

**Marihuana: generalidades y efectos médicos de su uso
Octavio Campollo**

**Centro de Estudios de Alcoholismo y Adicciones. CEAA. Universidad de
Guadalajara, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara.**

**Correspondencia: Dr Octavio Campollo
Calle Hospital 278
Col. El Retiro.
Guadalajara, Jal. Mex. CP 44280
e-mail.- ocampoll@cucs.udg.mx**

**Recibido: 29 septiembre 2008
Aprobado: 25 noviembre 2008**

Resumen

Un amplio rango de actitudes y percepciones acerca de la marihuana se han suscitado en nuestro país como en otras partes del mundo en parte por la falta, hasta hace pocos años, de suficiente información científica y sólida. Lo anterior se ha visto influido, en muchas ocasiones, por motivos personales, culturales, políticos, históricos e incluso de moda, que de sustento a una posición mejor fundamentada de la sociedad con respecto a su uso. No obstante, en este lapso de tiempo lo que anteriormente se pensaba como probabilidad de riesgo se ha confirmado en varios casos como un hecho, como por ejemplo los efectos en las vías respiratorias, el desarrollo de dependencia, en el sistema inmunológico, en la funcionalidad de las personas bajo efectos de la marihuana, entre otras cosas. No obstante, todavía no existe evidencia tan sólida y universalmente aceptada en el caso del desarrollo de cáncer aunque existe la fuerte sospecha. En esta revisión presentamos los principales efectos y consecuencias médicas del uso de la marihuana. Se concluye que la marihuana contiene sustancias químicas que pueden ser dañinas para el organismo y afectar el funcionamiento y la conducta del individuo tanto con el uso agudo como con el uso crónico.

Palabras clave: marihuana, adicción, dependencia, efectos, consecuencias médicas

Abstract

A wide range of opinions and perceptions surround the use of marijuana both in this country and around the world in part because there was a lack of enough sound scientific information on this subject. Those views have often been influenced by personal, cultural, political, historical and fashion factors hindering reaching a better position of the society with respect to its use. Nevertheless in recent times some possible effects suspected in the past have been demonstrated or confirmed like in the case of the airways and respiratory system, in the dependence it produces, in the immune response and in the functioning and behaviour of people among others. There is not however, a

consensus on the increased prevalence of cancer though there is a strong suspicion about it. In this review the most important medical and pathological effects of marijuana use are presented. It is concluded that marijuana contains chemical substances that can harm the individual and affect behaviour and the normal functioning of the person both during acute and chronic use.

Key words: marijuana, dependence, effects, medical consequences.

Introducción

La marihuana es una de las sustancias o drogas ilegales más usadas en nuestro medio aunque en mucho menor grado que en otros países y continentes (1, 2). La marihuana entendiéndose como los componentes que tienen efectos sobre el organismo principalmente sobre el sistema nervioso, es y ha sido desde hace 4 décadas motivo de debate, preocupación y numerosas propuestas que han ido desde la prohibición o restricción en la mayor parte del mundo, hasta la despenalización en algunos países (3).

No obstante, conforme las modas, la globalización de la economía y el boom de la comunicación se adoptan e implantan en nuestra sociedad, suele haber la que llaman los norteamericanos “transculturación o aculturación”, que puede influenciar los patrones de y las modas en torno al uso de sustancias. Por otro lado es notoria la falta de difusión y diseminación de información tanto general como especializada como dirigida a grupos específicos (jóvenes, padres de familia, educadores, profesionales de la salud) sobre este tema tan popular pero tan poco conocido a profundidad. Por ello la justificación de escribir este artículo que ayude a cubrir esa necesidad de información tanto para algunos grupos de profesionales de la salud como de la educación y de la prevención. Existen otro tipo de consecuencias del uso de la marihuana (sociales, legales, laborales, regulatorias, etc.) que han sido tratadas y revisadas en otras publicaciones (4,5). La marihuana tiene efectos sobre casi todas las partes del organismo siendo más notorios los efectos sobre el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio y el sistema inmunológico principalmente (Cuadro 1).

Cuadro 1

CONSECUENCIAS DEL ABUSO DE LA MARIHUANA (6)

Agudas (presente durante la intoxicación)

- Deteriora la memoria a corto plazo
- Deteriora la atención, el juicio y otras funciones cognitivas
- Deteriora la coordinación y el equilibrio
- Aumenta el ritmo cardíaco

Persistentes (duran más que la intoxicación pero tal vez no sean permanentes)

- Deteriora la memoria y las habilidades para el aprendizaje

A largo plazo (efectos acumulativos y potencialmente permanentes del abuso crónico)

- Puede llevar a la adicción
- Aumenta el riesgo de la tos crónica, la bronquitis y el enfisema
- Aumenta el riesgo de cáncer de la cabeza, del cuello y de los pulmones

¿Que es la marihuana?

La marihuana es una mezcla gris verdosa de hojas, tallos, semillas y flores secas y picadas de la planta de cáñamo, *Cannabis sativa*. A menudo se la conoce como “hierba”,

“yerba”, “mota”, “mafú”, “pasto”, “maría”, “monte”, y con otros nombres en inglés en los Estados Unidos. La mayoría de los usuarios fuman la marihuana en cigarrillos

hechos a mano llamados “porros”, “canutos”, “churros”, “pitillos”, “toques”, “motos”, “maduros”, “patazos”, “dedos”, “petardos”, “quingsaiz”, o “grifos”, y conocidos en inglés como “joints”, entre otros nombres. Algunos usuarios usan pipas o pipas de agua llamadas “bongs”. Los cigarros de marihuana llamados “blunts” también han crecido en popularidad. La marihuana también se utiliza para hacer una infusión de té y a veces se mezcla en los alimentos (6).

La principal sustancia química activa en la marihuana es el delta-9-tetrahidrocannabinol

(THC), que causa los efectos de alteración mental que acompañan la intoxicación con

marihuana. La cantidad de THC (que también es el ingrediente psicoactivo en el hachís) determina la potencia y, por lo tanto, los efectos de la marihuana. A partir de los años 80’s la cantidad de THC en la marihuana que se usa en los Estados Unidos ha aumentado dramáticamente debido a manipulaciones y selección de las variedades para producir plantas de marihuana más potentes (7).

Canabinoides

El THC le debe muchos de sus efectos a la similitud que tiene con una familia de sustancias químicas llamadas canabinoides endógenos que son las sustancias químicas parecidas al THC producidas naturalmente por el cuerpo. Como la molécula del THC tiene la misma forma que estos canabinoides endógenos, ésta interactúa con los mismos receptores en las células nerviosas -los receptores de canabinoides- que los canabinoides endógenos e influye en muchos de los mismos procesos. Las investigaciones han demostrado que los canabinoides endógenos ayudan a controlar una variedad de procesos mentales y físicos en el cerebro y en todo el cuerpo, incluyendo la memoria y la percepción, la coordinación motora fina, las sensaciones de dolor, la inmunidad a las enfermedades y la reproducción.

Cuando alguien fuma marihuana, el THC estimula en exceso a los receptores canabinoides, conduciendo a la alteración del control normal de los canabinoides endógenos. Esta sobrestimulación produce la intoxicación que sienten los fumadores de marihuana que, con el tiempo, puede alterar la función de los receptores de canabinoides. Esto, conjuntamente con otros cambios en el cerebro, puede ocasionar los síntomas del síndrome de abstinencia y la adicción (8,9)

Epidemiología

De acuerdo a la encuesta nacional de adicciones (ENA) más reciente (2008), los resultados preliminares muestran que hubo aumentos en el uso de la marihuana de 1.1 % a 3.3 % en mujeres y de 4.4 % a 8.3 % en hombres comparado con la ENA anterior de 2002. De igual manera las encuestas de estudiantes en el Distrito Federal (México) muestran una tendencia al aumento a partir de 1997 siendo de 7.2 % en 2003 (10).

Por otro lado, las encuestas que hemos realizado en el Estado de Jalisco (México) muestran una prevalencia de uso actual entre jóvenes de 4.35 % (11).

Efectos y consecuencias médicas

Sistema nervioso

Efectos sobre el cerebro y funciones mentales. Al fumar marihuana, el THC pasa rápidamente de los pulmones hacia el torrente sanguíneo, de donde es transportado al resto del cuerpo, incluyendo al cerebro. Una vez en el cerebro, el THC se adhiere a lugares específicos en las células nerviosas llamados receptores de cannabinoides, afectando la manera en que éstas funcionan (12). Algunas áreas del cerebro tienen abundancia de estos receptores de cannabinoides, otras tienen pocos o ningunos. Se pueden encontrar muchos receptores de cannabinoides en las partes del cerebro que ejercen influencia sobre la memoria, el pensamiento, la concentración, la percepción sensorial y del tiempo, así como también regulan el movimiento coordinado, el aprendizaje, la memoria y las funciones cognitivas (mentales) superiores, como el juicio y el placer (12).

La marihuana, la memoria y el hipocampo

Parece que el daño producido por la marihuana en la memoria a corto plazo ocurre porque el THC altera la manera en que la información es procesada por el hipocampo, el área del cerebro responsable de la formación de la memoria. Las ratas de laboratorio tratadas con THC muestran la misma disminución en la habilidad para realizar funciones que requieren el uso de la memoria a corto plazo que las ratas cuyas células nerviosas del hipocampo fueron destruidas. Es más, las ratas tratadas con THC tuvieron mayor dificultad con las tareas precisamente durante el tiempo en que la droga más interfería con el funcionamiento normal de las células en el hipocampo. Estudios en humanos usuarios crónicos de marihuana (al menos 5000 veces en la vida) mostraron problemas (déficits) de memoria entre los 0 y 28 días después de dejar de fumar marihuana. Posteriormente hubo pocas diferencias comparados con sujetos controles (13). Estos resultados son sugestivos aunque no concluyentes de que las alteraciones cognitivas asociadas a la marihuana son reversibles (13), pero requieren de confirmación (14). Normalmente, al envejecer se van perdiendo las neuronas en el hipocampo, lo que disminuye la habilidad para recordar eventos. La exposición crónica al THC puede apresurar la pérdida de las neuronas del hipocampo asociadas con el envejecimiento. En una serie de estudios que examinaron a ratas expuestas diariamente al THC durante un período de 8 meses (aproximadamente el 30 por ciento de sus vidas), éstas mostraron una pérdida de células nerviosas entre los 11 y 12 meses de edad, equivalente a aquella de animales el doble de su edad que no habían sido expuestos al THC (6).

Apetito

El THC, que como se mencionó es uno de los principales componentes químicos de la marihuana, se utiliza ya en el tratamiento de la náusea en pacientes que reciben quimioterapia para cáncer y también para estimular el apetito en pacientes con SIDA desnutridos (6). Existen preparaciones farmacéuticas en otros países para tal efecto (ver uso médico).

Aparato respiratorio

Las alteraciones que produce la marihuana sobre el aparato respiratorio se manifiestan desde ninguna o leve obstrucción al flujo de las vías aéreas hasta el aumento de la prevalencia de bronquitis aguda y crónica, hallazgos endoscópicos claros de lesión de las vías aéreas correlacionadas con alteraciones histopatológicas en las biopsias bronquiales y crecimiento descontrolado del epitelio bronquial con expresión alterada de las proteínas nucleares y citoplasmáticas relacionadas con el carcinoma broncogénico (15). Hay que tomar en cuenta que 77 % de los fumadores de marihuana también fuman tabaco y de hecho este grupo tiene mayor frecuencia de síntomas respiratorios (16). Recientemente, en una muestra representativa en EEUU de 6728 adultos se encontró que los fumadores de marihuana presentaban síntomas respiratorios prácticamente igual que los fumadores de cigarrillos de tabaco comparados con no fumadores de nada (16).

Sistema cardiovascular

La marihuana tiene varios efectos fisiológicos dependiendo de la dosis, la frecuencia y la vía de administración (17). De manera inmediata (aguda) la marihuana produce un aumento entre el 20 y 100 % en la frecuencia cardiaca que inicia a los 10 min. de estar fumando marihuana, dura de 2 a 3 horas y es dependiente de la dosis administrada (17); en esta etapa generalmente se asocia con un leve aumento en la presión arterial en posición supina y disminución leve en la bipedestación (18). Lo anterior también se asocia con una situación de retención y pérdida de líquidos. No obstante puede presentarse la hipotensión ortostática algunas veces asociada con mareos o desmayos después de la inhalación aguda o ingesta de mayores dosis, como resultado de la disminución de la resistencia vascular. El gasto cardiaco aumenta 30 % o más y el trabajo cardiaco aumenta. Un estudio sugiere que el riesgo de que una persona sufra un ataque al corazón la primera hora después de haber fumado marihuana es cuatro veces mayor que lo normal (6,17). Los investigadores sugieren que, en parte, un ataque al corazón puede ocurrir porque la marihuana eleva la presión arterial y el ritmo cardiaco mientras que reduce la capacidad de la sangre de transportar oxígeno (6). En relación a lo anterior el riesgo puede ser el resultado del aumento del trabajo al corazón, el aumento de las catecolaminas, el aumento de la carboxihemoglobina y posibles episodios de hipotensión postural intensa (17).

Los efectos cardiovasculares de la marihuana no parecen representar un problema grave para los usuarios jóvenes sanos aunque ocasionalmente hay algunos reportes como casos de infartos al miocardio poco después de fumar marihuana en individuos con bajo riesgo (17). Un estudio epidemiológico en supervivientes de infartos al corazón encontró que fumar marihuana puede en casos raros desencadenar un infarto al miocardio (17). Otro padecimiento de tipo anecdótico que se ha descrito es la *arteritis por cannabis* en fumadores de dosis altas de marihuana. En general se acepta que los efectos cardiovasculares relacionados con la marihuana son raros y pueden representar coincidencias debido al alto número de usuarios en algunos países del mundo (17).

Los cambios cardiovasculares están mediados por mecanismos centrales, por vías vagales y parasimpáticas y por el sistema de receptores canabinoides y endocannabinoides (17). Se desarrolla tolerancia a muchos de los efectos cardiovasculares la cual desaparece cuando se suspende su uso.

Sistema endocrino

En modelos animales se ha encontrado que los cannabinoides alteran varios sistemas hormonales incluyendo la supresión de los esteroides gonadales, la hormona de crecimiento, la prolactina y la hormona tiroidea así como la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. Todos estos efectos parecen estar mediados por la fijación a los receptores cannabinoides en el hipotálamo o alrededor del mismo (19). En seres humanos los hallazgos no son consistentes y eso podría estar en relación al desarrollo de tolerancia (19).

Sistema inmunológico

Es posible que algunos de los efectos adversos de la marihuana sobre la salud ocurran porque el THC deteriora la habilidad del sistema inmune para combatir las enfermedades infecciosas y el cáncer. En los experimentos de laboratorio en que se exponen las células animales y humanas al THC y a otros ingredientes de la marihuana, muchas de las células inmunes clave mostraron una inhibición en sus funciones preventivas normales (20). En otros estudios, los ratones expuestos al THC o sustancias relacionadas tenían más probabilidad de desarrollar infecciones bacterianas y tumores que los ratones que no habían sido expuestos a estas sustancias.

En el aparato respiratorio se han reportado algunas de las anormalidades en los macrófagos alveolares en humanos con alteración en la producción de citocinas, en la actividad antimicrobiana y la función antineoplásica (15). Existe una línea de evidencia de alteración de las líneas de defensa inmunológica contra los tumores (15). Por ejemplo en animales de laboratorio se ha encontrado que el THC inhibe la función de los linfocitos T y la inmunidad mediada por células (15). No obstante, en estudios de laboratorio en que han investigado el fenotipo inmunológico incluyendo la citometría de flujo y las funciones inmunológicas, no se han encontrado efectos significativos (21).

Cáncer

El humo de la marihuana también puede fomentar el cáncer del aparato respiratorio, incluyendo el de los pulmones. En algunas series de pacientes los fumadores de marihuana se han encontrado sobrerrepresentados entre los individuos jóvenes que desarrollaron cáncer de las vías respiratorias (15).

Un estudio comparativo de 173 pacientes con cáncer y 176 personas saludables proporcionó evidencia convincente de que el fumar marihuana aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de la cabeza o del cuello, y que mientras más marihuana se fumaba, mayor era esta probabilidad. Un análisis estadístico de los datos sugiere que fumar marihuana aumenta de dos a tres veces el riesgo de estos tipos de cáncer (6).

La marihuana tiene el potencial de suscitar el cáncer de los pulmones y de otras partes del aparato respiratorio porque contiene irritantes y carcinógenos. De hecho, el humo de la marihuana contiene entre 50 y 70 por ciento más hidrocarburos carcinógenos que el humo del tabaco. También produce niveles altos de una enzima que convierte algunos hidrocarburos a sus formas carcinógenas, lo que puede acelerar los cambios que finalmente producen las células malignas. Los usuarios de marihuana generalmente inhalan más profundamente y sostienen su respiración por más tiempo que los fumadores de tabaco, lo que aumenta la exposición de los pulmones al humo carcinógeno. Estos hechos sugieren que el fumar marihuana puede aumentar el riesgo de cáncer

más que fumar tabaco.

Dependencia

El uso a largo plazo de la marihuana puede llevar a algunas personas a la adicción, es decir, al uso compulsivo de la droga a pesar de que a menudo interfiere con sus actividades familiares, escolares, laborales y recreativas. De acuerdo con la Encuesta Nacional sobre el Uso de Drogas y la Salud en EEUU. (NSDUH, por sus siglas en inglés) del 2003, alrededor de 21.6 millones de americanos mayores de 12 años cumplen con el criterio de diagnóstico para ser clasificados como dependientes o abusadores de alguna sustancia (el 9.1 por ciento de la población total). Y de los aproximadamente 6.9 millones de americanos que se clasifican como dependientes o abusadores de drogas ilícitas, 4.2 millones se consideran como dependientes o abusadores de la marihuana. En el 2002, el 15 por ciento de las personas que ingresaron a programas de tratamiento para el abuso de drogas reportaron que la marihuana era su droga primaria de abuso.

Además del deseo vehemente por la droga, los síntomas del síndrome de abstinencia pueden dificultar que las personas que han fumado marihuana por largo tiempo logren abstenerse (22). Las personas que tratan de dejarla reportan irritabilidad, dificultad para dormir y ansiedad. En las pruebas psicológicas, también muestran un aumento en la agresividad que llega a su punto máximo aproximadamente una semana después de haber usado la droga por última vez.

Además de su potencial para causar adicción, las investigaciones indican que cuando se es expuesto a la marihuana a una edad muy joven, aumenta la probabilidad de que se tenga problemas con drogas el resto de la vida. Un estudio reciente de más de 300 pares de gemelos idénticos y fraternales, en que uno de los gemelos había usado marihuana antes de los 17 años y el otro no, encontró que aquellos que usaron marihuana a una edad temprana tenían tasas elevadas de uso de otras drogas y de problemas con drogas más adelante en comparación con su hermano gemelo que no había usado marihuana antes de los 17 años. Este estudio enfatiza la importancia de una prevención primaria al demostrar que el inicio precoz en el uso de drogas está asociado con un incremento en el riesgo de problemas subsiguientes de drogas. Todo lo anterior ofrece evidencia de por qué el evitar que los adolescentes experimenten con la marihuana puede tener un impacto en la prevención de la adicción (6).

La marihuana para uso médico

El THC, principal ingrediente activo de la marihuana, produce efectos que podrían utilizarse para tratar una variedad de problemas médicos. Es el ingrediente principal en un medicamento oral que actualmente se usa para tratar la náusea en pacientes con cáncer

que reciben quimioterapia, y para estimular el apetito en pacientes con desnutrición debido al SIDA. Los científicos continúan investigando otros posibles usos médicos para los cannabinoides (23). Se están realizando investigaciones para examinar los efectos del humo de la marihuana y de los extractos de marihuana en la estimulación del apetito, ciertos tipos de dolor y en la espasticidad debida a la esclerosis múltiple. Sin embargo, la falta de consistencia en la dosis del THC en las diferentes muestras de marihuana ha constituido un serio obstáculo para realizar ensayos válidos para el uso seguro y eficaz de la droga. Además, los efectos adversos sobre el sistema respiratorio que

resultan de fumar marihuana contrarrestarían sus beneficios en algunos pacientes. Por último, se conoce poco sobre las muchas sustancias químicas aparte del THC que se encuentran en la marihuana y sobre sus posibles impactos nocivos en pacientes con problemas médicos.

CONCLUSIONES

En esta revisión presentamos los principales efectos y consecuencias médicas del uso de la marihuana incluyendo los efectos en las vías respiratorias, el desarrollo de dependencia, en el sistema inmunológico, en la funcionalidad de las personas bajo efectos de la marihuana, entre otras cosas. No obstante, todavía no existe evidencia tan sólida y universalmente aceptada en el caso del desarrollo de cáncer aunque existe la fuerte sospecha. Se concluye que la marihuana contiene sustancias químicas dañinas para el organismo que afectan el funcionamiento y la conducta del individuo, independientemente de que se utilice en forma ocasional o frecuente.

Se refiere al lector a otras fuentes para revisar otro tipo de efectos y consecuencias v.gr. psicológicos, psiquiátricos, legales, y otros.

Reconocimientos

Este trabajo fue preparado durante el periodo del Premio 2008 DISCA award del National Institute of Drug abuse de EEUU en la Universidad Estatal de Morgan, Maryland, y con apoyo del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara y el Programa de estancias académicas de la Universidad de Guadalajara. Este trabajo esta basado en parte en las publicaciones NIDA Research Report series. NIH publication number 05-3859. July 2005 y, La Marihuana. NIDA Infofacts. June 2008 del Nacional Institute of Drug abuse, EEUU.

REFERENCIAS

- 1.- United Nations Office on Drugs and crime. 2006 World drug report. United Nations Publications No. E 06.XI.10 Vol. 1.
- 2.- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2008). *Monitoring the Future national results on adolescent drug use: Overview of key findings, 2007* (NIH Publication No. 08-6418). Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse.
- 3.- Hall W. An ongoing debate. Book reviews. *Science* 1997; 278(3): 75
- 4.- Tarter R, Kirisci L, Vanyukiv M et al. Predicting adolescent violence: impact of family history, substance use, psychiatric history and social adjustment. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1541-1547
- 5.- Tarter RE, Vanyukov M, Kiruisci L, Reynolds M, Clark DB. Predictors of marijuana use in adolescents before and after licit drug use: examination of the gateway hypothesis. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2134-2140
- 6.- National Institute of Drug abuse. Marijuana abuse. NIDA Research Report series. NIH publication number 05-3859. July 2005

- 7.- ElSohly, M.A.; Ross, S.A.; Mehmedic, Z.; Arafat, R.; Yi, B.; y Banahan, B. Potency trends of delta-9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *Journal of Forensic Sciences* 45(1):24-30, 2000
- 8.- Maldonado, R.; y Rodríguez de Fonseca, F. Cannabinoid addiction: Behavioral models and neural correlates. *J Neuroscience* 22(9):3326-3331, 2002.
- 9.- Breivogel, C.S.; Scates, S.M.; Beletskaya, I.O.; Lowery, O.B.; Aceto, M.D.; y Martin, B.R. The effects of delta-9 tetrahydrocannabinol physical dependence on brain cannabinoid receptors. *Euro J Pharmacology* 459:139-150, 2003.
- 10.- Villatoro J, Hernández I, Hernández H, Fleiz C, Blanco J, Medina Mora ME. Encuestas de consumo de drogas de estudiantes III 1991-2003 SEP-INPRFM Disco mcompacto. SEP-INPRFM México ISBN 968-7652-43-8
- 11.- Campollo O, Gómez G, Valencia A y cols. Frecuencia de adicciones en estudiantes de preparatorias regionales de Jalisco. *Anuario de Investigación en adicciones* 2000; 1: 11-15
- 12.- National Institute of Drug abuse. National Institutes of Health. U.S. Department of Health & Human services. La Marihuana. NIDA Infofacts. June 2008.
- 13.- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Cognitive measures in long-term cannabis users. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 41S-47S
- 14.- Gonzalez R, Carey C, Grant I. Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 48S-57S
- 15.- Tashkin DP, Baldwin GC, Sarafian T, Dubinett S, Roth MD. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 71S-81S.
- 16.- Moore BA, Augustson EM, Moser RP, Budney A. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J Gen Intern Med* 2004; 20:33-37
- 17.- Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 58S-63S.
- 18.- Sydney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 64S-70S
- 19.- Brown TT., Dobs AS. Endocrine effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 90S-96S
- 20.- Adams, I.B.; y Martin, B.R. Cannabis: Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91:1585-1614, 1996.
- 21.- Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, Hebert SJ, McCune JM, Abrams

DI. Short term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1 infected patients. J Clin Pharmacol 2002; 42: 82S-89S

22.- Budney, A.J.; Moore, B.A.; Vandrey, R.G.; y Hughes, J.R. The time course and significance of cannabis withdrawal. J Abnorm Psychol 112(3):393-402, 2003.

23.- Piomelli, D.; Giuffrida, A.; Calignano, A.; y Rodriguez de Fonseca, F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. TIPS 21:218-224, 2000.