

Bases para el debate sobre la legalización-regulación de la marihuana.

Julio Battistoni

“Cuando en 1967 comencé a estudiar la marihuana, no tenía ninguna duda de que se trataba de una droga altamente perjudicial que lamentablemente estaba siendo utilizada de forma creciente por jóvenes insensatos que no querían escuchar o no podían comprender la advertencia sobre los peligros que entrañaba... al ir examinando la bibliografía científica, médica y profana, mis puntos de vista comenzaron a cambiar. Llegué así a comprender que, como a tantas personas en este país, me habían lavado el cerebro”. Así comienza el prólogo del libro *Marihuana*¹, escrito por el profesor en psiquiatría Lester Grinspoon (Fac de Medicina, Universidad de Harvard). Mi proceso de acercamiento al estudio del consumo de la marihuana fue bastante similar. Comenzó cuando el compañero diputado Sebastián Sabini me pidió que examinara la información científica acerca del cannabis, pues está trabajando en el proyecto de ley. El pedido venía porque las muletillas tipo “la ciencia dice” obstruyen permanentemente el debate con afirmaciones sin referenciar. Lamento si estas líneas parecen presumidas, pero no quiero caer en el mismo error: habrá una lista abundante de referencias, seleccionadas, menos de las que manejé.

Para estudiar el tema me fijé algunos criterios básicos: analizar información de revistas arbitradas y especialmente en las de mayor impacto en el área². Lidiando con el tema llegué también, como Grinspoon, a la bibliografía profana (uso críticamente Internet). También me contacté con Perico Montero, compañero médico que desde 1982 trabaja en Barcelona únicamente en el tratamiento de la drogadicción. Perico convive con adictos, ya hace 30 años en una comunidad terapéutica, considero que su opinión vale mucho. Su compromiso coincidió con los años más difíciles del consumo de drogas en España, a fines de los 80 soportó una epidemia de heroína añadida a los efectos devastadores de la infección por VIH. Le pedí asesoramiento en el tema, la carta que me envió fue publicada en *Mate Amargo digital*³, su opinión me animó, en este artículo recurro a alguno de sus comentarios.

Gran parte de lo que hoy en día se denominan drogas de abuso fueron consumidas por los nativos en las regiones donde las plantas son originarias, ya sea el opio en China, la cocaína en Sudamérica o cannabis en la zona mediterránea de África y Medio Oriente. La nicotina, que produce la muerte de medio millón de norteamericanos al año⁴, fue también consumida por los originarios de América del Norte. Son muchos los artículos que mencionan “la marihuana es la droga más consumida mundialmente”^{5,6,7} entre 119 y 224 millones de consumidores en el mundo (aprox.2,5% de la población).

Uso medicinal

Hay mucha información del uso medicinal de la marihuana ^{8,9,10}. Especialmente se emplea en el tratamiento del dolor, prevención del vómito, como estimulante del apetito, en el glaucoma. En la referencia 8 se señala: *“los datos acumulados sugieren una variedad de aplicaciones, particularmente para la mitigación del dolor, antiemesis y estimulante del apetito”*¹¹. *En pacientes, que sufren simultáneamente de dolor severo, náusea y pérdida de apetito, como los afectados por SIDA o están bajo tratamiento quimioterápico las drogas cannabinoides pueden ofrecer una mitigación de amplio espectro no encontrada en ninguna otra mediación”.*

Perico, en su carta, escribe: “Aunque no resido en el Uruguay ni consumo porros, los indico a enfermos de SIDA y antiguos consumidores supervivientes de la epidemia de heroína...”.

Efectos adversos mencionados en la literatura científica.

Se menciona la disminución de las defensas del organismo, sin embargo no hay datos concluyentes que sustenten que la marihuana deteriore la función inmune¹². Un estudio prospectivo en población infectada por VIH, demostró que no había una asociación definida entre el consumo de marihuana y la progresión del SIDA¹³. Esto último es contundente ya que el problema de la infección con VIH es justamente la inmunosupresión, debería hallarse una aceleración de la degradación del individuo si a la vez una droga operara de la misma forma¹⁴.

Otra consecuencia peligrosa mencionada frecuentemente es la afectación del pulmón tanto en su función como en el cáncer¹⁵. En un artículo de revisión de *The Lancet* de 2009¹⁶, en su resumen se concluye:

“Los efectos adversos más probables incluyen síndrome de dependencia, aumento del riesgo de sufrir choques con vehículos, deterioro de la función respiratoria, enfermedades cardiovasculares y efectos por el uso regular en adolescentes en pleno desarrollo sicosocial y en la enfermedad mental.” En 2011 el artículo de Marcus Lee et al. establece que no se encuentra un vínculo consistente entre obstrucción pulmonar y consumo de cannabis¹⁷. El artículo de mayo de 2012 aparecido en el Journal of the American Medical Association (JAMA)¹⁸ llega a la misma conclusión. Es un estudio longitudinal por 20 años en que se compara, por espirometría, la función pulmonar de fumadores de marihuana y de tabaco en una cohorte de aprox. 5000 voluntarios, que implicó 19.700 determinaciones espirométricas. El artículo fue discutido y respondido en el siguiente número de la revista¹⁹. Los principios activos (cannabinoides) de la marihuana son broncodilatadores, esto explicaría porqué la función pulmonar no se afectaría siguiendo el patrón del tabaco, incluso en fumadores algo severos. En los muy severos el comportamiento es impreciso. Para el tabaco se observa todo lo contrario, a través de los 20 años aparece una fuerte disminución lineal de la función pulmonar. La conclusión a la que arriban literalmente expresa: *“El consumo ocasional y de baja acumulación de marihuana no está asociado a efectos adversos en la función pulmonar”*.

Parecería razonable que el humo de marihuana debería ser tan cancerígeno como el tabaco; sobre esto no hay información concluyente, especialmente porque los hábitos de fumar marihuana y tabaco no son análogos²⁰. A pesar de que el alquitrán del tabaco y de la marihuana contienen productos similares, entre ellos los cancerígenos, el principio activo de la marihuana el delta 9 tetrahidro cannabinol (THC), según estudios de laboratorio, parecería tener propiedades antitumorales como pro tumorales (última cita). En otro artículo²¹ se concluye -dado que es posible una asociación entre cáncer de pulmón y fumar marihuana en base a los hallazgos moleculares, celulares e histopatológicos- que los médicos deben advertir a los pacientes respecto al potencial riesgo hasta que se hayan realizado otros estudios que permitan conclusiones más definitivas. En este estudio se mencionan otros (es una revisión sistemática); uno de gran impacto²², con algunos problemas metodológicos descritos por los propios autores, en éste se analiza una cohorte de 64.855 individuos, llegando a la conclusión de que no hay asociación entre el hábito de fumar marihuana y el cáncer de pulmón. Sí podría haber asociación con otros cánceres. Otros estudios²³ han postulado la posibilidad de una acción retardadora del crecimiento tumoral por el principio activo del cannabis (THC). En la misma línea, una revisión sobre el tema aparecida en Nature de 2003²⁴, afirma que: *“los cannabinoides —los componentes activos de Cannabis sativa y sus derivados— poseen una acción paliativa en pacientes con cáncer previniendo náuseas, vómitos y dolor, además de estimular el apetito. Asimismo, estos compuestos han demostrado inhibir el crecimiento de células tumorales en cultivo y en modelos animales por modulación de señalización relevante entre células. Los cannabinoides son usualmente muy bien tolerados, y no producen los efectos tóxicos generalizados de la quimioterapia convencional.”*

El Diputado Gerardo Amarilla en un artículo²⁵ señala que el cannabis es diecisiete veces más cancerígeno que el tabaco; sorprende la afirmación no sólo por no estar documentada sino además por el número de veces que sería más cancerígena; en las citas anteriores queda bastante claro que no es concluyente la asociación, que a lo sumo sería tanto como el tabaco e incluso podría tener efectos inhibidores del crecimiento del tumor.

Se podrá encontrar en el trabajo de Khalsa²⁶ una revisión sobre las consecuencias físicas del consumo de marihuana, entre ellas las cardiopatías -aunque la marihuana no parecería causar serios efectos en la población joven, en los adultos se debe manipular con cuidado-, los efectos endócrinos -si bien la droga interacciona con el sistema endócrino, no existe estudio epidemiológico que demuestre que la marihuana perjudique la maduración sexual y reproductiva en humanos.

Varios son los artículos que tratan salud mental y consumo de marihuana con particular énfasis sobre los desórdenes sicóticos^{27,28}, se encuentra una asociación entre esquizofrenia y consumo en sujetos con predisposición²⁹, especialmente con las nuevas variedades de cannabis de alto contenido en THC³⁰. También que en los consumidores pesados existiría cierto riesgo de depresión³¹. Está aclarado a nivel molecular que el sistema de receptores para endocannabinoides en el organismo está involucrado en el estado de ánimo del individuo, estos receptores unen productos activos de la marihuana y estarían

relacionados con la depresión³² y alteraciones cognitivas³³, sin embargo en la clínica la asociación no parece clara. De importancia es el artículo de Monshouwer et al.³⁴, una encuesta en población estudiantil más joven (12-16 años) en una gran muestra (más de 5.000) con el objetivo de investigar el vínculo entre consumo de cannabis y salud mental. Se realizó en Holanda, por lo que ciertos sesgos de encuestas similares realizadas en otros países respecto a los prejuicios del uso de la droga, se ven reducidos. No encuentran asociación significativa, especialmente con la depresión, no existe tal vínculo si se toman en consideración otros factores que aportan mucho “ruido” al análisis, como el consumo de alcohol o tabaco. El hecho de que la inmensa mayoría de los consumidores de cannabis no desarrollan ningún tipo de alteración en su salud mental, refuerza la hipótesis de que algunos individuos son genéticamente sensibles al consumo problemático de drogas.

Secuelas psicológicas y sociales

En el caso del trastorno de ansiedad social (o fobia social), el 39,6% de las personas con fobia social presentan abuso de sustancias. Este abuso o dependencia de sustancias, especialmente alcohol, disminuye los niveles de ansiedad de las personas gracias a la desinhibición que se obtiene. En un intento de aliviar sus síntomas, descubren y utilizan, una y otra vez, el efecto desinhibidor del alcohol, ansiolíticos y otras drogas. Además, estudios realizados revelaron un promedio de 32% de fobia social en poblaciones de alcohólicos, un porcentaje casi tres veces mayor que en la población general. En el caso de la marihuana, el artículo de 2012³⁵ llega a varias conclusiones: la fobia está más ligada al consumo pesado, no al moderado y que la mayoría de los pacientes con fobia consumidores de marihuana, tuvieron síntomas de la fobia antes del consumo de cannabis (82% de la población en estudio).

Sobre las secuelas psicológicas y sociales, el artículo de MacLeod et al. (2004) publicado en *The Lancet*³⁶, resume dieciséis trabajos que los autores consideran de la más alta calidad de los últimos años: *“La evidencia disponible, no apoya firmemente una relación causal importante entre el consumo de cannabis entre los jóvenes y el daño psicosocial, pero no podemos excluir la posibilidad de que tal relación existe. La falta de pruebas sólidas de relaciones causales impide la atribución a las drogas ilícitas de los perjuicios a la salud pública. En vista de la magnitud del consumo de drogas ilícitas, se necesitan más pruebas”. .. “Los problemas psicosociales pueden ser mucho más una causa que una consecuencia del consumo de cannabis...”*. Apuntan además, que el abuso de drogas puede ser un marcador de otras complicaciones (como una relación familiar problemática).

Puerta de entrada a otras drogas

Respecto al argumento que el consumo de marihuana es “la puerta de entrada” para el consumo de otras drogas; Lynskey et al.³⁷ concluyen que el encadenamiento del consumo con otras drogas a partir de marihuana, no puede explicarse sólo por la predisposición genética o factores ambientales que lo induzcan, también hay otras motivaciones; en particular, como el uso de cannabis rompe la percepción de las barreras contra el consumo de drogas ilegales, proveería un acceso a drogas más duras. Lo cual debería entenderse además, como un elemento de juicio para su legalización. Este trabajo originó una serie de al menos cuatro respuestas en los números posteriores de la revista³⁸, que cuestionan la investigación por ser muy sesgada, especialmente porque casi la mitad de la población en estudio presentaba dependencia al alcohol.

Un editorial categórico de The Lancet

Se podría seguir desmenuzando documentos a favor y en contra del uso de la marihuana – si bien a medida que crece la información científica es notoria la aceptación como droga blanda. Para detener esta falta de contundencia, resulta muy instructivo el editorial de *The Lancet* de noviembre de 1995³⁹, comienza: *“Fumar marihuana, aún por mucho tiempo, no es perjudicial para la salud.”*; y termina: *“Tarde o temprano los políticos tendrán que dejar de correr asustados y aceptar la evidencia: el cannabis per se no es un peligro para la sociedad, pero sí puede serlo si se maneja clandestinamente”*. Asombrosa la terminante afirmación por aparecer en el editorial de una de las revistas de más alto impacto del área médica. Por supuesto en números posteriores de la revista hubo respuestas a tal editorial⁴⁰. De las respuestas, la más interesante es la de Hans Ossebaard (Addiction Research Institute, Utrecht University)⁴¹, la cual aclara algunos puntos en relación a la experiencia de su país (mencionada en el editorial). Desde 1976 la política de salud pública holandesa estableció que el consumo de drogas era

imposible de combatir por represión, por lo tanto debieron tomar otras medidas para remediar los efectos más peligrosos de la situación. La elaboración de la política de drogas llevó a una clasificación de éstas en duras y blandas (entre las que se clasifica a la marihuana). Se consideraba que estas últimas “no tenían un riesgo inaceptable para la salud pública”.

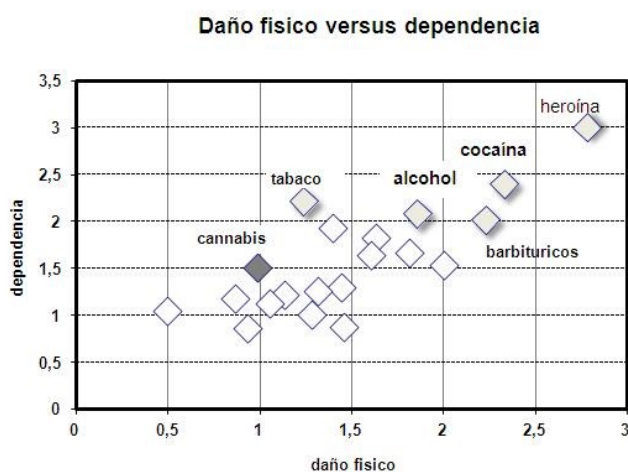
Ossebaard señala que -si bien para él algún parámetro sobre el que se basa esa clasificación es opinable- desde punto de vista de la política de salud pública esta clasificación demostró ser de gran valor luego de 20 años de legalización *de facto* (no *de jure*) de la marihuana. A posteriori de adoptar esta política, el consumo creció levemente y luego se estancó; siendo en ese momento (1996) menor que en EEUU y no muy diferente al de Noruega y Dinamarca. Un porcentaje de la gente joven que se unió al consumo rápidamente lo dejó, 15%; un porcentaje de aproximadamente al 3% debió ser atendido como consecuencia de intoxicación autodiagnosticada por consumo de marihuana, la mayoría de los casos en consumo simultáneo de otras drogas. Se demostró que la sobredosis de cannabis ocurre raramente. El porcentaje de los consumidores que se asocian conjuntamente a otras drogas es muy bajo, por debajo del 1,5%. “*El consumo de cannabis en Holanda demostró no ser una amenaza para la Salud Pública*”. Mientras esto se aplicaba, en EEUU el homicidio por habitante era ocho veces superior al de Holanda y el consumo de drogas seguía creciendo.

La adicción

El consumo problemático de cannabis debe enmarcarse en el tema general de la adicción a las drogas, al juego, al consumo, etc. Hemos hecho referencia a sujetos “susceptibles”, esto significa que parte de la población ligada al consumo problemático no puede desvincularse de la droga o actividad adictiva, siéndole más difícil que a la población en general. Esto está vinculado a una propensión genética e influencias ambientales, especialmente familiares. El artículo de Camí et al. en el *New England of Medicine* de 2003⁴², es un excelente trabajo acerca de los avances de la neurobiología en los mecanismos bioquímicos de la drogadicción, se presenta en un recuadro la definición de los términos usados en la adicción a las drogas, sólo por esto sería recomendable el artículo ya que frecuentemente éstos se usan confusamente. El artículo de Kendler et al. de julio de 2012⁴³ tiene como objetivo determinar cómo los factores genéticos y ambientales contribuyen al riesgo de la adicción. Este estudio incluye 18.115 niños adoptados, 78.079 padres biológicos y 51.208 padres adoptivos. Llegan a la conclusión que la adicción a las drogas es un síndrome complejo, fuertemente influenciado por un conjunto diverso de factores genéticos de riesgo. Sobre la adicción, los factores ambientales adversos son más patogénicos en individuos con altos niveles de riesgo genético.

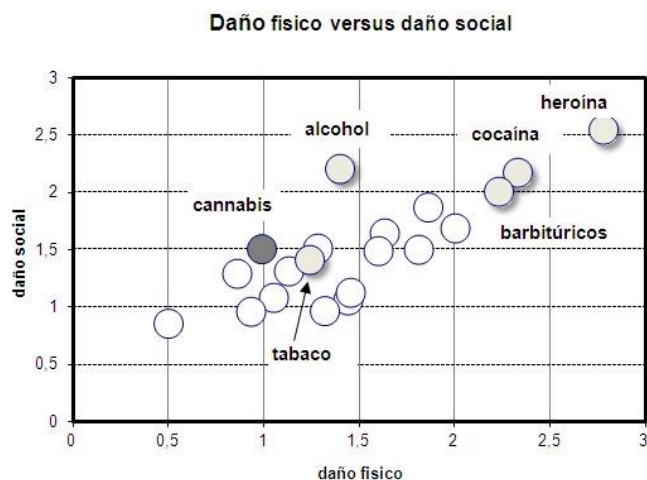
Un artículo síntesis

Mencionaré por último un artículo de suma relevancia⁴⁴, tiene por objetivo establecer una escala racional para determinar el potencial daño de las drogas que permita comparar objetivamente una con otra. Es



una encuesta realizada a expertos en la materia. Los autores consideran que hay tres daños asociados al abuso de drogas: a) el daño físico, b) la propensión de la droga a causar dependencia y c) el efecto del uso de drogas en familiares, comunidad y sociedad (daño social). Se estableció para cada uno de los “daños” una descripción y un puntaje a asignar por el experto. Primero procedió un grupo de veintinueve psiquiatras (registrados en el Royal College of Psychiatrists como especialistas en adicciones) y un segundo grupo más amplio en cuanto a la especialidad en áreas vinculadas a la adicción: química, farmacología, ciencia

forense, psiquiatría, epidemiología, etc. Se realizó un primer control metodológico entre las valoraciones medias de ambos grupos, encontrándose que el procedimiento era robusto.



Gráficos elaborados a partir de *The Lancet* 2007; 369 (marzo):1047-1053

Grafiqué los resultados de la encuesta a los especialistas en cuanto a la calificación de los daños.

Como se puede apreciar cannabis es una droga que los expertos consideran que causa menos daño físico que el alcohol o el tabaco y por supuesto mucho menos que la heroína o la cocaína. Asimismo se registra una dependencia bastante menor que las drogas antes mencionadas. El tabaco respecto a cannabis, aparece con una puntuación levemente menor en cuanto al daño social.

Como resumen de la experiencia de 30 años de Perico: “*Quienes trabajamos en estos asuntos desde los años 80, sólo “tres productos” se han constituido en estrellas de Mortalidad: El Tabaco, el Alcohol Etilico y la Heroína. Del tabaco y en especial del cigarrillo rubio “Virginia” con filtro lo sabemos todo o casi todo. Sólo con el Bogart de “Casablanca” y los westerns mas el final de John Wayne, se dice mucho sobre el tabaco pero nada del whisky que se carga a otro resto de las estrellas de Hollywood junto con los “hipnosedantes” de Marilyn, Elvis y una lista que no se ha detenido hasta nuestros días. Lo curioso que entre todas esas víctimas famosas de “las drogas” no aparece la marihuana ni casi se menciona a la cocaína, las cuales – en apariencia o en el sentimiento de la ciudadanía uruguaya – resultan ser las mas catastróficas para la convivencia”.*

Para terminar: ¿Por qué estamos metidos en este lío? ¿Por qué son ilegales las drogas ilegales?

El prohibicionismo, generado en otros países especialmente en EEUU por otros intereses y no necesariamente la salud pública, es otro capítulo importante en el tema drogas y en especial la marihuana, que esperamos desarrollar en un futuro. Recomiendo el artículo de la serie “profana” según Grinspoon, donde se relata cómo se lavó el cerebro a la gente: ¿Why is marijuana illegal? (¿Porqué es ilegal la marihuana?). <http://www.drugwarrant.com/articles/why-is-marijuana-illegal/>

Notas y referencias bibliográficas

¹Grinspoon, L.; Bakalar, J. B.: *Marihuana: La Medicina Prohibida*. Paidós1997; Barcelona.

²El impacto de una revista no es una abstracción, se mide. El índice de impacto se deduce de las veces que otras publicaciones científicas reseñan artículos de la revista en consideración en un tiempo determinado.

³www.mateamargo.org.uy

⁴Russo, S.J.; Mc Clung, C.A.: *The biology of drug addiction*. *En Neuroscience in Medicine* (Chap. 32) P.M. Conn (ed.) 2008; Humana Press, Totowa, NJ.

⁵Legget, T.T: *A review of the World cannabis situation*. *Bulletin on Narcotics* 2006; 58(1-2):1-155

⁶UNDOC. *Oficina de las Naciones Unidas Contra las Drogas y el Delito*. Informe Mundial Sobre las Drogas 2012.

⁷Benyamina, A; Blecha, L: *Les effets du cannabis sur la santé*. *Ann Médico-Psychologiques* 2009; 167: 514-517.

⁸ *Marijuana and Medicine. Assessing the science base*. Joy, J.E.; Watson, S.; Benson J.A.(eds.) 1999; National Academy Press, Washington. http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=6376

⁹ Clark, P.A.: *The ethics of medical marijuana: government restrictions vs. medical necessity*. *Journal of Public Health Policy* 2000; 21(1):40-60

¹⁰Hoffman, D.E.; Weber, E.: *Medical marijuana and the law*. *The New England Journal of Medicine* 2010; 362(16):1453-1457.

¹¹Fride, E.; Bregman, T.; Kirkham, T.C.: *Endocannabinoids and food intake: Newborn suckling and appetite regulation in adulthood*. *Experimental Biology and Medicine* 2005; 230:225-234.

¹² Hollister, L.E.: *Marijuana and immunity* *Journal of Psychoactive Drugs* 1992; 24:159-164.

- ¹³ Kaslow, R.A.; Blackwelder, W.C.; Ostrow, D.G.: No evidence for a role of alcohol or other psychoactive drugs in accelerating immunodeficiency in HIV-1-positive individuals. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA* 1989; 261(23):3424-3429.
- ¹⁴ Pacifici, R.; Zuccaro, P.; Pichini, S.; et al.: Modulation of the immune system in cannabis users. *JAMA* 2003; 289(15):1929-1931.
- ¹⁵ Tashkin, D.P.; Roth, M.: Effects of marijuana on the lung and immune defenses. *En Forensic Science and Medicine: Marijuana and the cannabinoides* (chap. 11). 2007 Humana Press, Totowa.
- ¹⁶ Hall, W.; Degenhardt, L.: Adverse effects of non- medical cannabis use. *Lancet* 2009; 374:1383-1391.
- ¹⁷ Lee, M and Hancox, R.J.: Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.* 2011; 5(4):537-547
- ¹⁸ Pletcher, M.J.; Vittinghoff, E.; Kahlan, R.; Richman, J.; Safford, M.; Sidney, S.; Lin, F.; Kertesz, S.: Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *Journal of the American Medical Association* 2012 (jan); 307(2):173-181.
- ¹⁹ Patel, R.; Khazeni, N.: Long term marijuana use and pulmonary function (letter) *JAMA* 2012(may); 307(17):1796-1797. Incluye la respuesta de los doctores Pletcher y Kertesz.
- ²⁰ Hashibe, M.; Ford, D.; Zhang, Z.: Marijuana smoking and head and neck cancer. *Journal of Clinical Pharmacology* 1990; 42(suppl. 11): 103S-107S.
- ²¹ Mehera, R.; Brent, A.M; Crothers, K.; Tetrault, J. Fiellin, D.A.: The association between marijuana smoking and lung cancer. *Arch. Intern Med.* 2006; 166:1359-1367.
- ²² Sidney, S.; Quesenberry, C.P.; Friedman, G.D.; Tekawa I.S.: Marijuana use and cancer incidence (California United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8:722-728.
- ²³ Bifulco, M. and Di Marzo V.: Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: A call for further research. *Nature Medicine* 2002; 8(6):547-550.
- ²⁴ Guzmán, M.: Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews - Cancer* 2003; 3:745-755
- ²⁵ Amarilla, G.: Una amiga peligrosa. *Código V* 2012: 4-5
- ²⁶ Khalsa, J.H.: Medical and health consequences of marijuana. *En Forensic Science and Medicine: Marijuana and the cannabinoides* (chap. 5). 2007 Humana Press, Totowa.
- ²⁷ Moore, T.; Zammit, S.; Lingford-Hughes, A.; Barnes, T.; Burke, P.; Lewis, G.: Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet* 2007; 370:319-328.
- ²⁸ Arseneault, L; Cannon, M., Witton, J.; Murray, R.: Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *The British Journal of Psychiatry* 2004; 184:110-117
- ²⁹ Se entiende como predisposición genética.
- ³⁰ Di Forti, M.; Morgan, C.; Dazzan, P. et al.: High-potency cannabis and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 2009; 195:488-491.
- ³¹ Degenhardt, L.; Hall, W.; Linskey, M.; Coffey, C.; Patton, G.: The association between cannabis use and depression: a review of the evidence. *En Marijuana and Madness: Psychiatry and Neurobiology.* (cap. 4) Castle and Murray (eds.) 2004 Cambridge University Press, New York.
- ³² Hill, M. and Gorzalka, B.B.: Impairments in endocannabinoid signaling and depressive illness. *JAMA* 2009; 301(11):1165-1166.
- ³³ Pope, H.: Cannabis, cognition and residual confounding. *JAMA* 2002; 287(9):1172-1173
- ³⁴ Monshouwer, K.; Van Dorsselaer, S.; Verdurmen, J.; Bogt, T.T.; De Graaf, R.; Vollebergh, W.: Cannabis use and mental health in secondary school children: Findings from Dutch survey. *British Journal of Psychiatry* 2006; 188:148-153.
- ³⁵ Buckner, Julia D.; Heimberg, R.G. Schneier, F.R.; Liu S-M; Wang, S.: The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence* 2012; 124:128-134.
- ³⁶ Macleod, J.; Oakes, R.; Capello, A.; Crome, I; Egger, M.; Hickman, M.; Oppenkowski, T.: Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug abuse by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet.* 2004 May 15;363(9421):1579-1588.
- ³⁷ Linskey, M.T.; Heath, A.C. et al.: Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin control. *JAMA* 2003; 289(4):427-433.
- ³⁸ Schier, J.; Nelson, L.: Early exposure to marijuana and risk of later drug use. *Letters. The Lancet* 2003; 290(3):329-331.
- ³⁹ Deglamorising Cannabis (editorial) *The Lancet* 1995; 346(nov.):1241(1 pág.)
- ⁴⁰ Decriminalisation of cannabis (cartas) *The Lancet* 1995; 346(dic.):1708(1 pág.)
- ⁴¹ Netherlands' cannabis policy (cartas) *The Lancet* 1996; 347(march):767-768.
- ⁴² Camí J.; Ferré, M.: Drug Addiction. *The England Journal of Medicine* 2003; 349(10):975-986.
- ⁴³ Kendler, K.; Sundquist, K.; Ohlsson, H. et al.: Genetic and familial environmental influences on the risk for drug abuse. *Archives of General Psychiatry* 2012; 69(7):690-697.

⁴⁴ Nutt, D.; King L.A.; Saulsbury W.; Blakemore C.: Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007; 369: 1047–1053.