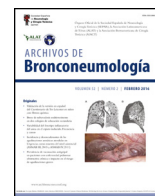




ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Artículo especial

Patología pulmonar asociada al consumo de marihuana

José Miguel Chatkin^a, Gustavo Zabert^b, Ignacio Zabert^b, Gustavo Chatkin^a,
Carlos Andrés Jiménez-Ruiz^{c,*}, Jose Ignacio de Granda-Orive^d, Daniel Buljubasich^e,
Segismundo Solano Reina^f, Ana Figueiredo^g, Sofia Ravara^h, Juan Antonio Riesco Mirandaⁱ
y Christina Gratiou^j, en representación del Grupo de trabajo de tabaquismo ERS/ALAT/SEPAR/SBP/SPP

^a Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

^b Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Cipolletti, Río Negro, Argentina

^c Unidad Especializada en Tabaquismo, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, España

^e Hospital Español, Rosario, Argentina

^f Servicio de Neumología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^g Sociedade Portuguesa Pneumologia

^h Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal. CISP-ENSP, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal. Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE, Covilhã, Portugal

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital S. Pedro de Alcántara, Cáceres, CIBERES, España

^j Chair Advisory Council, European Respiratory Society, ERS

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de diciembre de 2016

Aceptado el 29 de marzo de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Cannabis

Marihuana

Hábito de fumar marihuana

Tabaco

Tabaquismo

RESUMEN

La marihuana es la droga ilícita más consumida en el mundo con prevalencia de 2,5 a 5% y la segunda sustancia fumada después del tabaco. Los componentes del humo por la combustión de esta sustancia son similares a los producidos en la combustión del tabaco, pero difieren en la sustancia psicoactiva y en la práctica de fumar. La inhalación del humo de cannabis produce consecuencias sobre el aparato respiratorio. Por ello se hace necesario actualizar la evidencia disponible para ofrecer información científica al neumólogo.

En este artículo se revisa el impacto del consumo de cannabis en los pulmones, teniendo en cuenta que la ruta más popular de la ingestión de cannabis es a través de las vías respiratorias.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Lung Disease Associated With Marijuana Use

ABSTRACT

Marijuana is the most widely used illegal drug in the world, with a prevalence of 2.5%-5%, and the second most commonly smoked substance after tobacco. The components of smoke from combustion of marijuana are similar to those produced by the combustion of tobacco, but they differ in terms of psychoactive components and use. Inhalation of cannabis smoke affects the respiratory tract, so the available evidence must be updated in order to provide pulmonologists with the latest scientific information.

In this article, we review the impact of cannabis consumption on the lungs, taking into account that the respiratory route is the most popular route of cannabis consumption.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El *cannabis*, más conocida por marihuana, es una planta herbácea dioica^{1,2}. Se denomina marihuana a las distintas especies del género *Cannabis* siendo la *Cannabis sativa* la más difundida. Todas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victorina@ctv.es (C.A. Jiménez-Ruiz).

ellas contienen compuestos orgánicos del grupo terpenofenoles, o compuestos fitocannabinoides. Los cannabinoides más conocidos son delta-9-tetrahydrocannabinol THC, cannabinol CBN y el cannabidiol CBD. Los efectos neurocognitivos de estos compuestos se explican porque estimulan una serie de receptores cannabinoides CB específicos en el organismo humano siendo los más estudiados CB1 y CB2³⁻⁶. El THC es el principal cannabinoide psicoactivo con efectos analgésico y relajante, pero también produce alteración de los sentidos, fatiga y estimulación del apetito; le siguen el cannabinol CBN, metabolito del THC con similares efectos, y el cannabidiol CBD, con efectos antiepiléptico, antiemético y sobre el sueño⁷⁻¹¹.

El objetivo de esta revisión es analizar la literatura disponible, centrándose en las consecuencias sobre el aparato respiratorio, del uso regular y continuado de esta sustancia. Este artículo no analiza en profundidad las implicaciones políticas de la legalización con fines medicinales o recreativos, ni otros efectos sobre otros órganos y sistemas.

Datos epidemiológicos

Actualmente, es la droga ilícita más utilizada en el mundo alcanzando 120 a 250 millones de usuarios, con una prevalencia de 2,6 a 5,0% de la población mundial adulta^{12,13}. La mayor prevalencia se reporta en América del Norte 10,8% y Oceanía 10,9%, pero se consume en la mayoría de los países¹⁴. Datos de prevalencia en América del Sur muestran proporciones especialmente preocupantes en Uruguay 8,3% y Brasil 8,8%. En América Central y el Caribe, las tasas más altas se encuentran en Bermudas 10,9%, Belice 8,45% y Barbados 8,3%, aunque se estima que hay importante nivel de subnotificación¹².

Esta droga se puede consumir de diferentes formas y vías, siendo la más popular fumarla como hierba marihuana o resina de cannabis hachís pero también se inhala con vaporizadores, se ingiere y se aplica sobre la piel o mucosas. La marihuana se consume reemplazando al tabaco en el cigarrillo o envuelta manualmente en papel de fumar, en pipas, pipas de agua y más recientemente con vaporizadores^{7,15}. En comparación con el tabaco, se fuma con bocanadas más largas y de mayor volumen de inhalación, conteniendo la inspiración por varios segundos. Así los consumidores de marihuana retienen cantidades de alquitrán y monóxido de carbono CO, 3 y 5 veces mayores respectivamente que al fumar tabaco^{7,16}. Cuando se compara fumar tabaco o cannabis, es importante tener en cuenta que, además de las diferencias en las técnicas de inhalación ya descritas, los cigarrillos de tabaco normalmente se fuman más frecuentemente, y con duración muy corta entre ellos. Este hecho está ligado a la farmacología de sus componentes psicoactivos, mientras la vida media de nicotina es de aproximadamente 2 h, los cannabinoides se depositan en las grasas y pueden detectarse en el cuerpo durante varios días o semanas. Por lo tanto, el cálculo de la exposición en términos de carga de consumo o consumo acumulado paquetes-año para tabaco y cigarrillos de marihuana-año para cannabis para estimar los efectos sobre la salud no son comparables, excepto por el tiempo de consumo¹⁷.

Datos farmacológicos

El THC es una pequeña molécula lipofílica con rápida absorción en pulmón llegando rápidamente a la sangre con un pico de concentración entre 4 a 10 min¹⁸ a un nivel que dependerá del contenido de THC en la hierba. Los efectos psicotrópicos aparecen en pocos segundos o min y pueden durar hasta 2-3 h. Sin embargo, la biodisponibilidad es heterogénea, entre un 2 y un 56%, dependiendo de la profundidad de inhalación, duración de la pipada y el tiempo de apnea¹⁹.

Los componentes del humo de tabaco y cannabis son similares, diferenciándose por nicotina y cannabinoides, que están exclusivamente en cada planta^{18,20}.

Efectos sobre la salud por el consumo de marihuana

Un estudio en primates expuestos a humo de marihuana en distintas dosis, de cigarrillos de placebo o humo de tabaco común reveló hiperplasia epitelial en todos los grupos, pero observó una mayor incidencia y gravedad de bronquiolitis, hiperplasia de células alveolares con atipia y fibrosis en los expuestos al humo de marihuana. Los autores concluyeron que los endocannabinoides podrían ser los responsables de estos efectos²¹.

Por esta razón, el daño que puede ocasionar el consumo de marihuana sobre el aparato respiratorio merece un profundo análisis, no solo por las implicaciones sanitarias derivadas de la elevada prevalencia de consumo ilegal, sino porque se propone actualmente su uso medicinal y recreativo en varios países^{9,12,22}.

La mayoría de los estudios tienen limitaciones metodológicas en parte por el sesgo de información que impone el consumo de drogas ilegales pero también por el limitado número de consumidores que se incluyeron en los análisis, especialmente aquellos de mayor consumo, y la dificultad para cuantificar el mismo¹. Como generalmente se fuma sin filtro, la concentración de partículas en las vías aéreas es cuatro veces mayor que al fumar tabaco y la forma de fumar genera temperaturas más altas modificando procesos bioquímicos y la producción de numerosas sustancias¹⁸. Además, se mezclan cannabis y tabaco, no solo por coexistencia de adicciones sino porque aumenta la oferta de THC con mayores efectos psicoactivos en comparación con fumar solo cannabis^{3,23,24}.

Efectos sobre la función pulmonar y su papel en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En 1973 algunos estudios describieron broncodilatación aguda en sujetos normales y en asmáticos al fumar marihuana con dosis controladas de THC en aerosol y por vía oral^{25,26}. Se ha sugerido como posible mecanismo el estímulo de receptores CB1 en los axones posganglionares de nervios parasimpáticos en vías aéreas, inhibiendo la liberación de acetilcolina e impidiendo la contracción de los músculos bronquiales. Por el contrario, se reconoce que la exposición aguda a humo de los cigarrillos de tabaco puede inducir broncoespasmo agudo por activación de los mecanismos colinérgicos reflejos de la vía aérea^{27,28}.

En 1997 Tashkin et al.²⁹ en una cohorte con seguimiento durante 8 años encontraron que fumar marihuana (3 cigarrillos por día) no aceleraba la declinación del FEV1, a diferencia de los fumadores de tabaco. Sin embargo, los autores reconocieron entre las limitaciones de su investigación una baja tasa de seguimiento de 65% entre otras.

Diez años después, en 2007, Tetraault et al.³⁰ publicaron los efectos broncodilatadores agudos por el consumo de marihuana: aumento del FEV1, del pico de flujo y de la resistencia de vías aéreas Raw; y disminución de la conductabilidad específica de las vías respiratorias sGAW.

En 2012, Pletcher et al.³¹ en un estudio de cohorte evaluaron la asociación entre la exposición a marihuana y la función pulmonar con un seguimiento de más de 20 años. Los autores observaron que en los consumidores de marihuana, la baja exposición se asoció con mejoras del FEV1 y FVC, efecto que se perdía con mayor exposición, con empeoramiento del FEV1, mientras que entre los fumadores de tabaco el deterioro de la función pulmonar por FEV1 y FVC se relaciona linealmente con la exposición.

Más recientemente, Tashkin³² confirma que cuando se compara la función pulmonar entre fumadores de marihuana con no fumadores, los resultados no son uniformes. Algunos estudios no revelan diferencias en la función pulmonar, otros registran aumento real de la FVC y/o FEV1, mientras que otros artículos muestran disminución en la relación FEV1/FVC. Macleod et al.³³ en un estudio

de corte transversal de 500 casos encontraron que los fumadores de marihuana y tabaco mostraban menores valores de función pulmonar que los fumadores de tabaco y aumentaba la prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 0,3% por cada unidad de cigarrillo de marihuana-año.

En los pocos estudios que analizaron la capacidad de difusión del monóxido de carbono en usuarios de marihuana, no se encontraron alteraciones significativas. Cuando se evaluó la resistencia de las vías respiratorias con pletismógrafo en fumadores de marihuana, se encontró solo un modesto aumento en la resistencia de las vías respiratorias, lo que sugiere obstrucción en las vías respiratorias más centrales³⁴.

En la Encuesta de Nutrición NHANES 2009-2010, se obtuvo información sobre el uso acumulado de marihuana. Se observó asociación entre obstrucción en las vías aéreas cuando se asoció a alto consumo pero no con exposición leve a moderada, con un punto de corte de 20 cigarrillos de marihuana-año³⁵. Si bien el mecanismo para estos hallazgos no está comprobado, se propone la hipótesis de que pueda ser el resultado del estiramiento pulmonar durante las inhalaciones profundas y repetidas asociadas con la técnica habitual de fumar marihuana¹⁶.

Aldington et al.³⁶ en un estudio con tomografía axial computarizada de alta resolución torácica observaron que los fumadores de marihuana tenían menor densidad pulmonar en los vértices pulmonares en comparación con los no fumadores y con los fumadores de tabaco, sin embargo solo este último grupo mostró enfisema macroscópico.

Otro estudio encontró que el consumo de más de 50 cigarrillos de marihuana se asoció con un mayor riesgo de EPOC cuando se fumó mezclado con tabaco (OR 2,90, IC 95% 1,53-5,51). Los autores no encontraron asociación entre marihuana y EPOC, pero señalan que el poder del estudio era insuficiente para testar esta hipótesis³⁷. En el estudio ya mencionado de Aldington et al.³⁶ describieron asociación entre consumo de tabaco y cannabis con reducción del FEV1/FVC; y, aunque fue estadísticamente marginal para marihuana, pudieron estimar una relación de exposición efecto pulmonar de 1:2,5-5 entre cigarrillos de marihuana-año para cannabis y paquetes año para cigarrillos.

En conclusión, los resultados de los estudios que analizan la asociación entre la exposición o uso de marihuana y las alteraciones en la función pulmonar, no son concluyentes. Es posible que las diferencias estén relacionadas con el hecho de que la mayoría de los estudios han incluido participantes relativamente jóvenes <45 años de edad, y por lo tanto con menos probabilidad de haber encontrado modificaciones en los parámetros espirométricos.

Los estudios sobre efectos que tiene el consumo de marihuana sobre el control de la ventilación han sido contradictorios³⁸ sin embargo parece que el uso crónico no altera significativamente el drive central ni la tasa metabólica³⁹.

El consumo de marihuana y de THC disminuye la latencia al sueño, produce somnolencia⁴, aumenta la etapa 4 del sueño y disminuye el tiempo de sueño REM. Mientras que en la abstinencia se observa insomnio, disminución de ondas lentas del sueño y rebote del sueño REM^{40,41}. Similares efectos se han observado en neonatos de madres consumidoras⁴².

Síntomas respiratorios

La mayoría de los estudios indican un aumento de síntomas respiratorios como tos, disnea, esputo, y el empeoramiento de asma en los fumadores habituales de marihuana, con o sin el uso de tabaco concomitante en comparación con no fumadores⁴. El uso de la marihuana se ha relacionado también con ronquera y faringitis⁴³.

Los usuarios de marihuana acuden con mayor frecuencia a los servicios de urgencias por presentar síntomas respiratorios, especialmente con exacerbaciones de asma bronquial^{30,44}.

En el estudio NHANES III⁴⁵, fumar marihuana y tabaco aumentó los síntomas respiratorios aun después de ajustar por edad, género, tabaquismo y asma. La asociación se mantuvo para tos crónica OR=2,00 IC95% 1,32-3,01, expectoración crónica OR=1,89 IC95% 1,35-2,66 y sibilancias OR=2,98 IC95% 2,05-4,34, pero no para disnea. Una de las observaciones más llamativas de este estudio fue que las tasas de síntomas respiratorios comunicadas por los consumidores de marihuana eran comparables a las de los fumadores de tabaco 10 años mayores. Es de mencionar que estos resultados también se observaron con otros estudios^{30,32,46-48}.

Tashkin et al.⁴⁸ haciendo el seguimiento de fumadores de tabaco y marihuana durante 10 años, observaron reducción o resolución de síntomas respiratorios con la cesación de consumo de marihuana, mientras que aquellos que mantuvieron el uso de la droga mostraron aumento progresivo de los síntomas.

Cáncer de pulmón

Los primeros estudios que describen sustancias cancerígenas y cambios mutagénicos con el uso de marihuana datan de la década de los setenta⁴⁹. Tanto en el humo de combustión de marihuana como en el del tabaco, se producen hidrocarburos aromáticos policíclicos HAP, como benzopirenos y fenoles, que sugieren que el consumo de marihuana pueda ser, también, un factor de riesgo de cáncer, especialmente pulmonar.

Un estudio encontró en las biopsias bronquiales de fumadores de marihuana metaplasia escamosa y marcadores de progresión tumoral. En modelos animales experimentales también se detectaron cambios en la expresión de genes implicados en el desarrollo de cáncer⁵⁰.

Los estudios epidemiológicos que intentan medir la asociación entre consumo de marihuana y cáncer tienen limitaciones. Los principales problemas metodológicos de estos estudios son: que los fumadores de marihuana generalmente también son usuarios concomitantes de tabaco, las muestras generalmente son pequeñas, con participantes jóvenes y con información sesgada ya que se refiere al consumo de una droga ilícita⁵¹. Es posible que estos factores expliquen, al menos en parte, los resultados contradictorios de distintos estudios.

Un análisis que investigó el consumo de marihuana y su asociación con cáncer de cabeza y cuello, mostró OR: 2,6 IC95% 1,1 - 6,6, mientras que otros estudios no obtuvieron estos resultados^{52,53}.

Un estudio de cohorte retrospectivo de 64,855 personas, de 15 a 49 años de edad, en California, examinó la asociación de consumo de marihuana autorreportado con casos de cáncer durante una media de 8,6 años de seguimiento. No se encontró que el uso de marihuana estuviese asociado con mayor riesgo de neoplasias, después de ajustar por consumo de tabaco y alcohol, nivel socioeconómico y sexo. Una importante limitación de este estudio es que los pacientes incluidos eran jóvenes y el período de seguimiento relativamente corto. Así, durante el período de observación, la mayor parte de la cohorte aún no había llegado a la edad en que la incidencia de cáncer es relevante⁵³.

Mehra et al.⁵⁴ publicaron en 2006 una revisión sistemática sin encontrar asociación entre fumar marihuana y cáncer de pulmón, pero los autores señalan las mismas limitaciones ya mencionadas. Berthiller et al.⁵⁵, en 2008, en un estudio de casos y controles describieron una asociación entre consumo de cannabis y los 430 casos de cáncer de pulmón comparados con 778 controles. Los resultados se mantuvieron estadísticamente significativos al ajustarlos por el consumo de tabaco en paquetes-año OR=2,3 95% IC: 1,5-3,6. En 2013, Callaghan et al.⁵⁶ interrogaron 49.321 hombres sobre el consumo de tabaco y de marihuana durante el servicio militar a los 18 y 20 años y los siguieron en un estudio de cohorte por 40 años. Observaron una asociación positiva entre cáncer de pulmón y fumar

marihuana cuando la carga de consumo fue superior a 50 cigarrillos de marihuana en la vida con duplicación del riesgo HR 2,12 IC 95% 1,08-4,14 ajustado por consumo de tabaco y alcohol, otras enfermedades respiratorias y condición socioeconómica.

Para superar las dificultades metodológicas, en 2015, el *International Lung Cancer Consortium*⁵¹ investigó la asociación de fumar marihuana y cáncer de pulmón en 2.159 casos y 2.985 controles, con datos agregados de 6 estudios. Los resultados no fueron concluyentes, sin embargo se observó mayor riesgo en los consumidores de cannabis que nunca habían fumado tabaco.

No obstante, en otro estudio de casos y controles, en el que se evaluaron durante 5 años 1.212 casos incidentes de cáncer, 611 identificados como pulmonar, y 1.040 controles con una exhaustiva historia de consumo de drogas, tabaco y alcohol, exposición ocupacional, dieta y antecedentes familiares de cáncer, los resultados mostraron asociación que se perdía en el análisis ajustado. Los autores reconocen limitaciones en este estudio, pero concluyen que la asociación entre marihuana y cáncer de pulmón no es fuerte⁵².

En conclusión, la evidencia disponible sugiere que el consumo de marihuana a dosis altas, y quizás moderadas, puede ser un factor de riesgo para cáncer de pulmón, hipótesis con visos de verosimilitud^{50,57}. Una reciente revisión sistemática llega a similares conclusiones⁵⁸.

Enfermedad bullosa, neumotórax y neumomediastino, barotrauma

Se han descrito casos de enfermedad bullosa^{59,60}, enfisema⁶¹, neumotórax y neumomediastino⁶² relacionados con el consumo de marihuana en pacientes jóvenes^{46,59,63-65}. Pero, como en general, son solamente series de casos, no se ha podido establecer asociación ni relación causal⁴⁶.

La técnica de fumar marihuana podría justificar estos eventos⁶²⁻⁶⁵. El «shotgunning» exhalar humo a presión en la boca de otra persona es otra práctica que podría estar relacionada con estos casos⁶⁶. Finalmente, algunos autores proponen la existencia de mecanismos inflamatorios en las bullas de los fumadores de marihuana⁶⁷.

Riesgos de infecciones respiratorias

El humo de la marihuana causa lesión epitelial, con pérdida de células ciliadas e hiperplasia de células caliciformes secretoras de moco. Estos cambios conducen a una menor depuración mucociliar, con acumulación de moco y colonización de gérmenes lo cual aumenta el riesgo de infecciones en las vías respiratorias⁶⁸. Además el THC altera la actividad fungicida y bactericida de los macrófagos alveolares³.

Los cannabinoides afectan el funcionamiento de las células inmunes tales como linfocitos B y T, y células NK^{28,69}. Además, podrían alterar la expresión de muchas citoquinas.

También, se ha observado contaminación de la marihuana con *Aspergillus fumigatus*⁷⁰ y bacterias gramnegativas⁷¹, de manera que su inhalación pudiera explicar los casos muy graves de aspergilosis en fumadores de marihuana inmunocomprometidos por VIH-sida, enfermedad granulomatosa crónica, trasplante de médula ósea, trasplante de riñón y cáncer tratados con quimioterapia^{72,73}.

El contagio de tuberculosis por compartir cigarrillos o pipa de marihuana también ha sido descrito^{74,75}.

La marihuana es un factor de riesgo independiente para las infecciones pulmonares oportunistas en VIH-sida. Sin embargo, en un estudio de cohorte multicéntrico no se identificó a la marihuana u otras drogas psicoactivas como factor de riesgo para acelerar la inmunodeficiencia⁷⁶.

Legalización del uso de marihuana y los riesgos para la salud pública

Sin entrar en las posibles consideraciones políticas y estratégicas para el control sobre el narcotráfico, se puede considerar que la legalización del cannabis para el consumo recreativo contribuirá a un incremento de la tolerancia social y a una normalización del consumo^{1,4,9,10,77}. Por otro lado, no solo estará más accesible, sino también, más asequible para toda la población⁷⁸.

Hasta la fecha los estudios y las observaciones disponibles sobre las consecuencias de las políticas de legalizar el uso de marihuana no arrojan evidencias que permitan estimar los beneficios y/o perjuicios de tales acciones. En la mayoría de los países no hay acuerdo para implantar estas políticas por lo que sería oportuno proponer estrategias de control globales similares al CMCT⁷⁹ y MPOWER⁸⁰.

Conclusiones

Hay evidencias de que la inhalación activa de humo de marihuana está asociada a enfermedades respiratorias y en particular con EPOC y cáncer, cuando hay consumo concurrente de tabaco. La composición del humo de marihuana es similar al humo de tabaco y por ende el aumento de consumo de cannabis por vía inhalatoria en las últimas décadas debe alertar a la comunidad científica sobre el posible impacto en la salud pulmonar⁸¹⁻⁸⁷.

Las evidencias disponibles todavía no son contundentes y muchos aspectos necesitan confirmación o más estudios. Sin embargo, es necesario que el médico, y en particular el neumólogo, incluya en su práctica diaria la investigación sobre el consumo de marihuana especialmente en los jóvenes. Deberá también informar que el uso recreativo no está exento de riesgos para la salud en general y el sistema respiratorio en particular⁶. Algunas de las limitaciones de la evidencia disponible son debidas a las imprecisiones del modelo de exposición al humo de marihuana, la forma de registrar estos datos y, al hecho, de que en la mayoría de los países el consumo es todavía ilegal, estableciendo barreras para recabar información certera⁸⁸. Son necesarios nuevos estudios con una cuidadosa consideración de las deficiencias mencionadas e investigación básica en modelos animales que exploren efectos sobre el aparato respiratorio.

Esta posición no se opone al uso medicinal de los derivados del cannabis con evidencia científica demostrada o a aquellas en fase de desarrollo, pero hay necesidad de diferenciarlos de las formas recreativas de consumo y demandar que sigan los procedimientos habituales para cualquier fármaco.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.* 2009;5:153-68.
2. Li HL. An archaeological and historical account of Cannabis in China. *Econ Bot.* 1974;28:437-48.
3. Biehl JR, Burnham EL. Cannabis smoking in 2015: A concern for lung health? *Chest.* 2015;148:596-606.
4. Douglas IS, Albertson TE, Folan P, Hanania NA, Tashkin DP, Upson DJ, et al. Implications of marijuana decriminalization on the practice of pulmonary critical care, and sleep medicine. A Report of the American Thoracic Society Marijuana Workgroup. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1700-10.
5. Greydanus DE, Hawver EK, Greydanus MM, Merrick J. Marijuana: current concepts. *Front Public Health.* 2013;42:1-17.
6. Lutchmansingh D, Pawar L, Savici D. Legalizing Cannabis. A physician's primer on the pulmonary effects of marijuana. *Curr Respir Care Rep.* 2014;3:200-5.
7. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Marijuana abuse [consultado 10 Feb 2016]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/marijuana>

8. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Perspectives on drugs: Health responses to new psychoactive substances; models for the legal supply of cannabis [consultado 1 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/legal-supply-of-cannabis>
9. Fundação Beckley. La descriminalización del uso de drogas en Portugal: una visión general actual [consultado 2 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.beckleyfoundation.co.uk/pdf/UNAidsBriefing6.pdf>
10. Hall W, Lynskey M. Why it is probably too soon to assess the public health effects of legalisation of recreational cannabis use in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/S2215-03661630071-2> [Publicación electrónica].
11. Lutchmansingh D, Pawar L, Savici D. Legalizing Cannabis. A physician's primer on the pulmonary effects of marijuana. *Curr Respir Care Rep*. 2014;3:200-5.
12. OEA. - Organización Estados Americanos. Annual prevalence drug use by regions and globally by drug types; Sexta Ronda de Evaluación [consultado 30 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.unodc.org/documents/wdr2014/Statistics.pdfInforme>
13. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2015 [consultado 25 May 2016]. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf [United Nations publication, Sales No. E.15.XI.6]. 2015.
14. UNOC United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report [consultado 28 Nov 2015]. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2012.html>
15. Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1 a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28:216-25.
16. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med*. 1988;318:347-51.
17. Gates P, Jaffe A, Copeland J. Cannabis smoking and respiratory health: Consideration of the literature. *Respirology*. 2014;19:655-62.
18. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol*. 1992;16:276-82.
19. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28:409-16.
20. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol*. 2008;21:494-502.
21. Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;103:239-47.
22. U.S.Department of Health and Human Services. Facing Addiction in America: The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health. U.S.Department of Health and Human Services HHS,Office of the Surgeon General. 2016.
23. Pomahacova B, van der Kooy F, Verpoorte R. Cannabis smoke condensate III: the cannabinoid content of vaporised Cannabis sativa. *Inhal Toxicol*. 2009;21:1108-11.
24. Solowij N, Broyd SJ, van Hell HH, Hazekamp A. A protocol for the delivery of cannabidiol CBD and combined CBD and 9-tetrahydrocannabinol THC by vaporisation. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:58.
25. Vachon L, FitzGerald MX, Solliday NH, Gould IA, Gaensler EA. Single-dose effects of marijuana smoke. Bronchial dynamics and respiratory-center sensitivity in normal subjects. *N Engl J Med*. 1973;288:985-9.
26. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral 9-tetrahydrocannabinol in healthy young men. *N Engl J Med*. 1973;289:336-41.
27. Calignano A, Kátona I, Désarnaud F, Giuffrida A, La Rana G, Mackie K, et al. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature*. 2000;408:96-101.
28. Turcotte C, Blanchet M-R, Laviolette M, Flamand N. Impact of Cannabis, Cannabinoids, and Endocannabinoids in the Lungs. *Front Pharmacol*. 2016;7:317-23.
29. Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, Coulson AH. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:141-8.
30. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167:221-8.
31. Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA*. 2012;307:173-81.
32. Tashkin DP. Does marijuana pose risks for chronic airflow obstruction? *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:235-6.
33. Macleod J, Robertson R, Copeland L, McKenzie J, Elton R, Reid P. Cannabis, tobacco smoking, and lung function: a cross-sectional observational study in a general practice population. *Br J Gen Pract*. 2015;65:89-95.
34. Kempker JA, Honig EG, Martin G. The effects of marijuana exposure on respiratory health in US Adults. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:135-41.
35. Kempker JA, Honig EG, Martin G. The effects of marijuana exposure on respiratory health in US Adults. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:135-41.
36. Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, McNaughton A, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*. 2007;62:1058-63.
37. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*. 2009;180:814-20.
38. Zwillich CW, Doekel R, Hammill S, Weil JV. The effects of smoked marijuana on metabolism and respiratory control. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:885-91.
39. Wu HD, Wright RS, Sassoon CS, Tashkin DP. Effects of smoked marijuana of varying potency on ventilatory drive and metabolic rate. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:716-21.
40. Bolla KI, Lesage SR, Gamaldo CE, Neubauer DN, Funderburk FR, Cadet JL, et al. Sleep disturbance in heavy marijuana users. *Sleep*. 2008;31:901-8.
41. Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine,ecstasy and marijuana. *Sleep Med Rev*. 2008;12:381-9.
42. Scher MS, Richardson GA, Coble PA, Day NL, Stoffer DS. The effects of prenatal alcohol and marijuana exposure: disturbances in neonatal sleep cycling and arousal. *Pediatr Res*. 1988;24:101-5.
43. Owen KP, Suttar ME, Albertson TE. Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46:65-81.
44. Polen MR, Sidney S, Tekawa IS, Sadler M, Friedman GD. Health care use by frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco. *West J Med*. 1993;158:596-601.
45. Moore BA, Augustson EM, Moser RP, Budney AJ. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J Gen Intern Med*. 2005;20:33-7.
46. Tan C, Hatam N, Treasure T. Bullous disease of the lung and cannabis smoking: insufficient evidence for a causative link. *J R Soc Med*. 2006;99:77-8.
47. 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.
48. Tashkin DP, Simmons MS, Tseng CH. Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis. *COPD*. 2012;9:367-74.
49. Sparacino CM, Hyldborg PA, Hughes TJ. Chemical,biological analysis of marijuana smoke condensate. *NIDA Res Monogr*. 1990;99:121-40.
50. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:173-9.
51. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 2015;136:894-903.
52. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1829-34.
53. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Tekawa IS. Marijuana use and cancer incidence California, United States. *Cancer Causes Control*. 1997;8:722-8.
54. Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166:1359-67.
55. Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaïm-Luzon V, Ayoub WB, et al. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1398-403.
56. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*. 2013;24:1811-20.
57. Fligel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest*. 1997;112:319-26.
58. Martinasek MP, McGrogan JB, Mayo A. A systematic review of the respiratory effects of inhalational marijuana. *Respir Care*. 2016;61:1543-51.
59. Hii SW, Tam JD, Thompson BR, Naughton MT. Bullous lung disease due to marijuana. *Respirology*. 2008;13:122-7.
60. Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax*. 2000;55:340-2.
61. Van Landeghem A, Arys B, Heyse C, Gosselin R. Lung emphysema caused by marijuana smoking. *JBR-BTR*. 2012;95:166-7.
62. Hazouard E, Koninck JC, Attucci S, Fauchier-Rolland F, Brunereau L, Diot P. Pneumothorax and pneumomediastinum caused by repeated Muller's maneuvers: complications of marijuana smoking. *Ann Emerg Med*. 2001;38:694-7.
63. Almeida RR, Zanetti G, Souza AS Jr, Souza LS, Silva JL, Escuissato DL, et al. Cocaine-induced pulmonary changes: HRCT findings. *J Bras Pneumol*. 2015;41:323-30.
64. Birrer RB, Calderon J. Pneumothorax, pneumomediastinum, and pneumopericardium following Valsalva's maneuver during marijuana smoking. *N Y State J Med*. 1984;84:619-20.
65. Núñez Delgado Y, Eisman Hidalgo M, Valero González MA. Primary bullous disease of the lung in a young male marijuana smoker. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:428-9.
66. Welsh C, Goldberg R, Tapscott S, Medoff D, Rosenberg S, Dixon L. Shotgunning in a population of patients with severe mental illness and comorbid substance use disorders. *Am J Addict*. 2012;21:120-5.
67. Fiorelli A, Accardo M, Vicidomini G, Messina G, Laperuta P, Santini M. Does cannabis smoking predispose to lung bulla formation? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22:65-71.
68. Tashkin DP, Baldwin GC, Sarafian T, Dubinett S, Roth MD. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol*. 2002;42 Suppl:71-81.
69. Roth MD, Whittaker K, Salehi K, Tashkin DP, Baldwin GC. Mechanisms for impaired effector function in alveolar macrophages from marijuana and cocaine smokers. *J Neuroimmunol*. 2004;147(1-2):82-6.

70. Kagen SL. Aspergillus: an inhalable contaminant of marihuana. *N Engl J Med.* 1981;304:483-4.
71. Verweij PE, Kerremans JJ, Voss A, Meis JF. Fungal contamination of tobacco and marijuana. *JAMA.* 2000;284:2875.
72. Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest.* 1988;94:432-3.
73. Cescon DW, Page AV, Richardson S, Moore MJ, Boerner S, Gold WL. Invasive pulmonary aspergillosis associated with marijuana use in a man with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2214-5.
74. Oeltmann JE, Oren E, Haddad MB, Lake Lk, Harrington TA, Ijaz K, et al. Tuberculosis outbreak in marijuana users, Seattle, Washington, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1156-9.
75. Thu K, Hayes M, Miles S, Tierney L, Foy A. Marijuana 'bong' smoking and tuberculosis. *Intern Med J.* 2013;43:456-8.
76. Kaslow RA, Blackwelder WC, Ostrow DG, Yerg D, Palenicek J, Coulson AH, et al. 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;261:3424-9.
77. Keyes KM, Schulenberg JE, O'Malley PM, Johnston LD, Bachman JG, Li G, et al. The social norms of birth cohorts and adolescent marijuana use in the United States, 1976-2007. *Addiction.* 2011;106:1790-800.
78. Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, et al. Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:1235-42.
79. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. 2003. [consultado 31 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/fctc/en/>
80. World Health Organization. World Health Organization- Bloomberg Initiative to Reduce Tobacco Use MPOWER [consultado 2 Feb 2017]. Disponible en: www.who.int/tobacco/mpower/en
81. Assad NA, Kapoor V, Sood A. Biomass smoke exposure and chronic lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:150-7.
82. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ.* 2000;78:1078-92.
83. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 1981;66:1191-308.
84. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:693-718.
85. Fontham E, Alavanja M, Buffler P, Franceschi S, Gao YT, Gupta PC, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:99-106.
86. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest.* 2010;138:20-31.
87. Regalado J, Pérez-Padilla R, Sansores R, Páramo Ramirez J, Brauer M, Paré P, et al. The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in rural Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:901-5.
88. Wilcox CE, Bogenschutz MP, Nakazawa M, Woody G. Concordance between self-report and urine drug screen data in adolescent opioid dependent clinical trial participants. *Addict Behav.* 2013;38:2568-74.