



Desmitificación del uso medicinal de la marihuana: argumentos médicos, científicos y sociales en contra de su legalización

Demythologization of marijuana's medicinal use: medical, scientific and social arguments against its legislation

Martín Nizama-Valladolid^{1,2,3,a,b,c,d}

- 1 Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada de Adicciones del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado- Hideyo Noguchi". Lima, Perú
 - 2 Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú
 - 3 Facultad de Medicina de San Fernando; Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú
- a Médico Psiquiatra; b Médico especialista en Adicciones; c Doctor en medicina; d Docente

Correspondencia

Martín Nizama-Valladolid
martinnizamav@hotmail.com

Recibido: 25/04/2017

Arbitrado por pares

Aprobado: 12/07/2017

Citar como: Nizama-Valladolid M.
Desmitificación del uso medicinal de la marihuana: argumentos médicos, científicos y sociales en contra de su legalización. *Acta Med Peru.* 2017;34(3):231-6

RESUMEN

El consumo de marihuana es un tema controversial, aún más con la intensa campaña global para legalizarlo, argumentando sus beneficios medicinales; ocultándose sus efectos adictivos. El presente trabajo explica cómo esta droga afecta la estructura y funcionamiento del sistema nervioso. Los neurotransmisores involucrados en el proceso adictivo como la dopamina, involucrada con la sensación de placer, los receptores cannabinoides CB1 y CB2 con mayor distribución en el sistema nervioso central y periférico, respectivamente, los cuales además están asociados a alteraciones de la motivación y habilidades cognitivas. Hay variada información que refuerza la asociación entre el uso de marihuana y el debut o recaída de los trastornos psiquiátricos. La APA (*American Psychiatry Association*) considera que la marihuana no es beneficiosa para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, además advierte que su uso afecta el neurodesarrollo.

Palabras clave: Legislación & jurisprudencia; Marihuana; Adicción a las drogas; Marihuana medicinal (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

The use of marijuana is a controversial issue even more with the intense global campaign to legalize it, arguing its medicinal benefits; hiding their effects. The present work explains how this drug affects the structure and functioning of the nervous system. Neurotransmitters involved in the addictive process as dopamine, involving pleasure receptors, cannabinoid receptors CB1 and CB2 more widely distributed in the central nervous system and peripheral respectively, which are also associated with changes in motivation and cognitive abilities. There is a variety of information that reinforces the association between marijuana use and the onset or relapse of psychiatric disorders. The American Psychiatry Association (APA) considers that marijuana is not beneficial for the treatment of psychiatric disorders, and warns that its use affects neurodevelopment.

Keywords: Legislation & jurisprudence; Cannabis; Addiction, drug; Medical marijuana (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La marihuana es una droga que puede generar adicción. Cerca del 30% de consumidores de marihuana tendría algún grado de dependencia, y aquellas que iniciaron el consumo antes de los 18 años, tienen de cuatro a siete veces mayor probabilidad de desarrollar dependencia en la adultez ^[1].

La intoxicación por uso de marihuana puede interferir con la función cognitiva, presentando los pacientes pérdida de la memoria y lentificación del tiempo e incoordinación motriz; efectos que podrían dar como resultado consecuencias perjudiciales como accidentes de tránsito ^[2].

Los efectos adversos asociados al uso medicinal de los cannabinoides a través de diferentes vías (oral, sublingual, tópica, fumada, mezclada con alimentos o mediante infusiones) incluyen mareos, sequedad de boca, náuseas, fatiga, somnolencia, euforia, vómitos, desorientación, confusión, pérdida de equilibrio y alucinación ^[3]. Además, puede producir alteraciones en el sistema cardiovascular, metabolismo celular, mitosis y en la síntesis del ADN. De igual manera, se altera la respuesta del sistema inmune a través de la reducción de la sensibilidad de las inmunoglobulinas por parte de los linfocitos T ^[4].

El consumo crónico en mujeres produce trastornos en la ovulación e incluso en gestantes ocasionaría consecuencias en el feto como el bajo peso y talla al nacer ^[5]. En los varones se produce disfunción eréctil, disminución de la cantidad de espermatozoides y ginecomastia ^[4].

Si se considera a las drogas legales, como el alcohol y el tabaco, se identifica que éstas poseen la mayor carga de morbilidad en comparación con las drogas ilícitas, no porque sean más peligrosas que éstas últimas, sino como consecuencia de que su estatus legal permite una exposición más amplia ^[6]. Socialmente, se asume que el uso de drogas legales es “moderado”; minimizándose sus potenciales efectos adversos. Al hacerse esta disquisición entre drogas “buenas” / drogas “malas” se plantea una contradicción aparente, adjudicándose de esta manera un mayor impacto perjudicial a las drogas ilegales.

Debido a esta percepción sesgada, en Europa se ha favorecido la creación de políticas altamente restrictivas asociadas al uso de drogas ilícitas, sin embargo, persiste el uso indiscriminado de alcohol y tabaco ^[7]. En conclusión, las drogas lícitas e ilícitas representan un gran riesgo para la salud de la población.

Mientras que la política se desplaza hacia la legalización de la marihuana, es razonable y prudente la hipótesis de que con esta medida su uso se incrementará y por extensión, también sucederá lo mismo con el número de personas quienes presentaran consecuencias negativas para la salud ^[1]. Mediante el presente artículo se intenta desmitificar esa creencia pública que apoyaría la legalización de la marihuana con fines medicinales, aun cuando dos de sus componentes (dronabinol y nabilona) ya hayan sido aprobados por la FDA, su uso implicaría más consecuencias negativas (en su mayoría efectos adversos) que positivas ^[3].

FITOCANNABINOIDES Y RECEPTORES ENDOCANNABINOIDES

El organismo, en forma natural, posee un sistema endocannabinoide compuesto por receptores, ligandos endógenos, enzimas y proteínas reguladoras. Se han observado cambios en la actividad de los receptores cannabinoides en el hipocampo, la corteza prefrontal y el cerebelo en los usuarios crónicos de cannabis ^[8].

La planta de marihuana produce fitocannabinoides como producto de la descarboxilación de sus metabolitos. La acción de los fitocannabinoides se realiza a través de su interacción con los receptores endocannabinoides. El principal fitocannabinoide es el delta 9-THC, el cual es el más activo farmacológicamente de la planta de cannabis, y que se acopla a ambos tipos de receptores cannabinoides identificados hasta la fecha: el CB1 y el CB2 ^[9].

El CB1 se expresa principalmente en el SNC; este receptor se acopla a la proteína G más abundante en el cerebro, alcanzando niveles especialmente altos en el núcleo estriado, el cerebelo, los ganglios basales, la corteza cerebral y el hipocampo. En el sistema nervioso periférico también se encuentra, pero en menor grado. La distribución generalizada del receptor CB1 es consistente con la multiplicidad de efectos de los agonistas cannabinoides, incluyendo hipomotilidad, aumento de la ingesta de alimentos, interrupción de la consolidación de la memoria a corto plazo, disminución de la sensibilidad al dolor, déficit de la función ejecutiva, ansiedad y efectos psicotrópicos.

Por otra parte, el receptor CB2 se expresa principalmente, aunque no exclusivamente, en tejidos periféricos, especialmente en tejidos inmunológicos como el bazo, las amígdalas y el timo; los tejidos responsables de la producción y regulación de las células del sistema inmunitario. Estas células incluyen mastocitos, células B, células T CD4 y CD8, células microgliales, macrófagos, células asesinas naturales y, en menor grado, monocitos y neutrófilos polimorfonucleares ^[10].

Debido a que los receptores cannabinoides están acoplados a proteínas G, activan una amplia variedad de cascadas químicas que intervienen en las funciones homeostáticas; sin embargo, su disfunción puede contribuir a condiciones patológicas ^[10].

EFFECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DE LA MARIHUANA

Las alteraciones específicas del trastorno por el uso de cannabis emergen dentro del núcleo estriado, el lóbulo temporal medial, corteza prefrontal y cerebelo. La edad de inicio, el sexo, el consumo acumulativo de cannabis, la abstinencia y los problemas asociados al uso de éste pueden moderar la asociación entre el trastorno por consumo de cannabis y la morfología cerebral ^[10].

Los usuarios regulares muestran una disminución del volumen de materia gris en la corteza temporal medial, el polo temporal, el giro parahipocámpal, la ínsula izquierda y la corteza orbitofrontal

[11]. Los estudios de imágenes funcionales mediante la utilización de imágenes de resonancia magnética ponderada por difusión y mapeo de conectividad cerebral, muestran que la conectividad axonal está deteriorada en usuarios regulares de marihuana, particularmente con la edad temprana de inicio del uso de esta sustancia psicoactiva en la adolescencia [12]. A largo plazo, el consumo de cannabis en adolescentes puede estar asociado con una disminución del coeficiente intelectual (CI) [13].

El uso de marihuana y su relación con los trastornos psiquiátricos ha sido tema de múltiples debates. Existe evidencia de estudios que correlacionan el uso regular de marihuana y un amplio potencial de efectos adversos sobre el aprendizaje e impacto de la adicción en el ámbito psiquiátrico, principalmente, entre usuarios frecuentes [14].

El uso de marihuana en TEPT (Trastorno de estrés post-trauma) por vía oral o inhalada, puede resultar ansiogénico, mayormente para aquellos usuarios no regulares. Aunque muchos usuarios refieren sentirse relajados y aliviados, en algunos pacientes, luego de terminado el efecto de la marihuana, se ha reportado presencia de ansiedad y crisis de pánico [15,16], que han motivado a acudir a los servicios de emergencia.

Ciertos individuos con vulnerabilidad para la psicosis tienen una respuesta neurobiológica a los tetrahidrocannabinoides que los hace más sensibles a los efectos psicotogénicos de la marihuana [17]. Esto podría explicar el por qué a pesar de estar recibiendo medicación antipsicótica, el uso de marihuana está asociado a un alto riesgo de recaída de los síntomas psicóticos [18]. Aun así, no deja de especularse si existe una relación causal o de asociación entre ambos factores. La comunidad científica conservadora refiere que dicha relación no es causal. Existiendo así la hipótesis de que el uso de marihuana exacerba los rasgos esquizotípicos, y estos a su vez incrementan el uso de marihuana [19].

Es necesario reforzar la psicoeducación, sobre todo de aquellos pacientes usuarios de marihuana con diagnóstico de depresión, acerca de los efectos adversos de su consumo y el consecuente empeoramiento de los síntomas depresivos y el pobre funcionamiento social [20,21].

Ante esto la APA (*American Psychiatry Association*) ha tomado una posición clara, donde establece que actualmente no hay respaldo científico de que la marihuana sea de alguna forma beneficiosa para el tratamiento de cualquier trastorno psiquiátrico. Pero sí, de una fuerte asociación entre el uso de marihuana y el debut de trastornos psiquiátricos. La población más vulnerable es la adolescente, dado el efecto de la marihuana en el neurodesarrollo [22].

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

La marihuana, al igual como otras drogas de abuso, funciona como un reforzador en el cerebro a través de sus acciones sobre el sistema mesolímbico, donde se produce un aumento en la liberación de dopamina. En el sistema del placer, las porciones

medias del estriado ventral y del área tegmental ventral parecen ser más sensibles a los efectos gratificantes de los fármacos dopaminérgicos que sus contrapartes laterales. Las acciones de los derivados de cannabis en la transmisión de dopamina están mediadas por la modulación del ácido gamma amino butírico (GABA) y la liberación de glutamato [10].

Los estudios de imágenes moleculares muestran una reducción de la capacidad de liberación de dopamina estriatal y pálida en usuarios crónicos diarios de cannabis y una disminución general en la tasa de síntesis de dopamina en consumidores que experimentan síntomas psicóticos [10].

La activación del receptor canabinoide CB1 interactúa fuertemente con el sistema serotoninérgico para regular el estado de ánimo; sin embargo, el uso de tales cannabinoides exógenos durante la adolescencia podría conducir a un déficit en la neurotransmisión de la serotonina y el comportamiento emocional [10].

Los receptores cannabinoides estarían asociados no sólo a disturbios en la motivación, sino también al proceso emocional de la información percibida del medio [23]. Este hallazgo es especialmente interesante debido a que se ha postulado que uno de los mecanismos por los cuales la marihuana está asociada a una pobre trayectoria académica es el síndrome amotivacional, en el cual el individuo pierde interés en las actividades de la vida cotidiana como efecto del consumo crónico de la sustancia [24,25].

ASPECTOS SOCIALES Y LEGALES DEL USO DE MARIHUANA

El NIDA (*National Institute on Drug Abuse*) hizo recientemente una revisión acerca de los impactos del uso de la marihuana en el trabajo, la escuela y la vida social [26]. Se encontró que el uso de marihuana está vinculado con un bajo rendimiento académico y una probabilidad menor de graduarse [27]. De igual manera, un análisis en el que se usó datos de tres estudios a gran escala en Australia y Nueva Zelanda, se encontró que los adolescentes que usaron marihuana frecuentemente eran menos propensos que sus compañeros a graduarse o a obtener un título académico. Esos estudiantes también tenían una probabilidad más alta de desarrollar una dependencia a la droga más adelante en sus vidas, a usar otras drogas y a intentar suicidarse [28]. Varios estudios también han asociado el uso de marihuana con ingreso económico anual más bajo, dependencia más alta de recursos sociales, desempleo, comportamiento criminal y menos satisfacción con sus vidas [29,30].

En otro estudio, por ejemplo, se comparó personas que usaban marihuana actualmente y que habían fumado por un largo tiempo, con un grupo de control de personas que habían fumado marihuana por lo menos una vez en sus vidas, pero no más de 50 veces en total. Todos los participantes tenían una historia de educación e ingreso económico similar; pero se encontraron diferencias significativas en sus logros educacionales. Entre los que usaban cannabis en forma continua, se encontró un menor número de personas que se habían graduado en la universidad y

más entre los que tenían un escaso ingreso. Al preguntarles cómo había afectado la marihuana en sus habilidades cognitivas, logros académicos, vida social y su salud mental y física; la mayoría de los que usaban marihuana empedernidamente reportaron efectos negativos en cada una de estas áreas de sus vidas ^[31].

La DEA (*Drug Enforcement Administration*), no ha aprobado la comercialización de marihuana y sus cannabinoides, incluido el CBD y el cáñamo que permanecen en la lista I, fuera del alcance de la población ^[32].

En nuestra región, Uruguay en el 2013 se convirtió en el primer país en regular completamente el mercado de la marihuana, que ahora opera bajo control estatal. La marihuana se puede adquirir legalmente en tres formas: cultivándola para uso personal (autocultivo), membresía de club de cannabis y de farmacias en los cuales los usuarios deben ser ingresados en un registro oficial para obtener acceso. Se evidenció que los consumidores frecuentes recurrían de forma ilegal a más de un método para adquirirla en cantidades mayores a lo permitido, lo que indicaría que no existe una cultura de autocontrol entre los consumidores ^[33].

USO DE MARIHUANA CON FINES MÉDICOS

La aprobación por la FDA de dronabinol y nabilona, dos medicamentos derivados de cannabinoides (en el año 2016 y 1985, respectivamente) indicados para el manejo sintomático de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia y en el tratamiento de la anorexia asociada a VIH/SIDA ^[2], resulta aún controversial, puesto que existen ciertas investigaciones que demuestran su eficacia y otras que las ponen en duda ^[34,35].

El uso de nabilona (vía oral) tiene variados efectos en el sistema nervioso central, por lo que muchos pacientes tienden a discontinuarlo al poco tiempo de iniciar su uso. Personas que han recibido la nabilona en forma de Cesamet® (USA) han experimentado un incremento de la frecuencia cardíaca, cambios en el estado de ánimo (euforia, depresión, ansiedad, pánico), delusiones, alteración de la conducta y alucinaciones. Este efecto está asociado al uso de dosis elevadas de nabilona, aun así, se reporta casos de psicosis en pacientes que recibieron dosis bajas dentro del rango terapéutico ^[36,37].

El dronabinol, un derivado sintético de la delta 9-tetrahydrocannabinol que en Estados Unidos se comercia como Marinol® (tabletas) y Syndros® (dronabinol líquido), está indicado en la estimulación del apetito de pacientes oncológicos y con VIH ^[38]. A pesar de ello, se ha reportado actividad epiléptica en pacientes que recibieron dronabinol ^[39]. Además, puede resultar adictivo y debe ser usado con precaución en personas con antecedentes de abuso de sustancias, manía, depresión o esquizofrenia, puesto que las cápsulas de dronabinol podrían exacerbar estos trastornos. En adultos mayores se debe monitorizar su titulación por su sensibilidad a posibles efectos hipotensores, psicoactivos y neurológicas del fármaco ^[36].

En cuanto al uso de la marihuana vía inhalada por pacientes con dolor neuropático y dolor crónico, se ha evidenciado buena respuesta en pacientes con aquellas indicaciones ^[40]. A pesar de ello, la mayoría de estudios longitudinales que estudian la relación entre el uso de marihuana y síntomas respiratorios crónicos (tos, flema, estornudos y dificultad respiratoria) han encontrado una relación positiva entre fumadores activos y síntomas de bronquitis crónica (tos productiva y disnea), en ausencia de distrés respiratorio y cáncer de pulmón ^[33,41,42].

A pesar de las indicaciones que puedan existir para el uso de medicamentos derivados de marihuana y marihuana vía inhalada, es necesario evaluar la relación costo – beneficio de su uso prolongado, por el riesgo que implica a la salud de la persona.

El uso de cannabis en el manejo de la epilepsia es controversial ya que existen estudios científicos que sugieren que el cannabinoide es eficaz en la reducción de crisis convulsivas en pacientes con síndrome de Lennox Gastaut y síndrome de Drivet respectivamente. Mientras que otros estudios encuentran que la seguridad y la eficacia del tetrahydrocannabinol solo o utilizado en varias proporciones con CBD permanecen desconocidas en niños o adultos con cualquier síndrome de epilepsia. Dado el amplio y creciente uso de sustancias que contienen CBD y THC es esencial que los datos de seguridad y eficacia de estos derivados se busquen para informar tanto a los pacientes como a los médicos ^[43].

A pesar que la FDA haya aprobado dos derivados como el dronabinol y nabilona basándose en estudios randomizados y de amplia escala que promueven sus efectos positivos en el control de la emesis, crisis convulsivas y dolor neuropático crónico; ninguna de estas investigaciones ha evaluado los efectos dañinos a largo plazo ^[44].

CONCLUSIONES

La adicción a la marihuana causa neurodegeneración, alteración del circuito endocannabinoide, sistema dopaminérgico, serotoninérgico y desregulación del circuito mesolímbico cortical (circuito del placer). Las estructuras anatómicas más dañadas por el delta 9 tetrahydrocannabinol (THC), principio adictivo de la marihuana, son la atrofia del hipocampo y de la corteza prefrontal, entre otras.

La marihuana, al igual que el tabaco, las bebidas alcohólicas y todas las drogas duras no contienen principios activos aislados y purificados, sino son el resultado de mezclas de cientos de productos químicos con efectos diferentes, muchas veces opuestos, y habitualmente dañinos; de aquí se deriva que para el uso como medicamento de dicha droga se requeriría un proceso farmacológico de alta tecnología, para aislar, purificar, constatar eficacia comparativa, y crear presentaciones adecuadas para su consumo, dosificación y control de efectos, tanto positivos como indeseables.

Los productos finales serían tabletas, ampollas o gotas oftalmológicas y no la forma absolutamente antimédica en el que ha sido propuesto su uso, que es la modalidad tradicional de consumo ilegal, sencillamente cultivando y fumando la marihuana tanto en forma de hojas, flores y tallos, así como de resina o aceite, elaborados con iguales procedimientos que los utilizados por los narco productores y narcotraficantes, además de consumidores con iguales rituales y parafernalia del consumo tradicional [24]. Para constituir un medicamento, la marihuana necesitaría la debida consideración de la FDA en cuanto a sus riesgos y beneficios, dosificación y el tiempo de uso.

De acuerdo a la información pública de la FDA, la marihuana no se ha aprobado como una droga segura y eficaz para ninguna indicación. Sin embargo, ha aprobado dos de sus derivados a partir de los cuales se han elaborado fármacos [45]. Estos fármacos no cumplen con todos los criterios expuestos tanto por la Ley de sustancias controladas (CSA) ni la DEA; y por ello su uso indiscriminado y al alcance de la población pone en riesgo a los consumidores de sufrir efectos adversos ya descritos, siendo su beneficio muy por debajo de los estándares adecuados ya que ambos derivados sintéticos solo están indicados para el manejo sintomático con enfermedades crónicas. Por otro lado, estos pacientes podrían convertirse en consumidores activos de marihuana debido a su disponibilidad en farmacias. Debido a los argumentos previamente explicados, la legalización de la marihuana no debería ser aprobada, ya que esto significaría ir en contra de la salud pública.

A pesar de que en países de nuestra región como Uruguay, Chile y Argentina se han aprobado el uso medicinal de marihuana, adolecen de estudios donde se evalué el impacto médico, social y político poslegalización.

Fuente de financiamiento: El autor declara no haber recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses con la publicación de este artículo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- National Institute on Drug Abuse. Marijuana [Internet]. Bethesda: NIDA; 2017 [citado el 3 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/marijuana/marijuana-addictive>
- Volkow ND, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014;371(9):879.
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73.
- Cannabis Farmacología. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. Drogodependencias. Farmacología, patología, psicología, legislación. 3ra edición. Editorial Médica Panamericana, 2009. p. 303-14.
- Hernandez S, Sotelo J. Argumentos para el debate sobre la legalización de la marihuana en México. *Entreciencias*. 2013;1(2):169-76.
- Coomber R. Assessing the real dangers of illicit drugs: risk analysis as the way forward? *Addict Res*. 1999;7(2):85-90.
- Lachenmeier D, Rehm J. Comparative Risk Assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Sci Rep*. 2015;5:8126.
- Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*. 2009;374(9698):1383-91.
- Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006;1(1):10-4.
- Preedy V, editor. Neuropathology of drug addictions and substance misuse. Foundations of understanding, tobacco, alcohol, Cannabinoids and Opioids. Volume 1. San Diego, United States: Academic Press; 2016.
- Battistella G, Fornari E, Annoni JM, Chtioui H, Dao K, Fabritius M, et al. Long-term effects of Cannabis on brain structure. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(9):2041-8.
- Zalesky A, Solowij N, Yücel M, Lubman DI, Takagi M, Harding IH, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 2012;135(Pt 7):2245-55.
- Hadland SE, Knight JR, Harris SK. Medical marijuana: review of the science and implications for developmental-behavioral pediatric practice. *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Feb-Mar;36(2):115-23.
- Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008;1(1):81-98.
- Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(7):515-23.
- Moreira FA, Grieb M, Lutz B. Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(1):133-44.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. 2005;57(6):594-608.
- Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*. 2012;139(1-3):116-28.
- Dumas P, Soaud M, Bouafia S, Gutknecht C, Ecochard R, Dalery J, et al. Cannabis use correlates with schizotypal personality traits in healthy students. *Psychiatry Res*. 2002;109(1):27-35.
- Davis L, Uezato A, Newell JM, Frazier E. 2008. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21(1):14-8.
- Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):807-16.
- Zaman T, Rosenthal RN, Renner JA, Kleber HD, Milin R. Position Statement on Marijuana as Medicine. APA Official Actions. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
- Sanchis-Segura C, Cline BH, Marsicano G, Lutz B, Spanagel R. Reduced sensitivity to reward in CB1 knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176(2):223-32.
- Ferguson DM, Horwood LJ, Beaupre AL. Cannabis and educational achievement. *Addiction*. 2003; 98(12):1681-92
- Lynskey M, Hall W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*. 2000;95(11):1621-30.

26. National Institute on Drug Abuse. La marihuana. ¿Cómo afecta el uso de marihuana el rendimiento en la escuela, el trabajo y la vida social? [Internet]. Bethesda, Maryland: NIDA; 2015 [citado 22 feb 2017]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/cuales-son-los-efectos-de-la-marihuana-en-el-rendimiento-escolar-en-el->
27. 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(9421):1579-88.
28. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, *et al.* Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(4):286-93.
29. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*. 2008;103(6):969-76.
30. Brook JS, Lee JY, Finch SJ, Seltzer N, Brook DW. Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence. *Subst Abus*. 2013;34(3):298-305.
31. Gruber AJ, Pope HG, Hudson JI, Yurgelun-Todd D. Attributes of long-term heavy cannabis users: a case-control study. *Psychol Med*. 2003;33(8):1415-22.
32. Mead A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. *Epilepsy Behav*. 2017; 70(Pt B):288-91.
33. González M, Ricardo A. Marihuana: beneficios vs grandes riesgos. Reflexiones sobre las tendencias legalizadoras. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2016;6(2):1-17.
34. Broder LE, Lean NL, Hilsenbeck SG. A randomized blinded clinical trial comparing delta – 9 – tetrahydrocannabinol (THC) and hydroxyzine (HZ) as antiemetic's (AE) for cancer chemotherapy (CT). *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1982;23:514.
35. Mc Cabe M, Smith FP, Macdonald JS, Woolley PV, Goldberg D, Schein PS. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest New Drugs* 1988;6(3):243-6.
36. Mack A, Joy J. Marijuana as Medicine? The Science Beyond the Controversy. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
37. Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):501-6.
38. De Jesus E, Rodwick BM, Bowers D, Cohen CJ, Pearce D. Use of dronabinol improves appetite and reverses weight loss in HIV/AIDS infected patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2007;6(2):95-100.
39. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Yousof S, Gronseth G, *et al.* Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(17):1556-63.
40. Hancox RJ, Shin HH, Gray AR, Poulton R, Sears MR. Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 2015;46(1):80-7.
41. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD, *et al.* Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer* 2015;136(4):894-903.
42. Kempker JA, Honig EG, Martin GS. The effects of cannabis exposure on expiratory airflow. A study of adults who participated in the U.S. National Health and Nutrition Examination Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):135-41.
43. O'Connell BK1, Gloss D2, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt B):341-8.
44. Levin FR, Mariani JJ, Pavlicova M, Brooks D, Glass A, Mahony A, *et al.* Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2016;159:53-60.
45. Food and Drug Administration [Internet]. Hampton, Virginia: FDA; c2017 [citado el 14 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>

Ahora puede enviar sus artículos para
Acta Médica Peruana
en nuestro *Open Journal System*:

www.amp.cmp.org.pe

