

Sergio Fernández-Artamendi¹
José R. Fernández-Hermida¹
Roberto Secades-Villa¹
Paz García-Portilla²

Cannabis y Salud Mental

¹Grupo de Conductas Adictivas de la Universidad de Oviedo

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental

El Cannabis es actualmente la droga ilegal más consumida tanto en Europa como en Estados Unidos. Sus criterios de dependencia están definidos por los principales manuales diagnósticos (DSM-IV y CIE-10) y aunque no ocurre así con el síndrome de abstinencia, éste presenta ciertos síntomas significativos que la investigación comienza a concretar. Si bien no todos los consumidores de esta droga presentan problemas de salud mental, las revisiones de los últimos años apuntan a un mayor riesgo de diversos trastornos mentales entre los usuarios de cannabis. Riesgos que están asociados a la menor edad de inicio del consumo, la mayor frecuencia del mismo o a ciertas predisposiciones personales. La investigación no sólo ha desvelado alteraciones que van del espectro psicótico al afectivo, sino también deterioros cognitivos o su relación con la conducta antisocial, el consumo de otras drogas ilegales o con otros riesgos para la salud. Aunque los factores contaminantes y las dificultades de una evaluación precisa del grado e historia de consumo son un gran obstáculo para los avances en este campo, las investigaciones realizadas en los últimos años han proporcionado resultados concluyentes sobre los posibles riesgos del uso de esta droga. El presente artículo revisa los principales hallazgos científicos y conclusiones sobre la asociación entre el uso de cannabis y la salud mental.

Palabras clave:

Cannabis, salud mental, psicosis, trastornos afectivos.

Actas Esp Psiquiatr 2011;39(3):180-90

Cannabis and Mental Health

Cannabis is currently the most widely consumed illegal drug in both Europe and the United States. Cannabis dependence criteria are defined by the principal diagnostic manuals (DSM-IV and ICD-10), but not

cannabis withdrawal syndrome, although cannabis withdrawal produces certain significant symptoms that are beginning to be typified by research. While not all cannabis users present mental health problems, recent reviews point to a greater risk of various mental disorders in cannabis users. The risks are associated with younger age at first use, greater frequency of use or certain personal predispositions. Research has revealed not only alterations in both the psychotic and affective spectra, but also cognitive deterioration and associations between cannabis use and antisocial behavior, use of other illegal drugs and other health risks. Although contaminating factors and the difficulty of accurately assessing the extent and history of cannabis use represent considerable obstacles to progress in this research field, studies carried out in recent years have contributed conclusive findings on the potential risks of cannabis use. The present article reviews the main scientific findings and conclusions with respect to the association between cannabis use and mental health.

Key words:

Cannabis, mental health, psychosis, affective disorders.

INTRODUCCIÓN

Según datos del National Institute on Drug Abuse¹, al menos 94 millones de norteamericanos (el 40% de los mayores de 12 años) y 70 millones de personas en la UE (o el 22% de la población adulta) han consumido cannabis alguna vez en la vida². En España, más de 8,6 millones de personas (un 28,6% de la población entre 15 y 64 años) ha consumido marihuana o sus derivados en alguna ocasión³. A pesar de que su ratio de dependencia condicional es menor que el de drogas como el alcohol (15%) o el tabaco (32%), en torno a un 9% de los que lo consumen se vuelven dependientes⁴. El debate sobre su estatus legal permanece vivo debido a la heterogeneidad de normativas y legislaciones alrededor del mundo, que van desde el posible consumo legal (Holanda) hasta penas de cárcel, cadenas perpetuas o penas de muerte

Correspondencia:

Sergio Fernández Artamendi
Facultad de Psicología, Universidad de Oviedo.
Plaza Feijóo s/n. 33003. Oviedo
Correo electrónico: uo165333@uniovi.es

por tráfico en países como Indonesia, los Emiratos Árabes o Arabia Saudí. Esta variedad legislativa responde a una compleja deriva histórica producto de movimientos culturales, científicos y políticos que se debaten entre los beneficios y daños del uso regular. En las últimas décadas la investigación se afana en comprender la relación del consumo con la salud mental.

El cannabis ha sido objeto de miedos y alabanzas de forma dispar a lo largo de los siglos en función de la cultura y la política predominantes. La Inquisición, institución que desarrolló su actividad en una cultura europea más afín al alcohol, se opuso en los siglos XII y XIII a una droga asociada a rituales brujeriles y religiones orientales. Además de las iniciativas religiosas, fueron las pretensiones comerciales las que llevaron a Napoleón a prohibir el cáñamo a comienzos de un siglo XIX que en la recién fundada nación americana era testigo de un cultivo habitual de diversas especies de esta planta⁵. Si las culturas orientales del Indostán recurrían al cannabis como fuente de felicidad (*vijohia*) y vida (*ananda*), los budas al *bangha* como instrumento de meditación, y Babilonia y Egipto al cáñamo como medicina o medio de placer, la cultura mundial actual se manifiesta en una postura relativamente homogeneizada que se ha dado en llamar "Guerra contra las Drogas". Esta situación actual afecta al cannabis y es resultado de una perspectiva prohibicionista construida a lo largo del siglo XX que contrasta con la de un siglo XIX más tolerante con esta droga. Valga como ejemplo que la comisión británica "*Indian Hemp Drugs*" de 1894 no consideraba tan perjudicial para la salud mental su uso moderado como para tomar medidas restrictivas en sus colonias de la India. En esta época no sólo se recurrió a esta droga como musa en el arte, sino que se incluyó como componente fundamental en la farmacopea occidental. La imprecisión de sus efectos y la variabilidad de concentraciones de los principios activos facilitaron que fuera sustituida por productos sintéticos con mejores resultados en el tratamiento.

Resulta relevante la conclusión de la *Hemp Drugs Commission*, coincidente con lo que ya en 2737 a.C. apuntaba el padre de la medicina china *Shen Nung*, recogido en el *Pen Tsao Ching* (siglo I d.C.), quien asociaba el consumo habitual a los problemas de salud mental. Este personaje legendario advertía que "[el cáñamo] tomado en exceso hace ver monstruos, y si se usa durante mucho tiempo puede comunicar con los espíritus y aligerar el cuerpo"⁵. Casi cinco milenios después, dicha Comisión previene que un uso excesivo sí parece estimular la inestabilidad mental, y en caso de disposición hereditaria o de debilidad puede inducir demencia.

Existen múltiples juicios de valor sobre si la prohibición actual responde a la creación de soluciones más eficaces por parte de la industria farmacéutica, a corrientes prohibicionistas o moralistas, o a descubrimientos científicos. Tras la I Guerra Mundial Estados Unidos lideró los primeros pasos del prohibicionismo, que defendió en las Convenciones de

Ginebra de 1931 y 1936 y posteriormente con el *Marihuana Tax Act* de 1937, siguiendo los intentos de la frustrada Ley Seca. Esta postura limitó el uso médico y la investigación científica con el cannabis, y derivó en unos años de ausencia de avances científicos en el estudio de esta sustancia. Mientras que informes como el de LaGuardia de 1944 no optaban por posicionarse en el prohibicionismo, esta postura se instaurará paulatinamente como patrón internacional de las actitudes hacia las drogas, llevando a la ilegalización del cannabis incluso en países con un uso tradicional. La marihuana despertará con la revolución psicodélica de los 60, incrementándose el consumo sobre todo entre la juventud (NIDA,⁶), pero a pesar de las recomendaciones de la *National Commission on Marihuana and Drug Abuse* de 1972 que apuntaban a que los daños no son lo suficientemente graves como para justificar una ley criminal, el gobierno de Nixon la implementa. Como consecuencia, la herencia de una "rebelión abortada", en palabras de Escohotado⁵, es una situación aún más prohibicionista.

En contraste, los años 60 proporcionan la base científica de la investigación posterior en el campo del cannabis. En 1964 Gaoni & Mechoulam aislan el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC), principal principio activo de la marihuana, abriendo la posibilidad de analizar sus características y efectos en profundidad. Un descubrimiento que se complementa con los de Devane et al.⁷ y Gerard et al.⁸, quienes identifican y clonan (respectivamente) la diana de dicha sustancia, el receptor CB1 del Sistema Endocannabinóide, y los de Munro et al. de 1993⁹, que caracterizan el segundo receptor CB2. El primero se encuentra principalmente en los terminales de las células nerviosas, en el sistema reproductivo y en algunos sistemas glandulares, mientras que el receptor CB2 se encuentra en órganos linfoides (principalmente linfocitos B) y en otras células como las de la microglía¹⁰. El mejor conocimiento del Sistema Endocannabinóide¹¹ se suma a estos descubrimientos proporcionando las bases para un mejor entendimiento de los efectos del cannabis, y ofrece por primera vez la posibilidad de comenzar a estudiar de forma precisa los efectos psicoactivos y los posibles perjuicios y beneficios farmacológicos. Este artículo revisa en profundidad las conclusiones sobre los riesgos para la salud mental del consumo de cannabis junto a otros riesgos de carácter cognitivo y psicosocial, comenzando por ciertos aspectos clave para comprender el funcionamiento del cannabis como droga de abuso.

FACTORES DE RIESGO PARA EL CONSUMO Y LOS TRASTORNOS DERIVADOS

A pesar de la alta prevalencia del consumo de cannabis en Europa¹² y Estados Unidos⁸, especialmente entre los más jóvenes, no todos presentan problemas¹³. A continuación se revisan algunos factores de riesgo conocidos para el consu-

mo de carácter abusivo o problemático, que identifican a la población más susceptible de sufrir consecuencias negativas para la salud mental.

Además de las actitudes abiertas hacia las drogas, la presión social y algunos factores personales, el consumo de cannabis a edades tempranas y de alta frecuencia se asocia con un mayor riesgo de problemas, más graves cuando se suma al uso de tabaco o a problemas previos de salud mental^{14, 15}. Asimismo, las dificultades escolares, entornos de bajo nivel socioeconómico o una atmósfera familiar negativa caracterizan los entornos de riesgo¹⁶.

Analizando a los usuarios de cannabis en subgrupos con perfiles y patrones diferentes se encuentran también consecuencias diferentes. Los consumidores más tempranos (11-12 años) se caracterizan por una peor resistencia a la presión de grupo y peores puntuaciones en factores escolares, autoestima y relaciones familiares así como más arrestos frente a los no consumidores de cannabis. Los que inician el consumo más tarde (14-15 años) presentan un nivel intermedio al de ambos grupos en estas variables¹⁷. Esto apunta a una asociación entre el consumo temprano y el nivel de funcionamiento psicológico, siendo la edad de inicio un buen predictor de trastornos posteriores y un factor mediador para el daño psicológico. En efecto, para la salud mental un consumo más temprano puede adelantar de 3 a 7 años la aparición del primer episodio psicótico, al igual que ocurre con la mayor frecuencia de uso¹⁸.

Tanto el consumo experimental como regular de carácter temprano, la mayor frecuencia de consumo, la mayor duración del periodo de uso, los trastornos mentales y el menor nivel de recursos psicosociales resultan ser factores de riesgo para un consumo problemático¹⁵. Los motivos que llevan al individuo a consumir también influyen sobre las consecuencias, de forma que aquellos para los que es una estrategia de afrontamiento presentan peor salud mental, más psicopatología, y peor adaptación psicosocial que aquellos que consumen en contextos de socialización por motivos de cohesión o conformidad social, con objetivos de integración¹⁹. Este segundo grupo cuenta además con contextos sociales de apoyo que actúan como factor protector ante diversos riesgos, y no presentan peor ajuste psicológico que el grupo no consumidor.

Ciertas predisposiciones individuales, incluyendo características de personalidad, pueden conducir a relaciones, contextos o situaciones de mayor riesgo para el consumo de drogas, con la mediación de otros factores externos que hacen que esos rasgos deriven en abuso^{20, 21}. El consumo elevado se suele dar en personas con una marcada búsqueda de la novedad, asociada a un escaso control conductual, impulsividad, ira, o búsqueda de sensaciones así como una mayor exposición al riesgo. Según Flory et al.²² los rasgos del consumidor de marihuana, que conjuntamente dan cuenta

de hasta un 10% de la varianza explicativa, se resumen en una baja puntuación en amabilidad, responsabilidad y extraversión en el NEO-PI-R frente a una alta apertura a la experiencia, prevaleciendo los dos últimos incluso tras controlar la comorbilidad²².

DEPENDENCIA Y SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Un aspecto muy debatido tiene que ver con la capacidad del cannabis de producir síntomas de abstinencia. Los principales manuales diagnósticos, el DSM-IV²³ y el CIE-10²⁴ incluyen la dependencia al cannabis como trastorno. Aunque algunos autores dudan de la relevancia de unos síntomas de dependencia relativamente leves²⁵, todos los criterios de dependencia se dan en mayor o menor medida en grandes consumidores a largo plazo²⁶, y en torno a uno de cada diez consumidores de cannabis se vuelve finalmente dependiente^{4, 27}. Es habitual que sujetos consumidores con intentos reiterados de reducción o abandono del consumo acudan voluntariamente a tratamiento, manifestando problemas psicosociales, psiquiátricos y signos de dependencia^{28, 29}, una demanda al alza en Europa en los últimos años³⁰.

Los manuales diagnósticos reconocen la dependencia pero no el síndrome de abstinencia al cannabis, por no tener una significación clínica clara²³ o unos síntomas bien definidos²⁴. Recientemente sin embargo, Budney et al. encuentran un síndrome de abstinencia que se da en consumidores de cantidades importantes tras largos periodos de consumo y en la mayoría de los adultos que acuden a tratamiento por abuso o dependencia²⁶. Dicho síndrome produce irritabilidad, nerviosismo, ánimo depresivo, inquietud, dificultades para dormir e ira³¹, que dificultan el abandono de la sustancia. Los síntomas aparecen tras unos dos días sin consumo y se prolonga durante 7-14 días³², con unos síntomas primariamente emocionales y conductuales frente a los clásicos médicos o físicos de otras drogas como los opioides^{31, 32}.

TRASTORNOS MENTALES DERIVADOS DEL CONSUMO

En el área de la salud mental, la investigación reciente ha analizado la relación del cannabis con los trastornos psicóticos y su curso, constituyendo el aspecto que más interés ha atraído, y ha intentado controlar los diversos factores contaminantes que median la relación del consumo con los trastornos afectivos. Además, se han analizado los efectos del cannabis sobre el deterioro cognitivo o la conducta antisocial, clásicamente asociados al colectivo de consumidores. También se ha investigado en torno al conocido como "síndrome amotivacional", aunque ha recibido menos atenciones y conclusiones.

Trastornos Psicóticos

La investigación de los últimos años en el campo del cannabis y los trastornos mentales ha evolucionado hasta concluir que el consumo de cannabis y los trastornos psicóticos están de alguna manera relacionados, aunque no de forma causal^{27, 33-35}. Desde que *The Lancet* publicara en 1995³⁶ una editorial descartando que el consumo de cannabis fuera, incluso a largo plazo, dañino para la salud, la creciente investigación ha evolucionado en una dirección muy divergente. Aunque no se ha encontrado un claro carácter causal, hay acuerdo en torno a la recomendación de advertir de los efectos negativos del consumo sobre la salud mental, apoyada por la propia *The Lancet*³⁷.

Sobre el sentido de la relación entre consumo de cannabis y trastornos psicóticos se han ofrecido desde la investigación varias hipótesis, que plantean que:

- El consumo de cannabis se inicia para confrontar y aliviar la sintomatología psicótica ("hipótesis de la automedicación").
- El consumo de cannabis se produce junto con otras drogas ilegales que conjuntamente son responsables de los problemas de salud mental.
- El consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia comparten factores etiológicos.
- El consumo de cannabis es un factor de riesgo que acelera y agrava la esquizofrenia en personas vulnerables y afecta a su curso.
- El consumo de cannabis contribuye de forma única al riesgo de padecer un trastorno psicótico, sea éste específico o no.

Desde la primera hipótesis se entiende que el consumo de cannabis aparece como mecanismo de automedicación para reducir la sintomatología negativa de la esquizofrenia incluso en pacientes prodrómicos. En los últimos años ha ido perdiendo apoyos y ha sido generalmente rechazada^{27, 38-40} debido a que tras controlar los síntomas psicóticos subclínicos previos al consumo de cannabis, el riesgo de padecer esquizofrenia sigue siendo mayor tras su uso, indicando que éste no es secundario a una psicosis preexistente⁴¹. Tampoco depende de otros tipos de psicopatología⁴² ni del consumo de otras drogas ilegales. El cannabis parece tener un efecto sobre el curso de los trastornos psicóticos en el individuo⁴³ y tras controlar múltiples factores contaminantes conocidos sigue incrementando de forma significativa las probabilidades de padecer sintomatología psicótica^{35, 44}. El papel de los factores contaminantes sí permite descartar en ocasiones el riesgo de presentar trastornos afectivos como consecuencia del cannabis, como se discutirá más adelante.

La hipótesis de que el consumo de cannabis y la esquizofrenia comparten factores etiológicos comunes está aún

abierto a debate⁴³. Ambos sucesos podrían ser producto de un mismo factor causal, relacionado en último término con las bases neurobiológicas compartidas por ambos fenómenos. Un mecanismo común que podría tener su base en el Sistema Endocannabinoide y su relación con la actividad dopaminérgica^{11, 18, 45}. Esta hipotética etiología común no ha sido estudiada aún lo suficiente, pero podría indicar una predisposición a sufrir ambos fenómenos, con el consecuente solapamiento entre consumo y trastorno mental.

La investigación actual se centra fundamentalmente en las dos hipótesis restantes, que consideran que el consumo de cannabis es un factor de riesgo para el desarrollo de sintomatología psicótica. El consumo de cannabis podría ser un factor de riesgo adicional en el Modelo de Diátesis-Estrés de Nuechterlein y Dawson para la Esquizofrenia⁴⁶ contribuyendo al desarrollo del trastorno en personas vulnerables al mismo^{18, 47}. La alternativa es que el consumo de cannabis pueda ser una causa *per se* de trastornos psicóticos en sujetos que de otra forma no los hubieran padecido. El clásico estudio de Chopra y Smith⁴⁸ encontró que entre individuos que presentaban sintomatología psicótica tras consumir cantidades importantes de cannabis, podían observarse dos grupos en función de la duración de dicha sintomatología, que estaría asociada a su historia clínica. El 34% del grupo sin historia clínica se recuperó en unos días y presentó una recuperación final completa mientras que aquellos con una historia de esquizofrenia o trastornos de personalidad presentaron síntomas durante un periodo de tiempo más prolongado. Este estudio ofrece un esquema para entender las perspectivas actuales en torno al problema.

Los consumidores de cannabis presentan reacciones psicóticas transitorias derivadas de los efectos directos del THC, con alucinaciones, ilusiones, confusión, amnesia, paranoia, hipomanía, o labilidad del estado de ánimo y que pueden presentarse en sujetos sin ninguna historia clínica previa, tras consumir grandes cantidades y remitiendo en unos días⁴⁹. Esta psicosis inducida por el cannabis no es fácilmente distinguible de la sintomatología esquizofrénica⁵⁰, aunque se ha caracterizado por una mayor conducta bizarra, violencia, pánico, más síntomas hipomaniacos y agitación, y menos alucinaciones auditivas, aplanamiento del afecto, incoherencia del habla e histeria⁵¹. A pesar de que hasta un 15% de consumidores de cannabis informan de síntomas psicóticos después del uso⁵² la variedad de síntomas psicopatológicos asociados no indican que el consumo de esta droga produzca una "psicosis cannábica" con entidad nosológica propia^{34, 51, 53}. Leweke et al.⁵¹ proponen más bien el término "psicosis asociada al cannabis" que enfatiza el carácter potencial del rol que el consumo de cannabis juega en la génesis de los estados psicóticos. Arendt et al.⁵⁴ consideran que esta psicosis inducida por el cannabis es una expresión temprana de esquizofrenia en individuos vulnerables más que un diagnóstico diferenciado, y que puede derivar posteriormente en el desarrollo de la enfermedad.

Los trastornos psicóticos presentan una prevalencia entre la población general de unos 5 nuevos casos por cada 10.000 habitantes al año, pero la sintomatología psicótica subclínica leve y transitoria es un fenómeno común entre la población no clínica, donde hasta uno de cada cuatro sujetos responde positivamente a los ítems sobre experiencias psicóticas⁵⁵. La persistencia anormal de esta expresión evolutiva de sintomatología psicótica no clínica puede producirse como consecuencia de la exposición a diversos factores que actúan de forma aditiva, siendo uno de ellos el consumo de cannabis, particularmente de forma temprana^{56, 57}. El consumo prolongaría la persistencia en sujetos que de otra forma no derivarían en casos clínicos según un Modelo Evolutivo Interactivo de la Psicosis. El riesgo de desarrollar psicosis tras el consumo es mayor en sujetos con síntomas prodrómicos (12,5%) que en aquellos que no presentan estos síntomas (3,1%)⁵⁸.

Las revisiones más importantes encuentran mayores probabilidades de padecer sintomatología o trastornos psicóticos en sujetos que han consumido cannabis frente a los no consumidores. En uno de los estudios de seguimiento más completos⁴⁰ el ratio de probabilidad ajustado de desarrollar esquizofrenia en cualquier momento tras el consumo era de 6,7 (IC 95%: 2,1 - 21,7) para aquellos sujetos que habían consumido cannabis en más de 50 ocasiones frente a los no consumidores, reflejándose un efecto dosis-respuesta. En igual sentido concluye Moore³⁵ tras su revisión, apuntando a un 40% más de riesgo de padecer psicosis en sujetos que alguna vez han consumido, con incrementos de entre el 50% y el 200% de las probabilidades para los consumidores más habituales.

El consumo de cannabis es muy habitual entre la población esquizofrénica, lo que refuerza la asociación entre ambos fenómenos pero dificulta la obtención de conclusiones sobre la dirección de la causalidad. En torno a un 43% de los pacientes esquizofrénicos consume cannabis, y aunque la hipótesis de la automedicación no parece dar cuenta de la asociación causal cannabis-psicosis esto no invalida la hipótesis de que los pacientes con esquizofrenia puedan recurrir a esta droga para enfrentar la enfermedad⁴³. El consumo de cannabis altera de forma importante el inicio, curso, fenomenología, resultados y recaídas en la Esquizofrenia^{51, 59} acelerando presumiblemente su desarrollo en sujetos vulnerables⁶⁰ y encontrándose en algunos casos una disminución de la sintomatología negativa^{61, 62}.

A pesar de que las diferencias en la psicopatología de sujetos esquizofrénicos consumidores y no consumidores no son muy importantes⁵⁹, los enfermos con dependencia del cannabis presentan una menor sintomatología negativa que los no dependientes⁶¹. Esto puede ser producto del efecto del cannabis sobre la actividad dopaminérgica, relacionada con la sintomatología esquizofrénica. Otras explicaciones alternativas apuntan a que la menor sintomatología negativa

del sujeto puede constituir un mayor riesgo de exposición al abuso de sustancias⁶³.

A pesar de las evidencias ofrecidas por la investigación, la asociación entre cannabis y trastornos psicóticos no puede definirse como de carácter causal⁶⁴. Sin embargo, el consumo entraña ciertos riesgos, particularmente en población vulnerable, grandes consumidores y ante edades de inicio tempranas, de incrementar la aparición de alteraciones psicóticas latentes. Aunque la mayoría de los consumidores no desarrollen estos problemas psicóticos la población en riesgo puede ser considerable y ciertos autores^{35, 65} y editoriales³⁷ ya se han decidido a advertir de la probable relación entre el uso del cannabis y los trastornos psicóticos.

Trastornos afectivos

Si en los últimos años se ha ido acumulando mucha información en torno a la posible asociación del consumo de cannabis con los trastornos psicóticos, en el ámbito de los trastornos afectivos las investigaciones no han sido tan numerosas ni tan concluyentes. Además del "síndrome amotivacional", las consecuencias en el ámbito afectivo más examinadas hasta ahora incluyen el trastorno afectivo, del humor o bipolar, trastornos afectivos no especificados, depresión, ideación o intentos suicidas, ansiedad, neurosis y manía³⁵.

La complejidad de este objeto de estudio hace que los factores contaminantes tengan una gran influencia sobre la posible relación entre el consumo y los trastornos afectivos. En este apartado se incluyen factores sociodemográficos, otros trastornos mentales, la capacidad intelectual o los rasgos de personalidad, así como el consumo de otras sustancias. Todas estas variables inciden en la prevalencia de los trastornos afectivos dificultando las conclusiones sobre la relación del cannabis con estos trastornos. Los factores contaminantes llegan a explicar entre el 10% y el 100% de la asociación observada^{35, 66}.

Depresión y Síntomas Depresivos

Al igual que ocurre con los trastornos psicóticos, la investigación intenta averiguar cuál es la dirección de la relación entre el consumo de cannabis y la depresión, y si ésta pudiera ser de carácter causal. Según estudios transversales, la historia de depresión parece explicar el consumo, pero los longitudinales, sin el sesgo de una posible reconstrucción retrospectiva, indican que el consumo incrementa o agrava los síntomas depresivos (o.r.: 4) mientras que los individuos con estas alteraciones no tienen más probabilidades de consumir cannabis en el seguimiento⁶⁷. Tras controlar diversos factores contaminantes, las investigaciones indican una leve asociación entre consumo y depresión con un ratio de pro-

babilidad ajustado de 1,4 o ligeramente superior entre los consumidores más frecuentes, consistente con un efecto dosis-respuesta^{35, 68, 69}. Adicionalmente, el riesgo de ideación y de conductas suicidas resulta superior entre los consumidores de cannabis^{35, 70} aunque algunos estudios descartan que esta asociación sea significativa tras eliminar terceras variables⁷¹. Parece haber por tanto una modesta asociación que ha de interpretarse aún con cautela.

Síndrome Amotivacional

Uno de las consecuencias más clásicamente asociadas al consumo de cannabis es el síndrome amotivacional. Sus síntomas agruparían desde el desinterés, la apatía y la indiferencia afectiva a los problemas de concentración, la fatiga y la intolerancia a la frustración. No obstante, y a pesar del fuerte nexo en la mente colectiva entre el estereotipo del consumidor y este síndrome, la OMS⁷² no reconoce la existencia clínica del mismo y tampoco parece haber consenso sobre su carácter como entidad clínica ni como síntoma derivado del consumo. Se ha hipotetizado como un posible síntoma subclínico de anhedonia derivado del consumo de cannabis, un subproducto de la presencia de un trastorno depresivo, consecuencia de las alteraciones propias de la intoxicación cannábica, o bien estar relacionado con factores de personalidad^{67, 73, 74}. La presencia de sintomatología depresiva previa al propio consumo tampoco se descarta como explicación alternativa⁷⁵. Por tanto, no existen aún conclusiones claras acerca de este síndrome, pero parece que en su desarrollo podrían mediar múltiples factores socioculturales, alteraciones psicológicas o incluso factores de personalidad

Otros trastornos mentales

El trastorno bipolar y de pánico, la fobia social, el trastorno de ansiedad generalizado, el obsesivo-compulsivo, los trastornos de personalidad, y los adaptativos también han sido relacionados con el consumo de cannabis con ratios de probabilidad significativos en consumidores de cannabis en busca de tratamiento por dependencia frente a individuos control (ver Tabla 1).

En contraste con la población general, de entre aquellos sujetos en busca de tratamiento por dependencia al cannabis, el 40,7% ha recibido tratamiento psiquiátrico por trastornos no relacionados con el consumo de sustancias, una cifra ocho veces superior. En el estudio de Arendt et al.⁷⁶ los sujetos que habían recibido tratamiento por trastorno psiquiátrico presentaban una mayor probabilidad de reingresar para recibir tratamiento por abuso de cannabis que los que no lo habían recibido (23,4% vs. 20,6%). La edad del primer consumo también era significativamente menor

Tabla 1

Ratios de probabilidad de diversos trastornos psiquiátricos en dependientes de cannabis frente a la población normal, según criterios del CIE-10. Adaptado de Arendt et al.⁷⁶

Grupos diagnósticos	Ratio de Probabilidad
Trastornos Bipolares	4,9
Otros Trastornos Afectivos	7,6
Agorafobia / Trastorno de Pánico	2,4
Fobia Social	10,0
Trastorno de Ansiedad Generalizado	5,0
Trastorno Obsesivo Compulsivo	6,6
Trastorno Adaptativo	8,2
Trastorno de Personalidad	17,3

entre los que habían llegado a recibir tratamiento psiquiátrico para trastornos de ansiedad, psicosis y trastornos de personalidad⁷⁶.

Deterioro Cognitivo

Otra área de interés en relación a las consecuencias del consumo de cannabis tiene que ver con sus efectos sobre el funcionamiento neuropsicológico y el rendimiento cognitivo⁷⁷. Ciertas funciones cognitivas se ven directamente afectadas por el consumo de cannabis^{1, 78}, apareciendo alteraciones en atención⁷⁹, memoria a corto plazo⁸⁰, velocidad de procesamiento⁸¹, estimación del tiempo⁸², funciones ejecutivas⁸³, flexibilidad cognitiva⁸⁴ y en control motor⁸⁵. Aunque algunos déficits pueden persistir incluso meses después de abandonar el consumo, generalmente recuperan sus niveles normales tras un periodo extenso de abstinencia, sugiriendo que son producto de la intoxicación y no un daño permanente y clínicamente significativo⁸⁶. Se puede concluir en este ámbito que los daños importantes desaparecen al abandonar el consumo, y los déficits en aprendizaje y recuerdo de nueva información pueden ser algo más permanentes pero son de limitada relevancia clínica. La principal preocupación respecto a estas alteraciones gira en torno a aquellos consumidores habituales, especialmente los más jóvenes, que presentan un rendimiento cognitivo disminuido consecuencia del consumo regular durante una etapa crucial para el desarrollo mental y académico como es la adolescencia, y cuyas consecuencias personales pueden no ser tan reversibles. Es necesaria no obstante más investigación sobre las posibles alteraciones a largo plazo que se pueden derivar del uso de cannabis, también a nivel neurológico.

OTROS EFECTOS

Cannabis y consumo de otras drogas

Además de los posibles daños derivados del consumo habitual de cannabis analizados hasta ahora, el consumo de esta droga se ha hipotetizado como factor de riesgo para el consumo de otras drogas en un modelo evolutivo^{87, 88}, en lo que se conoce como *Gateway Hypothesis*. El consumo, abuso y dependencia del cannabis resultan ser potentes factores asociados con el consumo de otras drogas y con problemas derivados de este consumo^{66, 89, 90}.

En Occidente el consumo habitual de esta sustancia se asocia con una probabilidad hasta 59 veces mayor de consumir otras drogas ilegales y el consumo más temprano es un predictor de la progresión de dicha secuencia⁹¹. Uno de los planteamientos es que existe un riesgo compartido para el consumo y abuso de las diversas drogas, debido a una tendencia del individuo a experimentar con sustancias o implicarse en conductas de riesgo⁹². Las investigaciones apuntan a que el consumo de cannabis no lleva directamente al consumo de otras drogas ilegales, sino que ciertos factores culturales son cruciales en el orden de los consumos en esta progresión⁹⁰ como la disponibilidad, la percepción de riesgo de las diversas drogas o el contacto con subculturas de la droga que incrementan la disponibilidad y acceso a otras sustancias ilegales.

Cannabis y conducta antisocial

En España³ un 21,7% de las urgencias relacionadas directamente con el consumo de drogas son debidas al cannabis como sustancia principal, y además los consumidores de cannabis suponen un alto porcentaje de los individuos que tienen problemas de delincuencia. Por ello, además de los riesgos directos para la salud, el cannabis resultaba ser la sustancia principal de consumo en los informes de arrestos, violencia, admisiones de urgencias y de tratamiento, y lesiones involuntarias⁹³. Según el NIDA, en EEUU, el 38% de las chicas y el 53% de los chicos jóvenes arrestados dan positivo en marihuana²⁷. Si bien esta asociación puede deberse a que consumo y conducta antisocial compartan factores de riesgo⁹² más que a un rol causal, apunta al consumo de cannabis como un indicador de riesgo en la detección temprana de conductas antisociales y como se ha revisado, del consumo de otras sustancias.

LIMITACIONES

A pesar de la abundante evidencia reciente en torno a la asociación del consumo de cannabis con algunos trastornos mentales, las investigaciones aún enfrentan ciertas dificultades

metodológicas y teóricas. Aun no se tiene suficiente conocimiento de las dinámicas subyacentes a estas asociaciones, aunque los avances en el conocimiento del rol del Sistema Endocannabinoide en el proceso de deterioro de las funciones cognitivas y mentales resulta prometedor⁹⁴. Asimismo, los estudios realizados hasta la fecha, tanto retrospectivos como longitudinales, sufren de ciertas limitaciones metodológicas.

Por el momento no se ha podido determinar que exista una relación causal entre cannabis y trastornos mentales y no todos los consumidores desarrollan consecuencias negativas. Mientras los estudios retrospectivos sufren las limitaciones propias de los sesgos de recuperación de la información, que puede resultar imprecisa, los de carácter longitudinal subsanan esta carencia pero comparten con los anteriores las dificultades ocasionadas por la imprecisión en la medida y evaluación de ciertas variables críticas o en el control de factores contaminantes.

Tras la revisión de las investigaciones acumuladas, no existe un claro consenso respecto a la forma de medición del nivel de consumo de cannabis, variando desde el total de ocasiones de consumo o la media de consumo por periodo de tiempo a distintos grados de uso según diversas escalas elaboradas *ad hoc*. Las comparaciones entre estudios se complican si tenemos en cuenta además las variaciones en concentración de THC y Cannabidiol de la marihuana y sus derivados consumidos en los últimos años, como ocurre en EEUU, donde las muestras incautadas han incrementado su concentración de THC del 3% al 5% en la última década del siglo XX⁹⁵. Estos niveles puede oscilar entre el 2% al 8% de THC de algunas variedades hasta el 20% de las variedades *sin-semilla* de los cultivos caseros hidropónicos o de la *Netherwood*^{90, 96}. Los efectos sobre la salud mental pueden no ser por tanto similares ante grados de consumo equiparables. Algo similar ocurre con la definición y evaluación de los trastornos mentales o síntomas psicológicos y psiquiátricos, al recurrir a diferentes instrumentos y criterios clínicos que hacen difícil la equiparación entre estudios. Estos obstáculos resultan complicados de resolver en el estado actual de la ciencia ya que no es sencillo medir objetivamente el nivel de THC consumido ni controlar adecuadamente ciertos factores individuales a la hora de evaluar sus efectos. Además, los trastornos mentales como la esquizofrenia o la depresión y su sintomatología son altamente complejos como para permitir análisis de causalidad simple.

No obstante, ciertas limitaciones sí pueden ser superadas con la tecnología actual, como el control de la influencia de los factores contaminantes. Los efectos propios de la intoxicación, el consumo de otras drogas o la evaluación de sintomatología prodrómica entre otras, son variables de imprescindible consideración para que los resultados puedan ser concluyentes. Además, debe continuarse con la explora-

ción en busca de otros posibles factores contaminantes no contemplados y su adecuada evaluación. Los posibles errores debidos a los sesgos de recuperación pueden ser corregidos, como ya se ha hecho, mediante el recurso a estudios longitudinales precisos que hagan un seguimiento exhaustivo de los niveles de consumo y de psicopatología.

CONCLUSIONES

En medio del debate político y social en torno a la marihuana y sus usos recreativos y médicos, la ciencia intenta aclarar los riesgos de una droga objeto de opiniones encontradas. Si bien la investigación no ha hallado una relación de causalidad entre consumo y alteraciones a largo plazo sí parece existir un riesgo para la salud mental para aquellos consumidores habituales con cierta vulnerabilidad o predisposición, en quienes el consumo incrementa significativamente los riesgos de presentar trastornos mentales, particularmente psicóticos. A menor edad de inicio y mayor cantidad de droga consumida, mayor es la probabilidad de presentar daños. Por otro lado, los trastornos del espectro afectivo presentan una débil relación con el consumo de cannabis y más susceptible de estar moderada por múltiples variables culturales y contextuales. Este hecho no impide sin embargo que el consumo pueda facilitar o agravar estos trastornos. En cuanto al síndrome amotivacional, hasta el momento no existe un consenso acerca de su existencia como entidad clínica propia e independiente y más bien tiende a caracterizarse como un síntoma subclínico de otros trastornos afectivos. Si a estos riesgos sumamos las alteraciones cognitivas causadas directamente por el consumo regular parece necesario enfatizar la importancia de la prevención e intervención temprana, especialmente en jóvenes, y advertir a los usuarios de los riesgos. Mientras, la ciencia ha de continuar en la dirección de controlar factores contaminantes individuales y contextuales, consensuar formas de control de los niveles de consumo y de evaluación de los trastornos mentales, y profundizar en el funcionamiento del Sistema Endocannabinoide y otras estructuras cerebrales que permitan conocer los mecanismos que en último término están detrás de estos efectos perjudiciales.

BIBLIOGRAFÍA

- NIDA. Marijuana Abuse. Research Report Series (National Institute on Drug Abuse). 2005.
- EMCDDA. Informe Anual 2008: El Problema de la Drogodependencia en Europa. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA); 2008.
- PNSD. Informe 2007 del Observatorio Español sobre Drogas. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- Chen C-Y, O'Brien MS, Anthony JC. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug and Alcohol Dependence* 2005;79(1):11-22.
- Escohotado A, editor. Historia General de las Drogas. Madrid: Espasa Calpe; 1998.
- National Institute on Drug Abuse. Monitoring the Future. Secondary School Students. Maryland: U.S. Department of Health and Human Services; 2009.
- Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Hawlett AC. Determination and characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat Brain. *Molecular Pharmacology* 1988;34:605-13.
- Gerard C, Mollercau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochemical Journal* 1991;279:129-34.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-5.
- de Fonseca FR, del Arco I, Bermúdez Silva FJ, Bilbao A, Cipitelli A, Navarro M. The Endocannabinoid System: Physiology and Pharmacology. *Alcohol & Alcoholism* 2005;40(1):2-14.
- Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol.* 2008 Jun;13(2):264-75.
- Andersson MM, Hibell B, Beck F, Choquet M, Kokkevi A, Fotiou A, et al. Alcohol and Drug Use Among European 17-18 Year Old Students. Data from the ESPAD Project: Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN), The Pompidou Group at the Council of Europe; 2007.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Consumo Problemático de Cannabis en Estudiantes Españoles de 14-18 años: Validación de Escalas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
- Swift W, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Patton GC. Adolescent cannabis users at 24 years: trajectories to regular weekly use and dependence in young adulthood. 2008. p. 1361-70.
- von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Hofler M, Wittchen H-U. What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;68(1):49-64.
- Rumpold G, Klingseis M, Dornauer K, Kopp M, Doering S, Höfer S, et al. Psychotropic Substance Abuse Among Adolescents: A Structural Equation Model on Risk and Protective Factors. *Substance Use & Misuse* 2006;41:1155-69.
- Flory K, Lynam D, Milich R, Leukefeld C, Clayton R. Early adolescent through young adult alcohol and marijuana use trajectories: Early predictors, young adult outcomes, and predictive utility. *Development of Psychopathology* 2004;16(1):193-213.
- Erdozain AM, Muguruza C, Meana JJ, Callado LF. ¿Es realmente el consumo de cannabis un factor de riesgo para la esquizofrenia? *Norte de Salud Mental* 2009;34:23-33.
- Brodbeck J, Matter M, Page J, Moggi F. Motives for cannabis use as a moderator variable of distress among young adults. *Addictive Behaviors* 2007;32:1537-45.
- Bränström R, Sjöström E, Andréasson S. Individual, group and community risk and protective factors for alcohol and drug use among Swedish adolescents. *European Journal of Public Health* 2008;18(1):12-8.
- Nation M, Heflinger CA. Risk Factors for Serious Alcohol and Drug Use: The Role of Psychosocial Variables in Predicting the

- Frequency of Substance Use Among Adolescents. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2006;32(3):415-33.
22. Flory K, Lynam D, Milich R, Leukefeld C, Clayton R. The Relations Among Personality, Symptoms of Alcohol and Marijuana Abuse, and Symptoms of Comorbid Psychopathology: Results From a Community Sample. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2002;10(4):425-34.
 23. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Health Disorders (4th Edition)*. Washington D.C.; 1994.
 24. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades*, 10ª Edición. 1992.
 25. Soellner R. Dependence on Cannabis -An Ever Lasting Issue. *Substance Use & Misuse* 2005;40:857-67.
 26. Budney AJ. Are specific dependence criteria necessary for different substances: how can research on cannabis inform this issue? *Addiction* 2006;101(Suppl. 1):125-33.
 27. Rey JM, Martin A, Krabman P. Is the Party Over? Cannabis and Juvenile Psychiatric Disorder: The Past 10 Years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004;43(10):1194-205.
 28. McRae AL, Budney AJ, Brady KT. Treatment of marijuana dependence: a review of the literature. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2003;24:369-76.
 29. Budney AJ, Moore BA, Rocha HL, Higgins ST. Clinical Trial of Abstinence-Based Vouchers and Cognitive-Behavioral Therapy for Cannabis Dependence. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 2006;74(2):307-16.
 30. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Annual Report 2009. The State of the Drug Problems in Europe*. Lisbon; 2009.
 31. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the Validity and Significance of Cannabis Withdrawal Syndrome. *American Journal of Psychiatry* 2004;161(11):1967-76.
 32. Budney AJ, Moore BA, Vandrey R, Hughes JR. The time course and significance of cannabis withdrawal. *Journal of Abnormal Psychology* 2003;112:393-402.
 33. Witton J, Reed KD. Cannabis and Mental Health. *Current Medical Literature: Psychiatry* 2010;21(2):45-53.
 34. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2000;34:26-34.
 35. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
 36. The Lancet. Deglamorising cannabis. *Lancet* 1995;346(8985):1241.
 37. The Lancet. Rehashing the evidence on psychosis and cannabis. *Lancet [Editorial Material]* 2007 Jul-Aug;370(9584):292.
 38. Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula CN, Stefanis CN, van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004;99:1333-41.
 39. Degenhardt L, Hall W. Is Cannabis Use a Contributory Cause of Psychosis? *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;51(9):556-65.
 40. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199.
 41. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt T. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.
 42. Ferdinand RF, van der Ende J, Bongers I, Selten J-P, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis-psychosis pathway independent of other types of psychopathology. *Schizophrenia Research* 2005;79:289-95.
 43. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* 2004;99:425-30.
 44. Verdoux H, Tournier M. Cannabis use and risk of psychosis: An etiological link? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 2004;13(2):113-9.
 45. Kuepper R, Morrison PD, van Os J, Murray RM, Kenis G, Henquet C. Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophrenia Research* 2010;121(1-3):107-17.
 46. Nuechterlein KH, Dawson ME. A Heuristic Vulnerability/Stress Model of Schizophrenic Episodes. *Schizophrenia Bulletin* 1984 January 1, 1984;10(2):300-12.
 47. Kahn RS, Linszen H, van Os J, Wiersma D, Bruggeman R, Cahn W, et al. Evidence That Familial Liability for Psychosis Is Expressed as Differential Sensitivity to Cannabis: An Analysis of Patient-Sibling and Sibling-Control Pairs. *Archives of General Psychiatry* 2010.
 48. Chopra GS, Smith JW. Psychotic Reactions Following Cannabis Use in East Indians. *Archives of General Psychiatry* 1974;30:24-7.
 49. Brick J, editor. *Handbook of the Medical Consequences of Alcohol and Drug Abuse*. New York: The Haworth Press, Taylor & Francis Group; 2008.
 50. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y-T, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. 2004. p. 1558-72.
 51. Leweke FM, Gerth CW, Klosterkötter J. Cannabis-Associated Psychosis. Current Status of Research. *CNS Drugs* 2004;18(13):895-910.
 52. Thomas H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence* 1996;42:201-7.
 53. Thornicroft G. Cannabis and Psychosis: is there epidemiological evidence for an association? *British Journal of Psychiatry* 1990;157:25-33.
 54. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. 2008. p. 1269-74.
 55. Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophrenia Research* 2002;54:59-65.
 56. Cougnard A, Marcellis M, Myin-Germeys I, de Graaf R, Vollebergh W, Krabbendam L, et al. Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychological Medicine* 2007;37:513-27.
 57. Schubart CD, van Gastel WA, Breetvelt EJ, Beetz SL, Ophorff RA, Sommer IE, et al. Cannabis Use at a Young Age is Associated with Psychotic Experiences. *Psychological Medicine*. 2010.
 58. Kristensen K, Cadenhead KS. Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Research*. 2007;151:151-4.
 59. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology

- and outcomes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2002;252:86-92.
60. Hall W, Solowij N. Adverse Effects of Cannabis. *Lancet* 1998;352:1611-6.
 61. Compton MT, Furman AC, Kaslow N, J. Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophrenia Research* 2004;71:61-4.
 62. 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.
 63. Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of Substance Abuse and Schizophrenia: The Role of Premorbid Adjustment. *Psychological Medicine* 1992;22(2):379-88.
 64. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;71(1):37-48.
 65. Roncero C, Collazos F, Valero S, Casas M. Cannabis Consumption and Development of Psychosis: State of the Art. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2007;35(3):182-9.
 66. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction* 2001;96:1603-14.
 67. Bovasso GB. Cannabis Abuse as a Risk Factor for Depressive Symptoms. *American Journal of Psychiatry* 2001;158:2033-7.
 68. De Graaf R, Radovanovic M, Van Laar M, Fairman B, Degenhardt L, Aguilar-Gaxiola S, et al. Early Cannabis Use and Estimated Risk of Later Onset of Depression Spells: Epidemiologic Evidence From the Population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *American Journal of Epidemiology* 2010;172(2):149-59.
 69. Chen CY, Wagner FA, Anthony JC. Marijuana use and the risk of Major Depressive Episode. Epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2002;37(5):199-206.
 70. Pedersen W. Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2008;118(5):395-403.
 71. Price C, Hemmingsson T, Lewis G, Zammit S, Allebeck P. Cannabis and suicide: longitudinal study. 2009. p. 492-7.
 72. W.H.O. Programme on Substance Abuse: Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. World Health Organization; 1997.
 73. Musty RE, Kaback L. Relationship Between Motivation and Depression In Chronic Marijuana Users. *Life Sciences* 1995;56(23/24):2151-8.
 74. Nelson PL. Cannabis amotivational syndrome and personality trait absorption: A review and reconceptualization. *Imagination, Cognition and Personality* 1994;14(1):43-58.
 75. Kupfer D, Thomas D, Koral J, Fajans P. A comment on the 'amotivational syndrome' in marijuana smokers. *American Journal of Psychiatry* 1973;130(12):1319-22.
 76. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P. Psychopathology among cannabis-dependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2007;32:113-9.
 77. Jacobus J, Bava S, Cohen-Zion M, Mahmood O, Tapert SF. Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacol Biochem Behav* 2009 Jun;92(4):559-65.
 78. Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;(1):1.
 79. Aaron BI, Michael ES, Alan G. Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology* 2004;176(2):214-22.
 80. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003 Jul;9(5):679-89.
 81. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology* 2005;27:231-9.
 82. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002 Mar;287(9):1123-31.
 83. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002;59(9):1337-43.
 84. Verdejo-García AJ, López-Torreillas F, Aguilar de Arcos F, Pérez-García M. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. 2005. p. 89-101.
 85. Hunault CC, Mensinga TT, Böcker KBE, Schipper CMA, Kruidenier M, Leenders MEC, et al. Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology* 2009;204:85-94.
 86. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Cognitive measures in long-term cannabis users. *J Clin Pharmacol* 2002 Nov;42(11):415-75.
 87. Kandel DB, Jessor R. The gateway hypothesis revisited. In: Kandel DB, editor. *Stages and Pathways of Drug Involvement Examining the Gateway Hypothesis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 365-73.
 88. Kandel DS, Yamaguchi K, Klein DJ. Testing the Gateway Hypothesis. *Addiction* 2006;101:470-6.
 89. Baumeister SE, Tossmann P. Association between Early Onset of Cigarette, Alcohol and Cannabis Use and Later Drug Use Patterns: An Analysis of a Survey in European Metropolises. *European Addiction Research* 2005;11:92-8.
 90. Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora ME, Neumark Y, Sampson N, et al. Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: Consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug and Alcohol Dependence* 2010;108(1-2):84-97.
 91. Fergusson DM, Horwood LJ. Does cannabis use encourage other forms of illicit drug use? *Addiction* 2000;95:505-20.
 92. Jessor R, Jessor SL. *Problem Behavior and Psychosocial Development: A Longitudinal Study of Youth*. New York: Academic Press; 1977.
 93. Feeney GFX, Connor JP, Young RM, Tucker YJ, McPherson A. Cannabis Dependence and mental health perception amongst people diverted by police after arrest for cannabis-related offending behaviour in Australia. *Criminal Behavior and Mental Health* 2005;15(4):249-60.

94. Solowij N, Michie PT. Cannabis and cognitive dysfunction. Parallels with endophenotypes of schizophrenia? *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2007;32(1):30-52.
95. Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. 2004. p. 2114.
96. King LA, Carpentier C, Griffiths P. Cannabis potency in Europe. 2005. p. 884-6.