

3.6. EFFECTES INDESITJATS I INTERACCIONS

3.6.1 Introducció

Els efectes adversos del cannabis i els cannabinoides depenen de la via d'administració i de la durada de l'exposició. Els efectes adversos aguts afecten fonamentalment al sistema nerviós central i cardiovascular. Els crònics es manifesten principalment sobre l'aparell respiratori, sobre la immunitat i la gestació.

La seva **toxicitat aguda** és molt baixa, atès l'ampli marge terapèutic. En toxicologia experimental, la diferència entre la DE50 i la DL50 és de 40.000.¹ No afecta funcions fisiològiques importants. Es tracta probablement de l'únic fàrmac amb el qual no hi ha cap cas conegut de mort per intoxicació.

3.6.2. Els efectes sobre el SNC

Els efectes sobre el SNC són generalment dosi dependents i produïts pel principal component de la planta del cànem, el THC. Els efectes adversos més freqüentment descrits han estat eufòria, disforia, atacs de pànic, sedació, alteracions de la percepció, alteracions de la funció motora (atàxia, disartria i incoordinació), alteracions de la funció cognitiva, de la memòria i psicosis.^{2,3,4}

Estudis recents han suggerit també una relació entre l'ús crònic de marihuana i la depressió, l'ansietat, l'esquizofrènia i altres psicosis i alteracions de la funció cognitiva.^{5,6,7,8,9,10}

Efectes aguts

Els efectes euforitzant, ansiolític i de vegades sedant del cànem poden influir en el potencial terapèutic, ja que en algunes circumstàncies poden ser percebuts com a indesitjats, i en altres com a beneficiosos.

L'**efecte euforitzant** varia en funció de la dosi, la via d'administració, les expectatives, l'ambient i la personalitat del consumidor. L'efecte euforitzant també s'anomena "*high*" ("*colocón*") i s'ha descrit com una sensació d'intoxicació amb disminució de l'ansietat, la tensió i alteracions de la percepció. La intensitat de l'efecte euforitzant depèn de la dosi i es pot induir amb petites quantitats de THC.^{11,12}

La **disforia** es pot manifestar en forma d'atacs de pànic, sensacions somàtiques desagradables i sentiments paranoics. Quan s'usa amb finalitat terapèutica, com que produeix taquicàrdia i de vegades altera la sensació de fred i calor, alguns pacients poden angoixar-se i desenvolupar una **reacció de pànic**.⁴

El cannabis produeix efecte depressor del SNC que se sol manifestar com **debilitat generalitzada, somnolència, sedació i disminució de l'ansietat.**¹¹

Aquest últim efecte s'ha relacionat amb la quantitat de CBD de la planta del cànem. Les varietats de la planta modificades genèticament que contenen més quantitat de CBD, produeixen un efecte més ansiolític que les que en contenen menys. En estudis en voluntaris sans s'ha vist que el CBD pot inhibir l'ansietat induïda pel THC, però d'altres estudis no ho confirmen i els resultats no són conclouents.¹³

Les **alteracions de la percepció** induïdes pel cannabis, poden afectar a totes les modalitats sensorials. La percepció dels colors i del so pot semblar més intensa i l'apreciació de la música pot estar augmentada. També s'han descrit alteracions de la percepció temporal i espacial. En estudis experimentals s'ha vist que els consumidors de cannabis tendeixen a sobreestimar el pas del temps.¹⁴

Pel que fa a les **alteracions de la funció motora** inicialment pot provocar un estat d'excitació amb augment de l'activitat motora. Posteriorment pot aparèixer ataxia, disartria i alteracions de la coordinació.¹¹

Les **alteracions de la funció cognitiva** es manifesten inicialment com sensació de rapidesa de pensament amb fuga d'idees.¹¹ Altera la memòria a curt termini.¹⁵ L'alteració de la memòria sembla que és el resultat d'un dèficit d'atenció, d'incapacitat de filtrar informació i d'intrusió de pensaments estranys.¹¹

Pel que fa a l'ús terapèutic els resultats dels assaigs clínics publicats indiquen que entre un 20 i un 23% dels pacients tractats es van retirar a causa d'efectes adversos com a mareig, flotació, depressió, distorsió de la realitat i disfòria.¹¹

És important advertir als pacients de la possible aparició d'efectes sobre el SNC, i explicar que solen ser autolimitats, i la majoria tolerables si el pacient s'estira i es relaxa.

Efectes en usuaris crònics

Diversos estudis observacionals han mostrat que les alteracions de la funció cognitiva produïts per la intoxicació aguda de cannabis poden persistir durant hores o dies.^{7,8,9} No obstant, fins ara, no s'ha pogut demostrar que aquests canvis siguin irreversibles. També hi ha dubtes sobre si el dèficit cognitiu augmenta amb el temps d'exposició.¹⁰

En un estudi transversal realitzat entre 1997 i 2000 en 102 usuaris de cannabis i 33 controls no usuaris es va trobar que l'ús crònic de marihuana, durant 20 anys, produïa alteracions cognitives (de la memòria, atenció, aprenentatge i retenció) que persistien durant les 17 hores posteriors a l'última cigarreta de cannabis.⁸ Aquest es l'únic estudi que ha mostrat una tendència a la irreversibilitat del dèficit cognitiu en usuaris crònics de marihuana. No obstant aquest estudi ha estat àmpliament criticat per les seves limitacions metodològiques. Els usuaris crònics de cannabis van ser seleccionats a partir

de programes de deshabitució, ja de per sí preocupats per les possibles seqüeles de l'ús de cannabis. Els controls van ser reclutats de la població general mitjançant anuncis. Tanmateix no es van controlar possibles factors de confusió com les diferències demogràfiques i antecedents d'ús de fàrmacs neuropsiquiàtrics que podrien haver afectat els resultats de les proves utilitzades per mesurar els efectes del tractament sobre la cognició.^{10,16}

En un altre estudi publicat recentment, es van comparar els efectes del cannabis fumats en tres grups de individus d'entre 30 i 55 anys: 63 eren consumidors de grans quantitats de cannabis, 45 ex-consumidors i 72 consumidors per primera vegada. Es va trobar que el dèficit cognitiu es mantenia fins a una setmana després d'haver suspès el consum de cannabis i desapareixia al 28^e dia. No van trobar diferències significatives entre els tres grups d'individus. Els autors van concloure que els efectes del cannabis sobre la funció cognitiva estaven relacionats amb l'exposició aguda i eren reversibles.⁷

Per altra banda, en una metaanàlisi recent d'estudis observacionals que avaluaven els possibles dèficits cognitius de consumidors crònics de cannabis no es van trobar canvis irreversibles en set de les vuit proves neuropsicològiques avaluades. No obstant, els consumidors crònics de grans quantitats de cannabis mostraven una tendència no significativa a presentar més dificultat en assimilar nova informació.⁹

La relació entre l'ús agut de cannabis i la **psicosis** està ben establerta. La psicosis es pot manifestar en forma de deliri, confusió, al·lucinacions visuals i auditives, estats paranoics aguts, mania i hipomania. Aquests efectes són però poc freqüents.¹¹ No obstant, no hi ha proves concloents que pugui produir esquizofrènia en individus no predisposats. La teoria més acceptada és que podria precipitar-ne un episodi en persones amb antecedents o exacerbar-ne els símptomes en malalts amb esquizofrènia.^{17,18}

L'estudi més conegut a favor d'una relació de causalitat entre l'ús de cannabis i l'esquizofrènia és un estudi de cohorts en el qual s'avaluava la incidència d'esquizofrènia en 50.000 suecs seguits durant 15 anys. En aquest estudi es va trobar que l'ús de cannabis durant l'adolescència augmentava la incidència d'esquizofrènia d'una manera dosi dependent.¹⁹ No obstant, les limitacions metodològiques de l'estudi, en el qual no es van tenir en compte factors de confusió com l'ús de drogues concomitants o si els símptomes podròmics de l'esquizofrènia podrien haver induït l'ús de cannabis, va posar en dubte la validesa d'aquests resultats.

Recentment s'ha publicat un seguiment més llarg d'aquesta cohort en la qual s'han controlat els factors de confusió esmentats i s'han confirmat els resultats de l'anàlisi previ.²⁰ No obstant, aquest estudi presenta encara limitacions metodològiques que qüestionen els resultats. L'estudi creua informació obtinguda mitjançant enquesta no anònima autoadministrada sobre l'ús de drogues i altres variables relacionades amb la psicosis (família, antecedents socials, comportament durant l'adolescència) en joves que ingressen al servei

militar obligatori a Suècia, amb ingressos hospitalaris durant els 26 anys següents per esquizofrènia i altres psicosis a partir d'un registre d'altres hospitalàries. Per altra banda, la pregunta sobre si el cannabis pot desencadenar la malaltia només en persones vulnerables o pel contrari també en persones no predisposades no està resolta. Sobretot perquè és difícil establir uns criteris que defineixin a les persones predisposades a patir una malaltia de la qual encara no està clara la seva etiologia.²¹

En un altre cohort Neozelandesa de 1037 adolescents, no es va trobar associació entre l'ús de cannabis als 15 i als 18 anys i "trastorn esquizofreniforme" als 26 anys, tot i que troben una augment de "síntomes d'esquizofrènia" (però no d'esquizofrènia), concepte que com que no defineixen dificulta la interpretació dels resultats.²²

La relació entre l'ús de cannabis i depressió ha estat menys estudiada. No obstant, dos estudis recents recolzen la hipòtesi de que l'ús de cannabis en pot ser un factor de risc.^{5,6}

En una cohort de 1920 pacients nord-americans seguits durant 16 anys (1980-1996) l'abús de cannabis es va associar a un augment de quatre vegades el risc de depressió (amb idees de suïcidi i anedònia).⁵ El risc de depressió associada a l'abús de cannabis es va avaluar en 849 participants els quals no tenien símptomes de depressió al inici del estudi (1980) i presentaven símptomes d'abús de cannabis 15 anys després durant un període de seguiment de dos anys (1994 i 1996). L'abús de cannabis es va definir a partir

d'una llista de vuit problemes dels quals se n'especifiquen només dos en la publicació: intoxicació durant l'activitat laboral i alteracions en la motivació laboral).

Per altra banda, una mostra de 1600 estudiants australians d'entre 14 i 15 anys seguits durant 7 anys posa de manifest un augment de risc de depressió i ansietat només en les dones.⁶

En l'estudi de cohorts neozelandès no troben associació entre l'ús de cannabis en l'adolescència i la depressió als 26 anys.²²

Un estudi australià posa de manifest que els nens en edat escolar que fumen cannabis setmanalment tenen un risc superior d'abandonar els estudis que els que no fumen. Aquesta associació és superior per sota dels 15 anys i disminueix progressivament amb l'edat.²³

Calen més estudis metodològicament correctes que confirmin si l'ús crònic de cannabis augmenta el risc d'esquizofrènia, altres psicosis, depressió i ansietat; i que aclareixin si el cannabis actuaria com a un factor causal o un factor precipitant de les mateixes en individus predisposats.

3.6.3. Efectes cardiovasculars

El cannabis produeix alteracions hemodinàmiques que varien en funció de la dosi. A dosis baixes apareix taquicàrdia i a dosis altes bradicàrdia i hipotensió. També pot produir hipotensió postural.²⁴

La taquicàrdia s'acompanya d'un augment del volum cardíac d'expulsió i de la demanda d'oxigen. Pot incrementar la freqüència cardíaca en un 20 a un 100% durant 2 a 3 h i també pot augmentar el flux sanguini fins en un 30%.²⁵ L'augment de la demanda d'oxigen pot reduir el llindar d'aparició d'angina en pacients amb malaltia coronària de base i afavorir el trencament de plaques d'ateroma en pacients vulnerables. No obstant, no sembla que pugui precipitar un infart agut de miocardi.²⁶

3.6.4. Efectes sobre l'aparell respiratori

La principal preocupació relacionada amb l'ús de cannabis és l'efecte del fum **sobre els pulmons**. El fum de la combustió de la marihuana conté més quitrà i més benzopirans (partícules carcinogèniques) que el del tabac.^{1,2} L'exposició crònica al fum resultant de la combustió del tabac i de marihuana s'ha associat a bronquitis crònica, emfisema i metaplàsia escamosa.^{27,28} S'han descrit casos de càncer del tracte digestiu i respiratori (orofaringe, llengua, laringe, nas i sinus paranasals) en adults joves fumadors importants de cannabis i de tabac.^{29,30,31} S'ha suggerit que els riscos associats al cànem fumat serien

similars als del tabac però d'aparició més precoç.³² No obstant, els estudis epidemiològics que han avaluat aquest riscs no son concloents.^{33,34}

3.6.5. Efectes sobre la immunitat

Els efectes **sobre la immunitat** no estan ben establerts. Estudis experimentals mostren que alguns cannabinoides tenen un efecte immunomodulador, de manera que poden incrementar o disminuir certes respostes (proliferació dels limfòcits B, limfocits T i alliberament de citocines) en funció del model experimental i del tipus de cèl·lula immunitària. Aquests efectes es produeixen a unes dosis *in vitro* superiors a 5 µM i *in vivo* superiors a 5 mg/kg (en l'espècie humana una dosi de 0,06 mg/kg ja produeix efectes psicoactius) i no s'ha vist que tinguin implicacions en la pràctica clínica.^{35,36} En dos estudis en pacients amb sida l'ús del cannabis no va accelerar la progressió de la malaltia.^{37,38}

3.6.6. Ús durant la gestació

L'ús de cannabis fumat durant la **gestació** no sembla associar-se a un risc de teratogènia; en alguns estudis observacionals s'ha relacionat amb baix pes en néixer, però l'associació desapareix si s'ajusta per altres factors com el tabac.³⁹ També s'ha suggerit un augment del risc de complicacions durant el part i un retard en el desenvolupament cognitiu del nen, però la rellevància d'aquestes troballes no queda clara.⁴⁰ En un estudi de casos i controls es va trobar un

augment del risc de leucèmia no limfoblàstica en els fills de mares que havien fumat marihuana durant l'embaràs o just abans,⁴¹ però aquesta troballa no ha estat confirmada en altres estudis.

3.6.7 Altres efectes indesitjats

En un estudi observacional, fet a França (presentat en forma de comunicació oral a un congrés d'hepatologia a Berlín) es va trobar que l'ús diari de cannabis en pacients infectats pel virus de la hepatitis C s'associa de manera independent a un risc superior de progressió a fibrosis hepàtica. No es va trobar associació amb l'ús moderat de cannabis. Altres factors de risc van ser l'ús diari de més de 30 gr d'alcohol, el contagi a partir del 25 anys i l'activitat física. Dels 195 pacients entrevistats, 51% no consumien cannabis, un 17% eren consumidors ocasionals (7 cigarretes al mes) i un 32% consumien cannabis diàriament (mijana de 107 cigarrets al mes).⁴² En estudis *in vitro* s'ha vist que les cèl·lules d'hepatocits de fetges cirròtics tenen un nombre augmentat de receptors CB1 que podrien explicar aquests efectes. Calen estudis amb un nombre superior de pacients que confirmin aquests resultats.

3.6.8. Interaccions farmacològiques

Tant el cannabis com el dronabinol han estat utilitzats concomitantment amb altres medicaments durant els assaigs clínics realitzats per avaluar la seva eficàcia en diverses indicacions (vegeu apartats del 3.1 al 3.4) No obstant, en

aquests estudis no s'han observat interaccions clínicament rellevants entre els cannabinoides i altres fàrmacs.⁴³

Per altra banda, s'ha suggerit que el cannabis podria potenciar els efectes sedants de diferents fàrmacs depressors del sistema nerviós central (alcohol, opiàcis, benzodiacepines, barbitúrics, antidepressius tricíclics o ketamina,) així com afavorir l'aparició de taquicàrdia quant s'administra concomitantment amb fàrmacs simpaticomimètics (anfetamines i epinefrina) o anticolinèrgics (atropina).⁴⁴ No obstant, no s'han realitzat estudis experimentals *in vivo* que confirmin i avaluin el mecanisme responsable de cadascuna d'aquestes interaccions.⁴⁵

Diversos estudis descriuen l'existència d'interaccions bidireccionals entre els sistemes opioide i cannabinoide en l'analgèsia i en fenòmens de dependència. En estudis en animals s'ha vist que els cannabinoides i els opioïdes tenen una acció sinèrgica en el control del dolor. Quan es coadministren dosis baixes de cannabinoides amb dosis subefectives de morfina es produeix una important potenciació de l'acció antinociceptiva.⁴⁶ Aquest sinergisme està mitjançat per receptors i es pot bloquejar tant amb antagonistes cannabinoides com amb antagonistes opioïdes.⁴⁷ (vegeu apartats 3.2 i 3.7).

A partir d'estudis experimentals en rates s'ha suggerit que els agonistes D₂ de la dopamina podrien augmentar l'efecte analgèsic del THC,⁴⁸ que la fisostigmina en podria antagonitzar els seus efectes psicotròpics i

cardiovasculars i que el THC podria disminuir l'efecte analgèsic dels antiinflamatoris no esteroidals (AINE).⁴⁹

S'han descrit casos aïllats d'altres interaccions. Per exemple en malalts amb síndrome de Gilles de la Tourette s'ha vist que el THC podria antagonitzar l'efecte antipsicòtic dels neurolèptics.⁵⁰ Tanmateix s'ha vist que els betabloquejants i els AINE, sobretot la indometacina, poden reduir la taquicàrdia associada al THC.^{25,51} També s'ha vist que la indometacina pot antagonitzar els efectes subjectius produïts pel THC.⁵¹

3.6.9. Conclusions

Els efectes adversos del cannabis i els cannabinoides depenen de la via d'administració i de la durada de l'exposició

Els efectes adversos aguts més freqüentment descrits han estat eufòria, disforia, atacs de pànic, sedació, alteracions de la percepció, alteracions de la funció motora (atàxia, disartria i incoordinació), alteracions de la funció cognitiva, de la memòria i psicosis. Estudis recents han trobat també una relació entre l'ús crònic de marihuana i esquizofrènia, depressió i ansietat.

Fins ara, no s'ha pogut demostrar que les alteracions de la funció cognitiva en fumadors crònics de cannabis siguin irreversibles. També hi ha dubtes sobre si el dèficit cognitiu augmenta amb el temps d'exposició.

La relació entre el cannabis i la **psicosis** està ben establerta. No obstant, no hi ha proves concloents que pugui produir esquizofrènia. La teoria més acceptada és que podria precipitar-ne un episodi en persones amb antecedents o exacerbar-ne els símptomes en malalts amb esquizofrènia.

El cannabis administrat a dosis baixes produeix taquicàrdia i a dosis altes bradicàrdia i hipotensió. També pot produir hipertensió supina, i hipotensió postural. Pot reduir el llindar de l'aparició d'angina en pacients amb malaltia coronària de base. No obstant, no sembla que pugui precipitar un infart agut de miocardi.

L'exposició crònica al fum resultant de la combustió del tabac i de marihuana s'ha associat a bronquitis crònica, emfisema i metaplàsia escamosa. S'han descrit casos de càncer del tracte digestiu i respiratori, però no disposem d'estudis epidemiològics que hagin confirmat aquests riscos.

Tot i que estudis experimentals mostren que alguns cannabinoides tenen un efecte immunomodulador, no s'ha vist que això tingui implicacions en la pràctica clínica. Els efectes sobre la immunitat no estan ben establerts.

L'ús de cannabis fumat durant la gestació no sembla associar-se a un risc de teratogènia; en alguns estudis observacionals s'ha relacionat amb baix pes en néixer, augment del risc de complicacions durant el part i un retard en el desenvolupament cognitiu del nen, però la rellevància d'aquestes troballes no

queda clara.

Estudis preliminars suggereixen que l'ús de cannabis en pacients infectats amb virus de la hepatitis C pot accelerar la progressió a cirrosi, pel que es desaconsella el seu ús en aquests pacients.

S'ha suggerit que el cannabis podria potenciar els efectes sedants de diferents fàrmacs depressors del sistema nerviós central així com afavorir l'aparició de taquicàrdia quant s'administra concomitantment amb fàrmacs simpaticomimètics o anticolinèrgics. També s'han descrit interaccions entre el THC i els AINE, la fisostigmina, els neuroleptics i els agonistes dopaminèrgics. No obstant, cal aclarir si el THC pot participar en interaccions amb altres fàrmacs.

3.6.10. Bibliografia

-
- 1 Grinspoon L, Bakalar JB. Marihuana as medicine. A plea for reconsideration. JAMA 1995; 273: 1875-76.
 - 2 Institute of Medicine. Marijuana and medicine [en línia] 1999 [accedit el dia 14 novembre de 2002]; 196. URL disponible a <http://bob.nap.edu/books/0309071550/html>.
 - 3 Wayne H, Solowij N. Adverse effects of cannabis. Lancet 1998; 352: 1611-16.
 - 4 Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. Br J Anaesth 1999; 83: 637-49.

-
- 5 Bovasso GB. Cannabis abuse as risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2033-37.
 - 6 Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1195-98.
 - 7 Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 909-15.
 - 8 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; 287: 1123-31.
 - 9 Grant I, Gonzalez R, Carey C, Natarajan L. Long-term neurocognitive consequences of marijuana: a meta-analytic study. A: National Institute on Drug Abuse Workshop on Clinical Consequences of Marijuana [en línea] Agost 13, 2001 [accedit el dia 8 de gener de 2003]; (1)11. URL disponible a <http://www.nida.gov/MeetSum/marijuanaabstracts.html.Accessibility>
 - 10 Pope HG. Cannabis, cognition and residual confounding. *JAMA* 2002; 287; 1172-74.
 - 11 Voth EA, Schwartz RH. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. *Ann Intern Med* 1997;126: 791-98.
 - 12 Tramèr MR, Caroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2000; 323: 16-21.
 - 13 Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology* 1982; 76: 245-50.

-
- 14 Dougherty DM, Cherek DR, Roache JD. The effects of smoked marijuana on progressive-interval schedule performance in humans. *J Exp Anal Behav* 1994; 62: 73-87.
 - 15 Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 151-78.
 - 16 Gunderson EW, Vosburg SK, Hart CL, Watson LTM, Nyquist JR, *et al.* Does marijuana use cause long-term deficits. *JAMA* 2002; 287: 2652-54.
 - 17 Mc Kay DR, Tennant CC. Is the grass greener? The link between cannabis and psychosis. *Med J Aust* 2000; 172: 284-86.
 - 18 Hall W, Degenhardt L. Cannabis and psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 26-34.
 - 19 Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1433-36.
 - 20 Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1199-201.
 - 21 Rey JM, Tennant CC. Cannabis and mental health. *BMJ* 2002; 325; 1183-84.
 - 22 Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212-23.
 - 23 Lynskey MT, Coffey C, Degenhardt L, Carlin JB, Patton G. A longitudinal study of the effects of adolescent cannabis use on high school completion. *Addiction*. 2003; 98: 685-92.
 - 24 Ghuran A, van der Wieken LR, Nolan J. Cardiovascular complications of recreational drugs. *BMJ* 2001; 323: 464-65.
 - 25 Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 1-20.

-
- 26 Mittelman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103: 2805-09.
 - 27 Tashkin DR, Baldwin GC, Sarafian T, Dubinett S, Roth MD. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(11 Suppl): 71S-81S.
 - 28 Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S *et al.* Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 209-16.
 - 29 Sridhar KS, Raub WA, Weatherby NL, Metsch LR, Surrat HL, Inciardi JA, *et al.* Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at young age. *J Psychoactive Drugs* 1994; 26: 285-88.
 - 30 Caplan GA, Brigham BA. Marijuana smoking and carcinoma of tongue. *Cancer* 1990; 66: 1005-90.
 - 31 Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, *et al.* Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1071-78.
 - 32 Henry JA, Oldfield WLG, Min Kon O. Comparing cannabis with tobacco. *BMJ* 2003; 326: 942-43
 - 33 Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR *et al.* Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer epidemiol biomarkers Prev* 1999; 8: 1071-78.
 - 34 Sidney S, Quesenberry CP, Friedman GD, Tekawa IS: Marijuana use and cancer incidence. (California, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 722-28.
 - 35 Klein TW, Newton C, Friedman H. Cannabinoid receptors and immunity. *Immunol Today* 1998; 19: 373-81.

-
- 36 Parolaro D. Presence and functional regulation of cannabinoid receptors in immune cells. *Life Sci* 1999; 65: 637-44.
- 37 Di Franco MJ, Shepard HW, Hunter DJ. The lack of association of marijuana and other recreational drugs with progression to AIDS in San Francisco Men's Health Study. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 283-89.
- 38 Whitfield RM, Bechtel LM, Starich GH. The impact of ethanol and Marinol/marijuana usage on HIV + AIDS patients undergoing azidothymidine, azidothymidine/dideoxycytine, or dideoxyinosine therapy. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 122-27.
- 39 Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H *et al.* Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med* 1989; 320: 762-68.
- 40 Fried PA. Prenatal exposure to tobacco and marijuana: effects during pregnancy, infancy, and early childhood. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 319-36.
- 41 Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC *et al.* Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. *Cancer* 1989; 63: 1904-11.
- 42 Hezode C, *et al.* Daily cannabis smoking as a risk factor for fibrosis progression in chronic hepatitis C. Abstract 68. 39th Annual European Association for the Study of the Liver Conference, 14-18 de April de 2004. Berlín, Alemania; Grenard P, *et al.* Reduced liver fibrosis in CB1 receptor knockout mice. (resum) *J Hepatology* 2004; 40(S1): 8.
- 43 Hollister LE. Interactions of marijuana and Δ^9 -THC with other drugs. A: Nahas G, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S, eds. *Marijuana and medicine*. Totowa, NJ: Humana Press 1999; 273-77.
- 44 Sutin KM, Nahas GG. Physiological and pharmacological interactions of marijuana (Δ^9 -THC) with drugs and anesthetics. A: Nahas G, Sutin KM, Harvey

-
- DJ, Agurell S. *Marihuana and medicine*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999; . 253-71.
- 45 Pryor GT, Husain S, Mitoma C. Acute and subacute interactions between delta-9-tetrahydrocannabinol and other drugs in the rat. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 281:171-89.
- 46 Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernández-Ruiz J, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 287-93.
- 47 Welch SP, Stevens D. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone and in combination with morfine in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 10-18.
- 48 Carta G, Gessa GL, Nava F. Dopamine D(2) receptor antagonists prevent delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 384: 153-56.
- 49 Anikwue R, Huffman JW, Martin ZL, Welch SP. Decrease in efficacy and potency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by chronic Δ 9-tetrahydrocannabinol administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 340-46.
- 50 Moss DE, Manderscheid PZ, Montgomery SP, Norman AB, Sanberg PR. Nicotine and cannabinoids as adjuncts to neuroleptics in the treatment of Tourette syndrome and other motor disorders. *Life Sci* 1989; 44:1521-1525.
- 51 Perez-Reyes M, Burstein SH, White WR, McDonald SA, Hicks RE. Antagonism of marihuana effects by indomethacin in humans. *Life Sci*1991; 48: 507-15.