

Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides

A. ROBERT SEGARRA^a, A. TORRES GIMÉNEZ^b, A. TEJERO POCIELLO^a, C. CAMPO LÓPEZ^c Y J. PÉREZ DE LOS COBOS^a

^aUnidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

^bInstituto Clínico de Neurociencias. Servicio de Psicología Clínica. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.

^cUnidad de Terapia Familiar. Servicio de Psiquiatría. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

RESUMEN. Objetivo. El presente estudio pretende revisar los efectos adversos sobre la salud de los cannabinoides y los efectos subjetivos autoinformados por los consumidores.

Material y métodos. Se realiza una revisión bibliográfica de la literatura publicada sobre este tema.

Resultados. El consumo de cannabis produce taquicardia e hipotensión postural a nivel cardiovascular. En el sistema respiratorio causa broncodilatación y alteraciones histopatológicas. Los cannabinoides, además, alteran el sistema inmunológico y las hormonas sexuales a través del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, y se relacionan con alteraciones frontales en el procesamiento de la información. En cuanto a los efectos informados por los consumidores, los más esperados son relajación y potenciación del humor. Los menos esperados son complicaciones físicas, síntomas psiquiátricos y deterioro sociolaboral.

Conclusiones. El uso de cannabis supone efectos adversos agudos y crónicos sobre la salud física y mental del consumidor. Los efectos esperados informados por los propios consumidores ponen de relieve el papel de las expectativas de estos efectos en los patrones de consumo de cannabinoides.

PALABRAS CLAVE: cannabis, efectos adversos, efectos esperados, balance decisional.

Adverse effects and expected effects of the cannabis consumption in dependent users of tetrahydrocannabinoids

ABSTRACT. Objective. The present study reviews the effects of the cannabinoids on health and the subjective effects reported by the consumers.

Material and method. It is an extensive review of the literature published on this subject.

Results. The cannabis consumption produces several physical effects: on a cardiovascular level it induces tachycardia and postural hypotension; on a respiratory level, it causes bronchodilatation and histopathological changes. It induces changes on the immunological system, on the levels of sexual hormones, through the hypothalamic-hypophyseal-adrenal axis, so as an impairment on the frontal brain information processing. Among the various subjective effects reported by consumers, the most expected ones are relaxation so as positive change in mood. The less expected effects are the physical adverse reactions, psychiatric symptoms, and working functioning impairment.

Conclusions. The cannabis consumption produces adverse acute and chronic effects on the physical and mental health of the consumer. The expected effects reported by the consumers, themselves, makes an important emphasis on the mediating role of cognitive expectancies in the final effects really experiences by these consumers after the use of cannabinoids.

KEY WORDS: cannabis, drug effects, self-assessment, decisional balance.

Correspondencia:

A. ROBERT SEGARRA
Departamento de Psiquiatría. Hospital de Sant Pau
c/ Sant Antoni Maria Claret, 167
08025 Barcelona. España
Correo electrónico: anna-robert@terra.es

Recibido: 28-07-2005

Aceptado para su publicación: 03-04-2006

Introducción

Describir los efectos agudos del consumo de cannabis o de cualquier otra droga psicoactiva supone una simplificación, ya que la experiencia adictiva en cada sujeto individual depende de múltiples factores: la dosis consumida, el modo de administración, la experiencia previa con la sustancia, el consumo concurrente de otras drogas, las expectativas y actitudes acerca de los efectos esperados y el contexto social más amplio¹.

El presente estudio se ha realizado a partir de una búsqueda en la base de datos Pubmed con los términos: «Marijuana Abuse» (MeSH) OR «Cannabis» (MeSH) OR «Marijuana Smoking» (MeSH) AND «drug effects» (*Subheading*). Se obtienen un total de 260 artículos publicados durante el período 1995-2005, y con *abstract* disponible electrónicamente, de entre los cuales se seleccionan alrededor de unos 50 por su contribución a la descripción de los efectos asociados al uso de cannabis. Al margen de estos artículos indexados en Pubmed, se han incluido otros trabajos científicos que han sido considerados de interés sustantivo en el ámbito temático a revisar, con la limitación del posible sesgo que esto supone.

Efectos farmacológicos del tetrahidrocannabinol

Unos 60 de los 400 componentes identificados en la *Cannabis Sativa* son cannabinoides. El más importante en concentración y en efectos psicotrópicos es el Delta9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). Los cannabinoides actúan a nivel de sistema nervioso central (SNC) sobre los receptores endocannabinoides cerebrales CB1, y sobre los receptores CB2 en el sistema inmunológico. Los receptores CB1 abundan en los ganglios basales, en el hipocampo y en el cerebelo², y se relacionan con la regulación de funciones como el dolor, el estado de ánimo, el apetito o la memoria³. Los cannabinoides influyen sobre numerosos sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores: acetilcolina, dopamina, GABA, histamina, serotonina, noradrenalina, péptidos opioides y prostaglandinas.

La farmacocinética del THC depende de la vía de administración, siendo la inhalada la que causa mayores concentraciones plasmáticas a los 15-30 minutos de la administración. La vía oral de administración es más lenta, alcanzando el pico máximo plasmático a las 2-3 horas. El THC es absorbido rápidamente por el organismo y pasa al torrente sanguíneo, y llega al

SNC atravesando la barrera hematoencefálica. Dado su carácter hidrófobo se acumula en los tejidos grasos, desde donde se libera lentamente. Esto prolonga su vida media en sangre, y enlentece la entrada al cerebro. La tolerancia a los efectos agudos se desarrolla a partir de unos cuantos días o semanas. El Δ^9 -THC se elimina básicamente en forma de metabolitos en heces (68%) u orina (12%). La mayor parte de la metabolización ocurre en el hígado, aunque puede producirse también en otros órganos, como el pulmón o los intestinos⁴.

Efectos adversos del consumo de cannabis

No todos los efectos producidos por el cannabis son deseados por sus consumidores^{5,6}. Algunas personas, especialmente aquellas que se inician en el consumo, informan reacciones psicológicas desagradables como ansiedad, ataques de pánico, miedo, o humor depresivo tras el consumo⁷⁻⁹. En consumidores habituales estas reacciones aparecen raramente, y sólo se suelen informar tras la ingestión oral. Menos habituales son los síntomas como delirios y alucinaciones, que se relacionan con dosis muy elevadas o factores de vulnerabilidad individual (tabla 1).

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares provocados por los tetrahidrocannabinoides están mediatizados por el sistema nervioso autónomo. Hallazgos recientes demuestran la existencia de un sistema receptor cannabinoide en humanos que desempeña un papel en la regulación de la respuesta cardiovascular.

El efecto más inmediato del uso de cannabis por cualquier vía de administración es el incremento de la tasa cardíaca en un 20-50% sobre la tasa base. Este incremento aparece a los pocos minutos del consumo persistiendo más de 3 horas, y es dosis-dependiente^{10,11}. Además puede producir fibrilación atrial en pacientes predispuestos^{12,13}.

Los incrementos moderados en la presión sanguínea que se han descrito tras el consumo agudo de tetrahidrocannabinoides están en relación con la situación postural: se incrementa la presión arterial mientras la persona está sentada, pero disminuye cuando la persona está de pie. Además, los cambios rápidos posturales van acompañados de hipotensión ortostática, relacionada con una disminución de la resistencia vascular, y que se acompaña, en consumidores iniciales, de sensación de mareo.

Tabla 1. Efectos adversos agudos y crónicos del consumo de cannabinoides sobre la salud

Sistemas	Efectos agudos	Efectos crónicos
Cardiovascular	Taquicardia Hipotensión ortostática	Angeítis obliterante Fibrilación atrial
Respiratorio	Broncodilatación Obstrucción leve vías aéreas	Cambios histológicos Bronquitis, asma, laringitis
Endocrino	Disminuye secreción adrenalina y noradrenalina	Alteración eje hipotálamo-hipófiso-adrenal
Inmunológico	Incremento deseo sexual	Inhibe liberación hormonas sexuales Altera macrófagos Inhibe producción IL1 e interferón γ Anergia células K
Cerebro	Enlentecimiento psicomotor Retardo en la cognición	Hiperfrontalidad EEG α y θ Menor actividad cerebelosa

IL: interleucina; EEG: electroencefalograma.

El riesgo de infarto de miocardio la primera hora tras el consumo de cannabis tiene una probabilidad de ocurrencia 4,8 veces mayor entre los sujetos consumidores que entre los no consumidores¹⁴. Además hay descritos ataques isquémicos cerebrales transitorios inmediatamente posteriores al consumo agudo de cannabinoides en consumidores^{15,16}.

A nivel neurofisiológico, se ha descrito un incremento en la producción de noradrenalina¹⁷ que podría ser el mecanismo causal de los cambios en el sistema cardiovascular. Se considera que todavía es demasiado pronto para hablar de los mecanismos cerebrales responsables de los cambios observados tras el consumo agudo o crónico de tetrahidrocannabinoides¹⁸.

Efectos respiratorios

Se ha descrito un efecto broncodilatador tras el consumo agudo de cannabis. En casos de consumos crónicos de tetrahidrocannabinoides se han descrito: alteraciones en la función pulmonar, como obstrucciones moderadas de la salida de aire sin evidencia de deterioro de la difusión¹⁹; aumento de la prevalencia de bronquitis aguda y crónica; hallazgos endoscópicos de daño de las vías aéreas (eritema, edema y aumento de secreciones)²⁰, que correlacionan con alteraciones histopatológicas en biopsias de bronquios^{21,22}; un crecimiento irregular del epitelio bronquial asociado con una expresión alterada de las proteínas que intervienen en la patogénesis del carcinoma de bronquios; además de anomalías ultraestructurales en los macrófagos alveolares²³.

Efectos inmunológicos

La expresión del receptor cannabinoide está alterada en los leucocitos sanguíneos de consumidores cró-

nicos. Hay modelos experimentales que apoyan el papel del Δ^9 -THC suprimiendo la función de las células T y de la inmunidad mediada por células.

Se ha observado un decremento en las defensas antitumorales en consumidores crónicos de cannabis, así como mayores tasas de cáncer del tracto respiratorio en sujetos jóvenes²⁴.

Estudios recientes formulan la hipótesis de que los cannabinoides endógenos, a través de los macrófagos, pueden estar relacionados con el fracaso general inmunológico de las personas seropositivas²⁵.

Efectos endocrinos

Se conoce como efecto agudo del THC la disminución de la adrenalina y noradrenalina en la médula adrenal que desaparece con la administración repetida de cannabinoides²⁶.

Los cannabinoides alteran el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) así como las hormonas responsables del sistema reproductor y la maduración sexual. El efecto sobre las hormonas sexuales se manifiesta con efectos inhibitorios sobre el deseo y la excitación sexual, y con disminución de la fertilidad²⁷.

Efectos cognitivos

Durante la intoxicación aguda cannábica se han demostrado diversas alteraciones cognitivas, como alteración de la memoria de trabajo, disminución atencional²⁸ y de la fluencia verbal, y aumento de la latencia de respuesta, pero estos efectos tienden a desaparecer por completo cuando pasa el efecto de la sustancia. Se produce una alteración bilateral del flujo sanguíneo cerebral durante el consumo agudo de cannabis, principalmente en polos frontales, ínsula y giro cingular²⁹,

que se manifiesta por un enlentecimiento psicomotor y un retardo en la cognición. Estos efectos se han estudiado en relación con los accidentes de tráfico, y experimentalmente³⁰ se ha observado que conducir tras la administración de THC a dosis de 300 µg/kg o superiores equivale a conducir bajo los efectos de una tasa de alcohol en sangre superior a 0,05 g/dl.

Se ha obtenido un incremento de la actividad alpha en las áreas frontales y frontocentrales en consumidores de más de 15 años de cannabinoides³¹. La menor actividad cerebelosa en las puntuaciones base obtenidas en un grupo de consumidores crónicos de THC³² se ha argumentado desde la mayor densidad de receptores cannabinoides en el cerebelo³³. Se han descrito alteraciones en la capacidad de aprender y evocar información novedosa en usuarios crónicos de cannabis^{34,35}, y alteraciones en el procesamiento de la información visual³⁶ y auditiva³⁷. La Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁸ considera que el consumo crónico altera la organización e integración de la información compleja.

Efectos psiquiátricos

El efecto de la intoxicación aguda de cannabis y su relación con la psicosis tóxica se ha cuestionado por algunos autores³⁹. Por otro lado, un 15% de los consumidores de cannabis ha experimentado síntomas psicóticos tras su uso según Thomas⁴⁰. Estas diferencias se han argumentado desde distintas definiciones de la psicosis aguda tóxica.

En cuanto a la posible precipitación de cuadros esquizofrénicos por el consumo de cannabinoides, un estudio de seguimiento de 3 años⁴¹ constata que el consumo precede a los síntomas psicóticos, y sigue un patrón dosis-dependiente.

Los estudios que relacionan el consumo de cannabis con otras patologías psiquiátricas —cuadros de ansiedad, depresión—, por su propia naturaleza, no pueden probar definitivamente que: el uso de cannabis cause problemas de salud mental, los trastornos psiquiátricos provoquen el consumo de cannabis, o las dos cosas sean independientes y se relacionen con factores externos⁶.

Efectos esperados del consumo de cannabis

El mayor motivo para el uso recreacional del cannabis es la experiencia subjetiva de «high», una alteración del estado de conciencia que se caracteriza por

cambios emocionales, alteraciones perceptivas, intensificación de experiencias sensoriales y focalización del pensamiento en el aquí y ahora. En un contexto de consumo social el uso del cannabis se suele acompañar de risa contagiosa, incremento del habla y aumento de la sociabilidad.

Desde el modelo de la «elección racional» de la conducta adictiva⁴², los beneficios de la adicción deben superar los costes de ésta para que la persona opte por continuar con el consumo.

Expectativas de los efectos subjetivos

Las expectativas desempeñan un papel clave en el refuerzo conductual. Operan de un modo automático y no consciente influyendo en el consumo, son estables, y se mantienen aunque el individuo disponga de información contradictoria⁴³. Se adquieren mediante la experiencia directa y con el aprendizaje vicario, actuando las características personales del individuo como mediadoras.

La asociación entre expectativas de los efectos esperados del cannabis con patrones de uso ha sido demostrada en distintas poblaciones⁴⁴⁻⁴⁷. Los jóvenes que consumen informan menos expectativas de efectos negativos y más expectativas de efectos positivos, mientras que los no consumidores informan más expectativas negativas⁴⁸. Un 56% de los adolescentes consumidores tienen una opinión global positiva sobre el uso de cannabis, mientras que un 66% de los no consumidores tienen una opinión negativa⁴⁹. La percepción de los beneficios del consumo a corto y largo plazo desplazando cualquier consecuencia negativa es consistente con la «elección racional»⁵⁰, aunque también puede reflejar el esfuerzo del individuo por minimizar al máximo la disonancia cognitiva que le causaría anticipar consecuencias negativas y continuar consumiendo.

Efectos autoinformados del consumo

Un 49% de los consumidores informan como principal efecto esperado del consumo de cannabis motivos sociales, y este porcentaje se mantiene al seguimiento en un 51%. El segundo efecto más esperado es la relajación: en el 34% en la línea base, y en el 43% de los sujetos al seguimiento^{51,52}. Estudios no tan recientes sin datos de seguimiento mencionan la relajación como el principal efecto esperado por los consumidores, con porcentajes situados entre el 25,9% y el 46,1% del total

Tabla 2. Porcentaje de los efectos subjetivos informados por los consumidores de cannabis en estudios con preguntas abiertas y cerradas

	Con preguntas abiertas*	Con preguntas cerradas/cuestionarios**
Efectos positivos:		
Relajación	46,1-25,9%	90,7%
Incremento del humor (felicidad/risas)	28,8-4,9%	82 %
Alteración sensorial	36,1-1,6%	69,2%
Lentificación del paso del tiempo	23%	96,3%
Efectos negativos:		
Paranoia	6-15%	51,4%
Ansiedad	2-15%	40,4%
Alucinaciones	2-14%	19,8%
Depresión	1-10%	27,4%

Fuente: *Goode E⁵³, Berke J, et al⁵⁴, Atha M, et al⁵⁵.

**Green B, et al⁵⁷.

de sujetos evaluados⁵³⁻⁵⁵. Según Chabrol⁵⁰ es el aumento del estado de ánimo (47%) el efecto más frecuentemente informado, seguido de la relajación (40%) (tabla 2).

Los efectos negativos de riesgo, como complicaciones respiratorias o desvanecimientos, son informados por un 35% de los consumidores. Además las personas que consumen habitualmente consideran que el cannabis causa dependencia (60%), tolerancia (68%), y síntomas de abstinencia (76%). El deterioro en las actividades escolares, sociales y familiares informado por los consumidores es superior al que informan los no consumidores, pero esta diferencia no resulta significativa⁵⁰.

Un hallazgo común en los estudios sobre los efectos subjetivos de los cannabinoides es la polaridad de algunos de éstos, siendo positivos para algunos consumidores y negativos para otros, o siendo incluso positivos o negativos para un mismo sujeto en ocasiones distintas^{52,56}.

Medida de los efectos esperados del consumo de cannabinoides

La variabilidad en los porcentajes obtenidos cuando los propios consumidores informan de los efectos esperados del consumo de cannabinoides se ha relacionado también con la metodología empleada⁵⁷. Las escalas que habitualmente se han utilizado en estudios de laboratorio (escalas analógico-visuales, y la escala ARCI) han mostrado índices de validez variables. Además se observan diferencias muy marcadas en los resultados obtenidos mediante preguntas abiertas o bien con cuestionarios y preguntas cerradas.

El *Marijuana Effect Expectancy Questionnaire* (MEEQ) es una medida autoinformada de las expecta-

tivas positivas y negativas asociadas al consumo de cannabis⁴⁸. Consta de 6 factores: tres factores miden efectos positivos (relajación, facilitación social/sexual, y potenciación cognitiva y perceptiva), dos miden efectos negativos (deterioro cognitivo-conductual y efectos globales negativos), y el factor de *craving* tiene un valor neutro. Este cuestionario ha sido validado en distintas poblaciones^{44,45} desde su desarrollo inicial en 1991.

En contraste con los estudios sobre efectos secundarios o no deseados del consumo de cannabis, que cuentan con un mayor rigor metodológico y control experimental, en los estudios sobre los efectos esperados del cannabis resulta difícil distinguir entre aquellos consumidores que realizan un consumo de abuso y los que presentan un trastorno por dependencia del cannabis. El escaso control sobre el patrón de uso del cannabis a la hora de reportar los efectos esperados, y la falta de instrumentos validados en diferentes poblaciones para evaluar estos efectos, podrían resultar limitaciones de estos estudios a tener en cuenta para futuras investigaciones.

Conclusiones

El consumo agudo y crónico de cannabis produce efectos físicos perjudiciales para la salud. En el sistema cardiovascular causa taquicardia dosis-dependiente, hipotensión ortostática y aumenta el riesgo de sufrir infarto de miocardio en sujetos jóvenes. En el aparato respiratorio produce broncodilatación, alteraciones histopatológicas, irritación de las vías aéreas y mayor prevalencia de bronquitis. A nivel inmunológico se ha observado disminución de las defensas antitu-

morales, alteración de los macrófagos e inhibición de la inmunidad celular. Los cannabinoides alteran las hormonas sexuales y el eje HHA. A nivel cognitivo, las alteraciones provocadas por el consumo agudo tienden a remitir, y el consumo continuado se ha relacionado con alteraciones en el procesamiento de la información compleja que dificultarían los procesos de aprendizaje. Se sigue considerando la relación entre el consumo de cannabis y la patología psiquiátrica, en especial la aparición de esquizofrenia.

En cuanto a los efectos informados por los consumidores de cannabinoides, los más esperados son la relajación y la alteración del estado de ánimo descrita en términos de felicidad o aumento de la risa. Los efectos negativos esperados del consumo implican daños sobre la salud física o mental (paranoia, ansiedad, alucinaciones, etc.). Los datos obtenidos sobre los efectos subjetivos sugieren el papel crucial de las expectativas de los efectos de la sustancia, y las relacionan con los patrones de consumo.

Bibliografía

- Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. En: Gilman AG, Goodman LS, Murad F, editores. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (7th ed). New York: Macmillan; 1985.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47 Supl 1:345-58.
- Piomelli D. The endogenous cannabinoid system and the treatment of marijuana dependence. *Neuropharmacology*. 2004;47 Supl 1:359-67.
- Ramos JA, Fernández J. Cannabinoides: propiedades y aspectos metabólicos. *Adicciones*. 2000;12:41-58.
- Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998; 352:1611-6.
- Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:849-63.
- Smith DE. Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs*. 1968;2:37-47.
- Weil A. Adverse reactions to marijuana. *N Engl J Med*. 1990; 282:997-1000.
- Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psychiatry*. 1993;163:141-9.
- Huber GL, Griffith DL, Langsjoen PM. The effects of marijuana on the respiratory and cardiovascular systems. En: Chesher G, Consroe P, Musty R, editores. *Marijuana: An International Research Report. National Campaign Against Drug Abuse Monograph. Number 7*. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1988.
- Jones RT. Cardiovascular effects of cannabinoids. En: Harvey DJ, Paton W, Nahas GG, editores. *Marijuana '84: Proceedings of the Oxford Symposium on Cannabis*. Oxford: IRL Press; 1984.
- Lehavi A, Shay M, Gilony C, Even L. Marijuana smoking and paroxysmal atrial fibrillation. *Harefuah*. 2005;144:2-3, 72.
- Kosior DA, Filipiak KJ, Stolarz P, Opolski G. Paroxysmal atrial fibrillation in young female patient following marijuana intoxication-a case report of possible association. *Med Sci Monitor*. 2000;6:386-9.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001;193:2805-9.
- Mouzak A, Agathos P, Kerezoudi E, Mantas A, Vourdeli-Yiannakoura E. Transient ischemic attack in heavy cannabis smokers-how «safe» is it? *Eur Neurol*. 2000;44:42-4.
- Moussouttas M. Cannabis use and cerebrovascular disease. *Neurologist*. 2004;10:47-53.
- Hardman HF, Hosko MJ. An overview of the cardiovascular-autonomic actions of cannabis. En: Braude M, Szara S, editores. *Pharmacology of Marijuana*. Vol 1. New York: Raven Press; 1976.
- Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:64S-70S.
- Taylor DR, Fergusson DM, Milne BJ, Horwood LJ, Moffitt TE, Sears MR, et al. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure in young adults. *Addiction*. 2002;97:1055-61.
- Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Care Med*. 1998;157:928-37.
- Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax*. 2000;55:340-2.
- Marselos M, Karamanakos P. Mutagenicity, developmental toxicity and carcinogenicity of cannabis. *Addict Biol*. 1999;4:5-12.
- Taylor DR, Hall W. Respiratory health effects of cannabis: position statement of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Intern Med J*. 2003;33:310-3.
- Tashkin DP. Is frequent marijuana smoking harmful to health? *West J Med*. 1993;158:635-7.
- Gurwitz D, Kloog Y. Do endogenous cannabinoids contribute to HIV-mediated immune failure? *Mol Med Today*. 1998;4:196-200.
- Rodríguez de Fonseca F, Fernández-Ruiz JJ, Murphy L, Eldridge JC, Steger RW, Bartke A. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol exposure on adrenal medullary function: evidence of an acute effect and development of tolerance in chronic treatments. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40:593-8.
- Quiroga M. Cannabis: efectos nocivos sobre la salud física. *Adicciones*. 2000;12:118-34.
- Ilan AB, Smith ME, Gevins A. Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176:214-22.

29. O'Leary DS, Block RI, Koeppe JA, Flaum M, Schultz SK, Andreasen NC, et al. Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:802-16.
30. Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. 2004;73:109-19.
31. Struve FA, Patrick G, Straumanis JJ, Fitz-Gerald MJ, Manno J. Possible EEG sequelae of very long duration marijuana use: pilot findings from topographic quantitative EEG analyses of subjects with 15 to 24 years of cumulative daily exposure to THC. *Clin Electroencephalogr*. 1998;29:31-6.
32. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, et al. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res*. 1996;67:29-38.
33. Herkenham M. Cannabinoid receptor localization in brain: relationship to motor and reward systems. *Ann NY Acad Sci*. 1992; 654:19-32.
34. Grant I, González R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9:679-89.
35. Heishman SJ, Arasteh K, Stitzer ML. Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory and performance. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;58:93-101.
36. Semple DM, Ramsden F, McIntosh AM. Reduced binocular depth inversion in regular cannabis users. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 75:789-93.
37. Kempel P, Lampe K, Parnefjord R, Hennig J, Kunert HJ. Auditory-evoked potentials and selective attention: different ways of information processing in cannabis users and control. *Neuropsychobiology*. 2003;48:95-101.
38. Division of mental health and prevention of substance abuse. World Health Organization. Cannabis: a health perspective and research agenda. Geneva: WHO/MSA/PSA/97.4; 1997.
39. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Austr N Z J Psychiatry*. 2000;34:26-34.
40. Thomas H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. 1996;42:201-7.
41. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:319-27.
42. Becker GS, Murphy KM. A Theory of Rational Addiction. Working Paper 41. Chicago: Univ. Chicago, Center Study Econ. and State; 1986.
43. Hull JG, Bond CF Jr. Social and behavioral consequences of alcohol consumption and expectancy: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 1986;99: 347-60.
44. Aarons GA, Brown SA, Stice E, Coe MT. Psychometric evaluation of the marijuana stimulant effect expectancy questionnaires for adolescents. *Addict Behav*. 2001;26:219-36.
45. Galen LW, Henderson MJ. Validation of cocaine and marijuana effect expectancies in a treatment setting. *Addict Behav*. 1999;24: 719-24.
46. Brown SA. Drug effect expectancies and addictive behavior change. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1993;1:55-67.
47. Camí J, Guerra D, Ugena B, Segura J. Effect of subject expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish cigarettes. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40:115-9.
48. Schafer J, Brown SA. Marijuana and cocaine effect expectancies and drug use patterns. *J Consult Clin Psychol*. 1991;59:558-65.
49. Hathaway AD. Cannabis effects and dependency concerns in long-term frequent users: a missing piece of the Public Health puzzle. *Addict Res Theory*. 2003;11:441-53.
50. Chabrol H, Roura C, Kallmeyer A. Perceptions of cannabis effects: a qualitative study among adolescents. *Encephale*. 2004;30: 259-65.
51. Green B, Kavanagh DJ, Young R. Reasons for cannabis use in men with and without psychosis. *Drug Alcohol Rev*. 2004;23: 445-53.
52. Block RI, Erwin WJ, Farinpour R, Braverman K. Sedative, stimulant, and other subjective effects of marijuana: relationships to smoking techniques. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;59:405-12.
53. Goode E. The marijuana smokers. New York: Basic Books; 1970.
54. Berke J, Hernton C. The cannabis experience: an interpretative study of the effects of marijuana and hashish. London: Peter Owen; 1974.
55. Atha M, Blanchard S, Ganley B. Written evidence for the House of Lords Science and Technology Committee: Subcommittee I: Cannabis. Wigan: Independent Drug Monitoring Unit; 1998.
56. Miller LL, Cocchetto DM, Pérez Reyes M. Relationships between several pharmacokinetic parameters and psychometric indices of subjective effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25:633-7.
57. Green B, Kavanagh DJ, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev*. 2003;22:453-60.