A. T. Parental occupation and childhood astrocytoma—results of a case control study. *Cancer Res* 1992; 52: 782-86.
151. Reis L., Eisner M., Kosary C., Hankey B., Miller B., Clegg L. *et al.*, editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2000.
152. Smith M. A., Gloekler-Reiss L. A., Reis L., Gurney J., Ross J. Leukemia. En: Reis L., Eisner M., Kosary C., Hankey B., Miller B., Clegg L. *et al.*, editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2000, pp. 17-34.
153. Gurney J., Young J., Roffers S., Smith M. A., Bunin C. Soft tissue sarcomas. En: Reis L., Eisner M., Kosary C., Hankey B., Miller B., Clegg L. *et al.*, editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2000, pp. 11-123.
154. Daling J. R., Doody D. R., Sun X., Trabert B. L., Weiss N. S., Chen C. *et al.* Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer* 2009; 115: 1215-23.

Wayne Hall. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*: January 2015, Vol. 110, Issue 1, pp. 19–35.

John Wiley and Sons, Inc. is not responsible for the translation of this content.

John Wiley and Sons, Inc. no es responsable por la traducción de este contenido.

155. Lacson J. C., Carroll J. D., Tuazon E., Castelao E. J., Bernstein L., Cortessis V K. 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: 53 74-83.
156. Trabert B., Sigurdson A. J., Sweeney A. M., Strom S. S., McGlynn K. A. Marijuana use and testicular germ cell tumors. *Cancer* 2011; 117: 848-53.
157. Hall W. D., Swift W. The THC content of cannabis in Australia: evidence and implications. *Aust NZ J Public Health* 2000; 24: 503-08.
158. Slade D., Mehmedic Z., Chandra S., ElSohly M. Is cannabis becoming more potent? En: Castle D., Murray R., D'Souza D., editors. *Marijuana and Madness*, 2nd edn. New York: Cambridge University Press; 2012, pp. 35-52.
159. Mehmedic Z., Chandra S., Slade D., Denham H., Foster S., Patel A. S. *et al.* Potency trends of Delta9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci* 2010; 55: 120917.
160. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012; 2: 241-54.
161. van der Pol P., Liebrechts N., Brunt T., van Amsterdam J., de Graaf R., Korf D. J. *et al.* Cross-sectional and prospective relation of cannabis potency, dosing and smoking behaviour with cannabis dependence: an ecological study. *Addiction* 2014; 109: 1101-9.
162. Fergusson D. M., Horwood L. J., Swain-Campbell N. Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction* 2002; 97: 1123-35.
163. Patton G. C., Coffey C., Carlin J. B., Degenhardt L., Lynskey M. T., Hall W. D. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1195-98.
164. Swift W., Coffey C., Carlin J. B., Degenhardt L., Patton G. C. Adolescent cannabis users at 24 years: trajectories to regular weekly use and dependence in young adulthood. *Addiction* 2008; 103: 1361-70.
165. Wittchen H. U., Frohlich C., Behrendt S., Gunther A., Rehm J., Zimmermann P. *et al.* Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: a 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2007; 88: S60-70.