

Socidrogalcohol

Guía clínica de
cannabis

GUIAS CLÍNICAS
SOCIDROGALCOHOL
BASADAS EN LA
EVIDENCIA CIENTÍFICA

GUÍA CLÍNICA DE CANNABIS

**Guías clínicas SOCIDROGALCOHOL basadas en la EVIDENCIA
CIENTÍFICA**

Socidrogalcohol

SOCIDROGALCOHOL

Sociedad Científica Española
de Estudios sobre el Alcohol,
el Alcoholismo y las otras Toxicomanías



FINANCIADO POR



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD

SECRETARÍA DE ESTADO
DE SANIDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL
SOBRE DROGAS

Prólogo

El cannabis es la sustancia ilícita más consumida en España. Es la droga que más personas declaran haber consumido, si no tenemos en cuenta las que son de curso legal como el alcohol y el tabaco. Además, a lo largo de las últimas décadas, se aprecia un incremento tanto en la frecuencia como en la intensidad de su consumo. Con un segmento de consumidores diarios creciente, no debe extrañar que se haya convertido en una de las sustancias que llevan a más personas a buscar ayuda para dejarla en los centros de atención a las adicciones. Entre las drogas ilegales, el cannabis se sitúa actualmente en segundo lugar detrás de la cocaína y muy por encima de los opiáceos en lo que respecta al número de demandas de inicio de tratamiento; de hecho, en muchas provincias es la primera.

Las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado, las Policías Autonómicas, los Servicios de Vigilancia Aduanera y la Fiscalía Antidroga se enfrentan desde hace décadas al tráfico de cannabis y, cada vez más, a la producción en nuestro propio suelo. Esta dinámica ha llevado a un crecimiento de las mafias vinculadas a su tráfico, con la mayor presencia en nuestro país de grupos organizados y un incremento de la violencia asociada. Se ha convertido por tanto en un problema sanitario y social de primer orden.

La percepción social del cannabis lo identifica a menudo con una droga blanda y no reconoce sus efectos negativos. Sin embargo, un análisis riguroso no puede ignorar los problemas que plantea. Como en el caso del alcohol, los impactos negativos del cannabis no se limitan a los grandes consumidores con criterios de abuso o dependencia. Entre otros, han de incluir también las lesiones causadas por personas intoxicadas, otros efectos y consecuencias causados en el organismo y en las actividades y desarrollo vital de las personas, los cuadros psicóticos agudos (más frecuentes en jóvenes consumidores noveles) o el posible daño a terceros. Es bien cierto que no plantea los mismos problemas que la heroína, pero no se puede trivializar ni banalizar su consumo.

El reconocimiento de que para algunas enfermedades crónicas que no responden bien al tratamiento (como la esclerosis múltiple o algunas formas de epilepsia) hay pacientes que se benefician de compuestos cannabinoides ha llevado a reconocer un posible potencial terapéutico del cannabis. Por eso se ha modificado su clasificación en la Convención Única sobre Estupefacientes, que es el tratado internacional que rige su fiscalización, habiéndose implicado España en esta revisión con su voto favorable. De hecho, en nuestra farmacopea hay productos derivados del cannabis que cuentan con financiación del Sistema Nacional de Salud.

En los últimos tiempos, algunos países han ido regulando la disponibilidad del cannabis con fines terapéuticos lo que, en ciertos casos, ha resultado colateralmente en un aumento considerable de su disponibilidad para otros usos. Incluso hay tres países -y diversos estados en los EEUU- que posibilitan un acceso amplio al uso de cannabis de forma general. Esta dinámica se ha acompañado de una narrativa que no sólo banaliza las consecuencias adversas de su consumo, si no que invoca todo tipo de presuntos efectos beneficiosos. En nuestro país, este discurso ha permeado algunos medios de comunicación. Se echa en falta un esfuerzo por reflejar en los medios de manera más rigurosa el estado actual del conocimiento científico, así como el análisis de las consecuencias de las políticas que en otros contextos han llevado a una mayor disponibilidad y consumo, cuyo impacto negativo sobre la salud ya empieza a ser visible.

Por eso es necesario disponer de documentos de referencia basados en la ciencia y el conocimiento, y actualizados. Se necesita que procedan de fuentes acreditadas y legitimadas, que contribuyan al conocimiento de los profesionales, que estén accesibles para la ciudadanía y que sirvan de referencia, desplazando a fuentes interesadas en generar confusión y opacidad. Con esta guía clínica que va más allá de la clínica, Socidrogalcohol realiza una aportación importante. Por eso, para el Plan Nacional sobre Drogas su edición representa un hito que celebramos.

Quisiera aquí expresar mi agradecimiento a Francisco Pascual y a todo el equipo de Socidrogalcohol por mantener en marcha la mayor sociedad profesional en el ámbito de las adicciones, con sus actividades editoriales, de formación, de encuentro, y de difusión y abogacía, por mantener su revista, y por embarcarse en este proyecto. Asimismo, resulta obligado felicitar a Hugo López-Pelayo y a María Teresa Cortés-Tomás, por una labor editorial encomiable. Con excesiva frecuencia, las publicaciones de este tipo son una mera compilación más o menos deslavazada de capítulos redactados por personas cercanas a los editores, que en parte se solapan y en parte dejan lagunas, y con un grado de actualización diverso. No es el caso de esta guía, que es fruto de un diseño muy pensado y con ambición integral, y que ha sido objeto de una edición cuidada y meticulosa. También quiero hacer expreso mi agradecimiento a todos los autores que han aportado su conocimiento actualizado y riguroso. A veces, los investigadores y profesionales no dedican el mismo esfuerzo a las publicaciones sin factor de impacto, pero no es el caso y ello ha permitido que pueda ver la luz una publicación científica que da cobertura a algunos aspectos que suelen ser objeto de atención, pero también a otros mucho menos conocidos, que se basa en la evidencia disponible y que estará a disposición de todos y accesible a través de internet.

Esta guía ofrece a las personas que trabajan en la prevención y en el tratamiento de las adicciones un texto de referencia excelente, riguroso y actualizado, y es una muestra más de los frutos que se obtienen a partir de una colaboración que es principio básico de la concepción y funcionamiento del Plan Nacional sobre Drogas, que comporta la sinergia de todos los interlocutores que lo conforman.

En un país como España, que cuenta con una organización política y de la administración muy descentralizada y también con una sociedad civil organizada y fuerte, un problema complejo sólo puede abordarse de forma conjunta. Va desde lo local -donde están los problemas- y lo autonómico -donde se gestionan los servicios- hasta la Administración General del Estado. Abarca los esfuerzos del sector público y los de las entidades sin ánimo de lucro y asociaciones. Entre tod@s avanzamos: y es que, desde siempre, el Plan es de tod@s, el Plan somos tod@s.

Joan-Ramon Villalbí

Delegado del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

Coordinadores y revisión interna:

Hugo López Pelayo

María Teresa Cortés-Tomás

Índice de autores:

Sinclair Carr

Center for Interdisciplinary Addiction Research (ZIS), Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg; Heidelberg Institute of Global Health, Faculty of Medicine and University Hospital, Heidelberg University, Heidelberg, Alemania.

Sinja Klinger

Technische Universität Dresden, Alemania.

Jakob Manthey

Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, TU Dresden, Dresden; Centre for Interdisciplinary Addiction Research, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg; Department of Psychiatry, Medical Faculty, University of Leipzig, Leipzig, Alemania.

Manuel Isorna Folgar

Universidad de Vigo, Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Departamento de Análisis e Intervención Psicosocioeducativa, Facultad Ciencias Educación y Trabajo Social, Ourense, Grupo PS1.

Otger Amatller Gutiérrez

Coordinador Área de Prevención de la Fundación Salud y Comunidad. Equipo de dirección del Máster de Drogodependencias de la Universidad de Barcelona.

José Luis Carballo Crespo

Departamento de Psicología de la Salud, Universidad Miguel Hernández de Elche, España

Ainhoa Coloma-Carmona

Departamento de Psicología de la Salud, Universidad Miguel Hernández de Elche, España.

José Antonio Giménez-Costa

Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad de Valencia, Valencia, España.

María Teresa Cortés-Tomás

Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Mercedes Balcells Oliveró

Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría y Psicología (Institut Clínic de Neurociències), Hospital Clínic de Barcelona; Grup Recerca Addiccions Clínic (GRAC-GRE), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

María Teresa Pons Cabrera

Grup Recerca Addiccions Clínic (GRAC-GRE), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

Clara Oliveras Salvà

Grup Recerca Addiccions Clínic (GRAC-GRE), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

Hugo López Pelayo

Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría y Psicología (Institut Clínic de Neurociències), Hospital Clínic de Barcelona; Coordinador Junior de grupo (R3B), Grup Recerca Addiccions Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

Patricia Motos Sellés

Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Sílvia Font Mayolas

Institut de Recerca sobre Qualitat de Vida, Universitat de Girona, España.

João Paulo Capela

Laboratorio Asociado i4HB - Instituto de Salud y Bioeconomía, Facultad de Farmacia, Universidad de Porto, Portugal; UCIBIO - Unidad de Biociencias Moleculares Aplicadas, Laboratorio de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Porto, Portugal; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

Félix Dias Carvalho

Laboratorio Asociado i4HB - Instituto de Salud y Bioeconomía, Facultad de Farmacia, Universidad de Porto, Portugal; UCIBIO - Unidad de Biociencias Moleculares Aplicadas, Laboratorio de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Porto, Portugal.

Francisco Arias Horcajadas

Servicio de Psiquiatría, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España.

María Báez Santana

Servicio de Psiquiatría, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España.

Sergio Fernández-Artamendi

Departamento de Psicología, Universidad Loyola Andalucía, España.

Carla López Núñez

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento psicológicos, Facultad de Psicología, Universidad de Sevilla.

Benjamin Climent Diaz

Consorci Hospital General Universitari de València, Valencia, España.

Francisco Pascual Pastor

Presidente Socidrogalcohol, Asesor de CAARFE. Investigador grupo prevengo UMH, Coordinador UCA-ALCOI, Grupo ibero ciencia. España.

Eugènia Campeny de Lara

Sub-direcció general de Drogodependències, Agència de Salut Pública de Catalunya, Barcelona, España.

Cristina Casajuana Kögel

Sub-direcció general de Drogodependències, Agència de Salut Pública de Catalunya, Barcelona, España.

Regina Muñoz Galán

Sub-direcció general de Drogodependències, Agència de Salut Pública de Catalunya, Barcelona, España.

Joan Colom Farran

Sub-direcció general de Drogodependències, Agència de Salut Pública de Catalunya, Barcelona, España.

Listado de revisores externos**Judit Tirado Muñoz**

Grupo de Investigación en Adicciones (GRAd), Programa de Investigación en Neurociencias, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Biomèdiques, Barcelona, España.

Javier Goti Elejalde

IMQ Amsa. Servicio de Psiquiatría y Psicología. Bilbao, España.

Albert Batalla Cases

Departamento de Psiquiatría, University Medical Center Utrech Brain Center, Universidad de Utrecht, Utrecht, Países Bajos.

Begoña Gonzalvo Cirac

CAS Girona. Parc Sanitari Martí i Julià. Institut Assistència Sanitària. Girona. Departament Salut. Generalitat Catalunya.

María Teresa Bobes Bascaran

Servicio de Salud del Principado de Asturias. Departamento de Psicología de la Universidad de Oviedo. CIBERSAM. ISPA. INEUROPA.

ÍNDICE

<i>Metodología para la elaboración de la guía clínica.....</i>	<i>11</i>
PARTE 1. INTRODUCCIÓN	13
CAPÍTULO 1: Epidemiología.....	14
1.1. Prevalencia e incidencia del consumo de cannabis en España, Europa y el Mundo	14
1.1.1. Situación del consumo de cannabis en España.....	14
1.1.2. Situación del consumo de cannabis en Europa.....	17
1.1.3. Situación del consumo de cannabis en el Mundo	19
1.2. Cambios en el patrón de consumo y en la potencia de cannabis en los últimos años	20
1.2.1. Evolución del patrón de consumo de cannabis en los últimos años en España.....	20
1.2.2. Evolución del patrón de consumo de cannabis en los últimos años, en Europa.....	22
1.2.3. Evolución del patrón de consumo de cannabis en los últimos años en el Mundo.....	23
1.2.4. Cambios en la potencia del cannabis	23
1.3. El mercado legal de cannabis.....	24
1.4. El mercado ilegal del cannabis.....	28
1.5. Estimaciones del impacto del consumo de cannabis en la salud y principales indicadores de daño individual y social relacionados con el consumo de cannabis	30
1.5.1. Efectos beneficiosos del cannabis	30
1.5.2. Efectos adversos del uso del cannabis	32
1.5.3. Estimaciones de la carga de morbilidad atribuible al cannabis	37
1.5.4. Daño individual	38
1.5.5. Daño social	40
1.5.6. Costes económicos del uso de cannabis	40
1.6. Desafíos para la epidemiología en la evaluación del consumo de cannabis.....	42
1.6.1. Falta de estudios de cohortes y datos de registro fiables	42
1.6.2. La importancia de las relaciones dosis-respuesta	44
1.6.3. Desafíos para diferenciar la exposición al cannabis	45
PARTE 2. Prevención.....	56
CAPÍTULO 2: Determinantes o factores que promueven el consumo o reducen su probabilidad	57
2.1. Factores moduladores del consumo de cannabis a nivel psicosocial.....	57
2.2. Factores de protección y riesgo familiar	59
2.3. Factores individuales de riesgo y protección	60
2.3.1. Diferencias de sexo y género	60
2.3.2. Personalidad y temperamento.....	63
2.3.3. Psicopatología y consumo de cannabis.....	64
2.4. Neurobiología de la adicción al cannabis.....	66
2.4.1. El sistema de recompensa cerebral y sus conexiones.....	66
2.4.2. La vía de la recompensa y el THC.....	67
2.5. Consumo de cannabis como mecanismo de afrontamiento.....	67

2.6. Factores genéticos y biológicos que pueden facilitar el inicio, dependencia y trastornos asociados al consumo de cannabis	68
2.7. Factores ambientales o estructurales y consumo de cannabis	69
2.7.1. Leyes, legalización, accesibilidad y percepción del riesgo	70
2.7.2. Intereses económicos	73
<i>CAPÍTULO 3. Medidas y programas de prevención: puntos fuertes y débiles.....</i>	83
3.1. Programas universales. ¿cuáles son las intervenciones escolares más eficaces para cambiar las actitudes de los jóvenes hacia el consumo de cannabis?..	83
3.1.1. Resultados de las investigaciones de prevención universal.....	83
3.1.2. Descripción de los programas de prevención universal escolar	94
3.1.3. Efectos de los programas	98
3.2. Programas de prevención selectiva e indicada: ¿Cuáles son las medidas más eficaces?.....	101
3.2.1. Programas de prevención presenciales	101
3.2.2. Intervenciones por ordenador o Internet.....	111
<i>Parte 3. Intervención</i>	141
<i>CAPÍTULO 4: Cribado y diagnóstico del trastorno por consumo de cannabis y las comorbilidades</i>	142
4.1. Instrumentos de cribado del consumo de cannabis	142
4.2. Clasificaciones diagnósticas: comparativa y limitaciones	145
4.2.1. Trastornos por uso de cannabis.....	145
4.2.2. Abstinencia al cannabis	146
4.3. Principales comorbilidades en salud mental	147
4.3.1. Cannabis y psicosis.....	147
4.3.2. Cannabis y trastornos afectivos	148
4.3.3. Cannabis y trastornos de ansiedad	149
4.3.4. Cannabis y juego patológico.....	149
4.3.5. Cannabis y trastornos de personalidad	149
4.3.6. Dependencia al cannabis y otras sustancias.....	150
4.4. Principales comorbilidades en salud física	151
4.4.1. Cannabis y sistema nervioso central.....	152
4.4.2. Cannabis y aparato cardiovascular	152
4.4.3. Cannabis y sistema respiratorio	152
4.4.4. Cannabis y sistema digestivo	152
4.4.5. Cannabis y cáncer	153
4.4.6. Salud perinatal	153
4.4.7. Otros problemas de salud.....	153
4.5. Principales consecuencias derivadas del consumo a corto, medio y largo plazo..	154
4.5.1. Consecuencias psicosociales	154
4.5.2. Consecuencias en la práctica deportiva	157
4.5.3. Impulsividad	160
4.5.4. Calidad de vida	164
4.6. La entrevista clínica en el trastorno por consumo de cannabis.....	169
4.7. Exploraciones complementarias: neuroimagen y neuropsicología	171
4.7.1. Neuroimagen y trastorno por uso de cannabis.....	171
4.7.2. Efectos sobre la neurocognición y evaluaciones neuropsicológicas	173

4.8. Exploraciones complementarias: pruebas de laboratorio y otras pruebas diagnósticas.....	176
4.8.1. Composición del cannabis, farmacocinética y farmacodinámica.....	176
4.8.2. Matrices biológicas y métodos analíticos utilizados para la determinación de cannabinoides	179
<i>CAPÍTULO 5: Tratamiento farmacológico del trastorno por consumo de cannabis y las condiciones asociadas.....</i>	196
5.1. Farmacoterapias para la dependencia y abstinencia de cannabis: revisión de los ensayos clínicos aleatorizados.	196
5.1.1. Resultados.....	196
5.2. Peculiaridades del tratamiento farmacológico en trastornos mentales con consumo comórbido de cannabis.....	216
5.2.1. Peculiaridades del tratamiento farmacológico en la psicosis con consumo comórbido de cannabis.....	216
5.2.2. Peculiaridades del tratamiento farmacológico en los trastornos del humor con consumo comórbido.....	222
5.2.3. Peculiaridades del tratamiento farmacológico en otros trastornos mentales con consumo comórbido de cannabis.....	226
<i>CAPÍTULO 6. Evidencia de la intervención psicosocial en el proceso de cambio... 233</i>	
6.1. Intervenciones eficaces para el tratamiento psicológico de los Trastornos por Uso de Cannabis.....	234
6.1.1. Revisiones sistemáticas	234
6.1.2. Ensayos clínicos aleatorizados	236
6.2. Resumen de la evidencia.....	248
6.2.1. Enfoques Motivacionales.....	248
6.2.2. Terapias conductuales y Cognitivo-Conductuales.....	249
6.2.3. Terapia Cognitivo-Conductual + Entrevista Motivacional.....	250
6.2.4. Manejo de Contingencias	250
6.2.5. Terapias centradas en la familia	251
6.2.6. Tercera Generación.....	252
6.2.7. Otros	252
<i>CAPÍTULO 7. Tratamiento en situaciones especiales.....</i>	257
7.1. Cannabis y mujeres en edad fértil.....	257
7.1.1. Embarazo y salud materna.....	257
7.1.2. Embarazo y salud del feto y neonato.....	258
7.1.3. Lactancia.....	258
7.2. Síndrome hiperémesis cannabica	260
7.3. Cannabis y Tercera Edad.....	266
7.3.1. Intervención farmacológica:	270
7.3.2. Intervención psicoterapéutica:	270
7.3.3. Propuestas de mejora:	271
<i>Parte 4. Últimas tendencias.....</i>	278
<i>Capítulo 8: Nuevas líneas de tratamiento y retos de futuro.....</i>	279
8.1. Cannabidiol	279
8.2. Otros tratamientos farmacológicos en investigación	283
8.3. Estimulación cerebral.....	289

Metodología para la elaboración de la guía clínica

Con objeto de elaborar una guía basada en la evidencia científica, que incluya la información relevante y actualizada que debe manejar un profesional, se ha seguido una metodología de trabajo conjunta en todos los capítulos con alguna excepción. Los autores de la introducción (parte 1), los apartados 8.2 (parte 4) y 4.5 (parte 3) han tenido más libertad en la selección de la metodología a seguir por las características de los mismos. El capítulo introductorio requiere de información que proviene de base de datos de organizaciones estatales o internacionales en combinación con literatura científica reciente (últimos 5 años). En el caso del capítulo 8.2 requería de una revisión exhaustiva de la base de datos “clinicaltrials.gov” que no podía encajar en la metodología PRISMA ni en el análisis de recomendaciones GRADE (ver más adelante). Por otra parte, el capítulo 4.5 se trata de un compendio breve de la entrevista clínica (combinación de la entrevista motivacional y la evaluación médico-psicológica) utilizada habitualmente en el campo de las adicciones adaptada al trastorno por consumo de cannabis y cuya base teórica se nutre de la revisión de la literatura que se desarrolla en el resto de la guía clínica. Con las excepciones anteriormente citadas, la revisión sistemática de la literatura correspondiente a cada capítulo se ha realizado siguiendo la guía PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>), sirviéndose de la lista de verificación (PRISMA-P) como protocolo de referencia que garantizase la calidad de la revisión efectuada.

Además, se han primado las búsquedas documentales de trabajos publicados en los últimos 10 años y preferiblemente en los últimos 3 años. En todos los casos, se han seleccionado preferentemente estudios de máxima calidad -metaanálisis y revisiones sistemáticas- recurriéndose a otro tipo de estudios (estudios experimentales aleatorizados con grupo control, ensayos abiertos o estudios observacionales).

Tras el análisis de toda la información, los diferentes autores han incluido un apartado de recomendaciones consensuadas orientadas a la práctica clínica basándose para poder establecerlas en la clasificación GRADE (<https://www.gradeworkinggroup.org/>), versión adaptada por EBM Guidelines Editorial Team (grupo John Wiley & Sons, Inc.) (https://www.essentialvidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=grade).

Cada uno de los capítulos, junto con las recomendaciones finales propuestas por los autores, han sido revisados por los coordinadores de la guía (HLP, MTCT). La segunda versión se ha remitido a expertos en distintos aspectos relacionados con cada una de las temáticas abordadas. Las aportaciones efectuadas por estos expertos, tras la revisión efectuada, han sido sometidas nuevamente a la valoración por parte de los autores de la

guía, introduciendo los cambios oportunos y ajustando de este modo la redacción definitiva de los diferentes capítulos.

PARTE 1. INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1: Epidemiología

1.1.Prevalencia e incidencia del consumo de cannabis en España, Europa y el Mundo

Eugènia Campeny de Lara, Cristina Casajuana Kögel, Regina Muñoz Galán y Joan Colom Farran

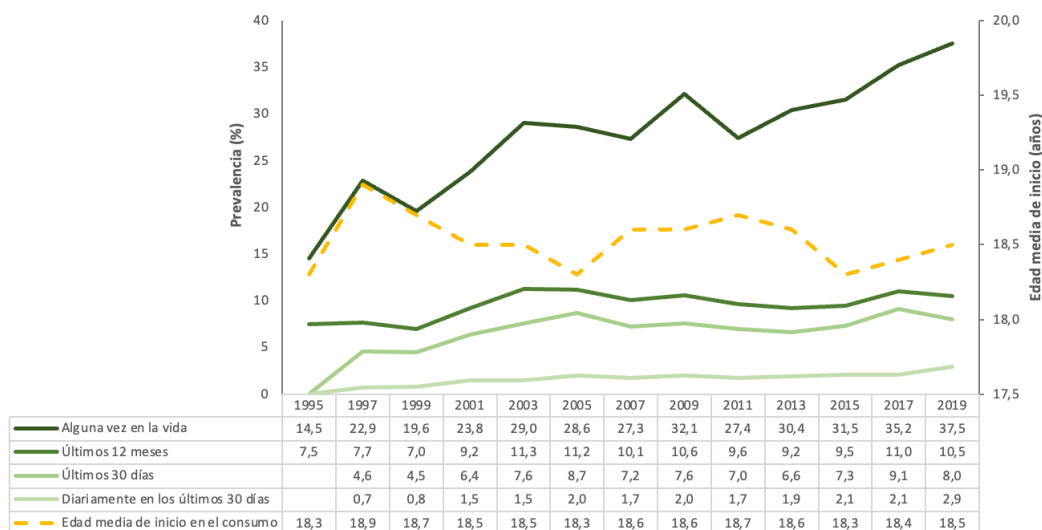
El consumo de cannabis está muy extendido en todo el mundo, siendo la tercera droga más consumida después del alcohol y del tabaco. Además, las encuestas ponen de manifiesto que el cannabis es la droga ilegal cuyo consumo se inicia a una edad más temprana.

En España, se realizan dos encuestas bianuales sobre consumo de sustancias, en años alternos. Una de ellas es la “Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España” (EDADES), que es una encuesta domiciliaria dirigida a personas entre 15 y 64 años; la otra es la “Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España” (ESTUDES) que es autoadministrada en jóvenes de 14 a 18 años. El indicador de admisiones a tratamiento por consumo de sustancias psicoactivas y el indicador de urgencias hospitalarias en consumidores de sustancias psicoactivas son indicadores indirectos del consumo de sustancias psicoactivas.

1.1.1. Situación del consumo de cannabis en España

Según los datos de la encuesta EDADES (1), se observa una tendencia creciente, especialmente en la última década, en la prevalencia del consumo de cannabis alguna vez en la vida, llegando en el año 2019-2020 a valores máximos, con una prevalencia del 37,5% en la población de 15 a 64 años (Figura 1). Así, el consumo en el último año se situó en el 2019-2020 en el 10,5%, en el último mes fue del 8,0% y el consumo diario fue del 2,9%. Además, la edad media de inicio del consumo se mantiene bastante estable alrededor de los 18,5 años y su consumo está más extendido en hombres que en mujeres (en el último año: 14,6% y 6,3%; en el último mes: 11,4% y 4,7%).

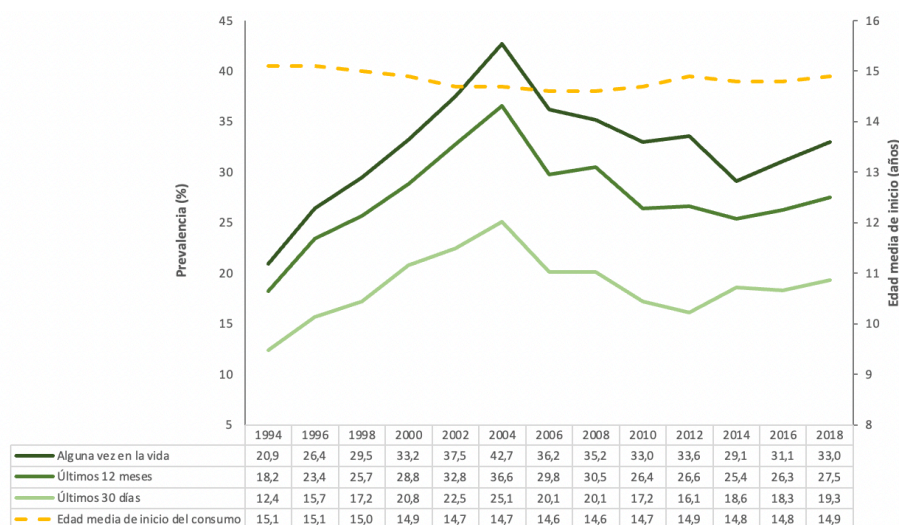
Figura 1. Evolución de la prevalencia de consumo de cannabis y edad media de inicio en el consumo de cannabis en la población de 15-64 años (%)



FUENTE: OEDA: Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES)

Los resultados de la serie de la encuesta ESTUDES (2) indican que, en todos los indicadores, la prevalencia del consumo de cannabis entre los jóvenes ha aumentado en las tres últimas ediciones rompiendo la tendencia descendiente iniciada en el año 2006 (Figura 2). En concreto, en el año 2018-2019, el 33% de los estudiantes afirmaron haber consumido cannabis alguna vez en la vida, el 27,5% en el último año y el 19,3% en el último mes. La edad media de inicio en el consumo de cannabis oscila alrededor de los 15 años. Igual que en la población de 15 a 64 años, el consumo de cannabis está más extendido en los chicos, pero con menos diferencia respecto a las chicas (en el último año: 29,2% y 25,9%; en el último mes: 21,5% y 17,3%).

Figura 2. Evolución de la prevalencia de consumo de cannabis entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14-18 años (%) y edad media de inicio en el consumo (años)



FUENTE: OEDA: Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES)

Respecto a la disponibilidad percibida, es decir, cuánto de fácil o difícil es obtener cannabis, entre los alumnos de 14 a 18 años, el 68,1% consideró que era fácil o muy fácil conseguir cannabis. En cuanto a la percepción de riesgo, es decir, en qué medida se cree que su consumo puede ocasionar problemas, el 87,5% de los estudiantes opinó que su consumo habitual podía conllevar bastantes o muchos problemas y más de la mitad, el 51,9%, afirmó que el consumo esporádico de esta sustancia podría causar bastantes o muchos problemas de salud. En los últimos años, ha aumentado la disponibilidad percibida y ha disminuido la percepción de riesgo por el consumo de cannabis entre los estudiantes, coincidiendo con el aumento de consumo en los últimos años.

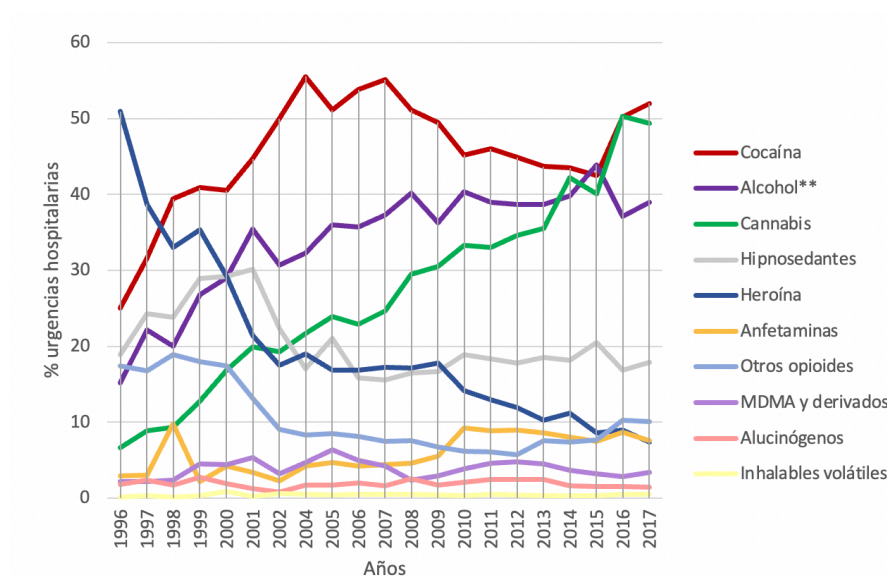
En cambio, en la población de 15 a 64 años, ha ido disminuyendo la percepción de disponibilidad y aumentando la percepción de riesgo del consumo de cannabis. En 2019, el 59,4% pensaba que le sería fácil o muy fácil conseguir esta sustancia en 24 horas. El 85,3% opinó que el consumo habitual de cannabis podría ocasionar bastantes o muchos problemas para la salud y el 66,3% de las personas afirmaban que su consumo esporádico podría ser bastante o muy perjudicial para la salud.

Según datos del indicador de admisiones a tratamiento por consumo de sustancias psicoactivas extraído del Informe 2020 del Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) (1), en el año 2018, el 28,1% de las admisiones a tratamiento por abuso o dependencia de drogas ilegales y el 18,2% respecto el total de admisiones por

drogas legales e ilegales (excepto el tabaco) fueron debidas al consumo de cannabis. En la última década, el número de admisiones a tratamiento por cannabis mostró una tendencia ascendente hasta el año 2013, iniciando en 2014 un descenso hasta el 2017. Los datos disponibles del último año muestran un ligero repunte en el número de admisiones a tratamiento. Si se tienen en cuenta sólo las admisiones a tratamiento en el grupo de menores de 18 años, se observa que en el 96,8% de las a admisiones la droga principal que motivó el tratamiento fue el cannabis.

Respecto al indicador de urgencias hospitalarias en consumidores de sustancias psicoactivas según el Informe 2020 del OEDA, en el 2018 el 49,4% de los episodios de urgencias relacionados con el consumo no médico de sustancias psicoactivas estaban relacionados con el consumo de cannabis, sólo superado por la cocaína en el 52,0% de los episodios. Se puede ver una tendencia claramente ascendente en el número de episodios relacionados con el consumo de cannabis (Figura 3).

Figura 3. Evolución de los episodios de urgencias hospitalarias relacionadas con el consumo de sustancias psicoactivas, según el tipo de droga



**El alcohol solo se registra cuando aparece acompañado de otra sustancia

FUENTE: OEDA: Indicador de urgencias hospitalarias por consumo de sustancias psicoactivas

1.1.2. Situación del consumo de cannabis en Europa

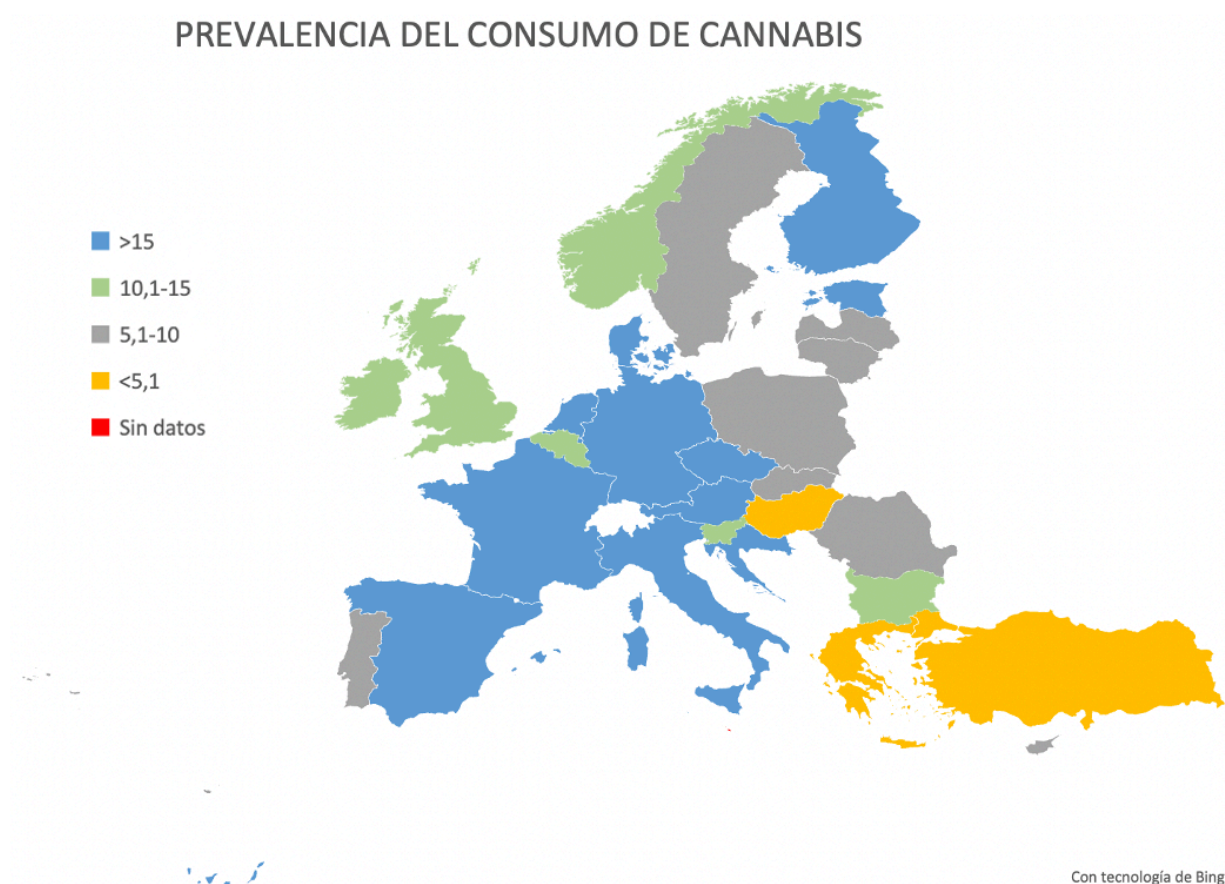
En Europa, el cannabis también es la droga ilegal más disponible y la que presenta un consumo más elevado. Según datos del Informe de drogas 2021 (3) del *European*

Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), el 27,7% de la población entre 15 y 64 años ha consumido cannabis alguna vez en la vida.

Aproximadamente el 15% de los adultos jóvenes entre 15 y 34 años afirmaron consumir cannabis en el último año, presentando los hombres una prevalencia del doble que las mujeres.

Los países con prevalencias más elevadas de consumo de cannabis en el último año en adultos jóvenes de entre 15 y 34 años eran Francia, Italia, Croacia y España (Figura 4) (3). En la mayoría de los países se observan tendencias claramente crecientes en la última década.

Figura 4. Prevalencia del consumo de cannabis en el último año en adultos jóvenes (15-34 años): Tendencias y datos más recientes (Datos EMCDDA)



A partir de encuestas dirigidas a la población general, se estima que alrededor del 1% de los adultos en la Unión Europea consumen cannabis a diario o casi a diario. La mayoría de ellos (60%) son jóvenes menores de 35 años y tres de cada cuatro son hombres.

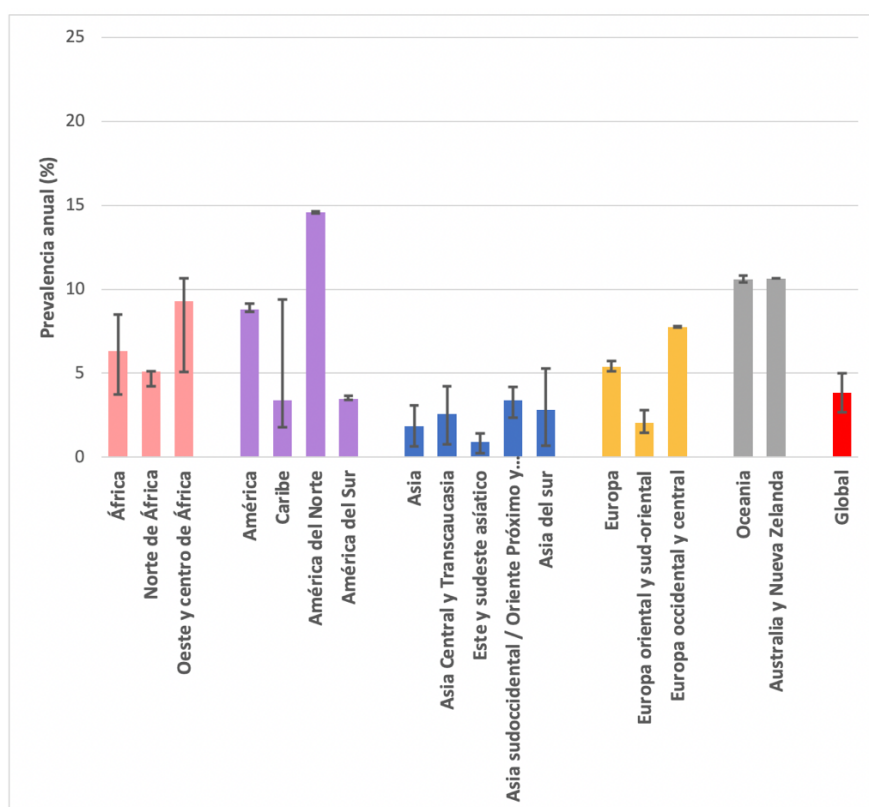
Cuando se tienen en cuenta otros indicadores, como las admisiones a tratamiento por consumo de cannabis, se observa que en Europa en el año 2019 hubo alrededor de

111.000 personas que fueron admitidas a tratamiento en centros especializados en adicciones y alrededor del 56% era la primera vez que iniciaban tratamiento.

1.1.3. Situación del consumo de cannabis en el Mundo

Según Naciones Unidas (4), se estima que en el año 2018 había 192 millones de personas que consumieron cannabis el último año, que sería un 3,9% de la población de entre 15 y 64 años. La prevalencia del consumo en el último año (Figura 5) es bastante superior a la media en las regiones de América del Norte (14,6%), Australia y Nueva Zelanda (10,6%) y el Centro y Oeste de África (9,3%).

Figura 5. Prevalencia del consumo de cannabis en el último año en las diferentes regiones del mundo, 2018

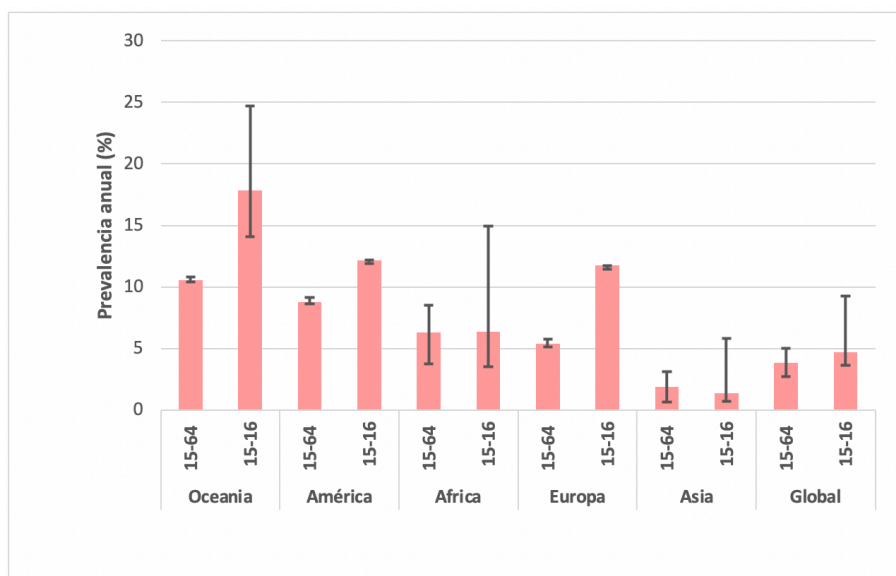


FUENTE: UNODC basado en los datos reportados por cuestionarios anuales y otras fuentes oficiales.

A nivel global, el cannabis sigue siendo la droga ilegal más consumida entre los jóvenes. Se estima que de los 13 millones de jóvenes entre 15 y 16 años que consumieron drogas en el último año, 11,6 millones consumieron cannabis, que corresponde con una prevalencia anual de consumo de cannabis del 4,7%. Las regiones con un consumo más

elevado entre los jóvenes de 16 y 17 años (Figura 6) fueron Oceanía (17,8%), América (12,1%) y Europa (11,7%).

Figura 6. Prevalencia del consumo de cannabis en las diferentes regiones del mundo, 2017



FUENTE: UNODC, basado en los datos reportados por cuestionarios anuales y otras fuentes oficiales.

1.2. Cambios en el patrón de consumo y en la potencia de cannabis en los últimos años

Eugènia Campeny de Lara, Cristina Casajuana Kögel, Regina Muñoz Galán y Joan Colom Farran

1.2.1. Evolución del patrón de consumo de cannabis en los últimos años en España

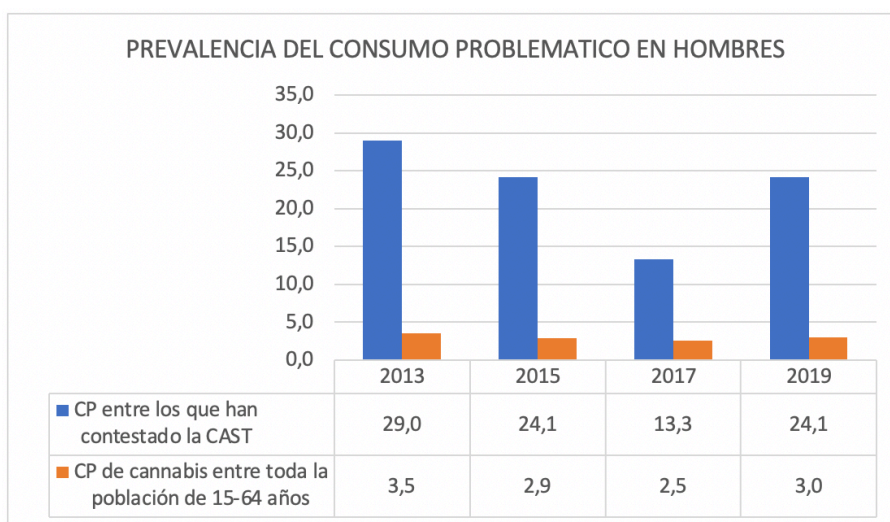
Tal y como se puntualiza en el apartado anterior, en España, el año 2013 se inició una tendencia creciente del consumo de cannabis, teniendo actualmente la mayor prevalencia de consumo alguna vez en la vida de la historia (1995: 14,5% vs. 2019: 37,5%). El consumo de marihuana está más extendido que el de hachís, con una clara predominancia de consumir ambos preparados mezclados con tabaco (1).

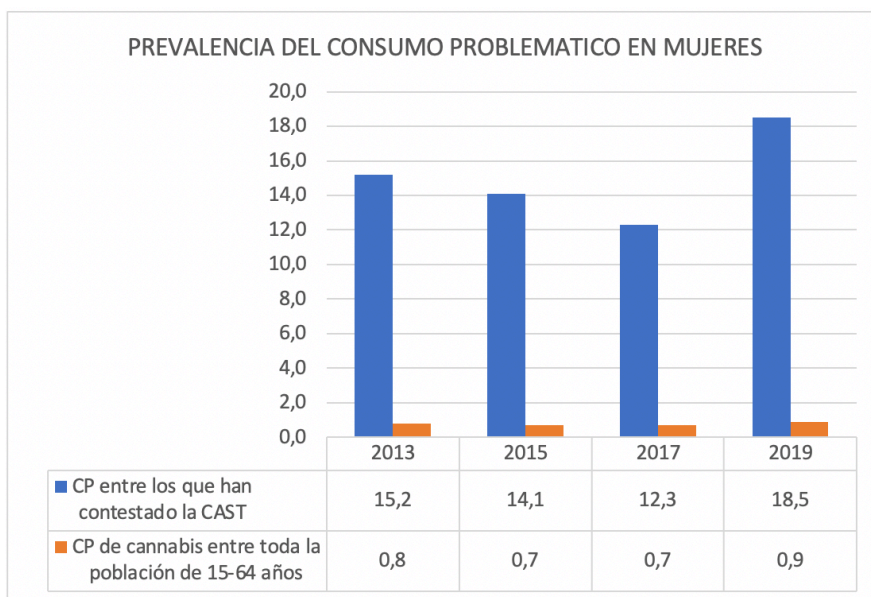
En España, el cannabis se consume principalmente por vía fumada, tendencia que se ha mantenido a lo largo de la historia (5). El preparado de cannabis y tabaco en forma de cigarrillo adopta el nombre de porro. Con menor frecuencia se ingiere o se consume mediante pipas de agua, bongos, cachimbas o cigarrillos electrónicos (6).

A nivel histórico, la mayoría de las personas usuarias de cannabis han hecho y hacen un uso experimental y/o ocasional (1). Sin embargo, los datos más recientes destacan que la prevalencia de consumo problemático ha vuelto a incrementarse, situándose en las prevalencias obtenidas el año 2015, rompiendo con la tendencia histórica a descender (figura 7) (1).

Actualmente el 1,9% de la población (590.000 personas) de entre 15-64 años presenta consumo problemático de cannabis (7). Si se pone el foco en las personas que han consumido en los últimos 12 meses, la prevalencia de consumo problemático incrementa exponencialmente alcanzando una prevalencia del 22,5% (1).

Figura 7. Evolución de la prevalencia del consumo problemático de cannabis (puntuación escala CAST >4) entre los que han contestado la escala CAST del cuestionario EDADES y entre los que han consumido cannabis en los últimos 12 meses en la población de 15 a 64 años, según sexo (%). España, 2013-2019/2020





FUENTE: OEDA: Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES)

Las diferencias entre sexos se mantienen a lo largo de los años. Las mujeres retrasan más la edad de inicio, consumen con menos frecuencia y presentan consumos menos problemáticos que los hombres. Sin embargo, a partir del año 2015, la cantidad de cannabis consumida por día de consumo es prácticamente la misma en ambos sexos (en 2015: 2,5 unidades de porro; en 2017: 2,7 unidades de porro; en 2019: 2,9 unidades de porro) (1).

El cannabis es la única sustancia donde se observan diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad. Así, el cannabis presenta mayor prevalencia de consumo en población joven (menor de 35 años) manteniendo, a lo largo de los años, la disminución del consumo del mismo a medida que aumenta la edad. La tendencia evolutiva de la prevalencia entre la población menor de edad es ascendente (1).

1.2.2. Evolución del patrón de consumo de cannabis en los últimos años, en Europa

La evolución del consumo de cannabis es divergente en los diferentes países europeos. Según el último informe europeo, de los países que han realizado encuestas desde 2018, nueve identificaron un aumento del consumo, cinco no identificaron modificaciones y dos detectaron estimaciones más bajas de consumo de cannabis (3).

En Europa, el cannabis suele consumirse por vía fumada y, de la misma manera que en España, mezclado con tabaco en forma de porro (8).

En cuanto a los datos referentes a consumo de problemático de cannabis, a nivel general, se estima que el 1% de la población refiere consumir a diario o casi a diario, destacando que el número de admisiones a tratamiento por consumo de cannabis se ha incrementado de manera significativa en los últimos años (un 43% entre 2006 y 2015) (8).

En el 2019, el 16% de adolescentes refirió haber consumido cannabis alguna vez en la vida, prevalencia que se mantiene estable respecto al año 2015 (9).

1.2.3. Evolución del patrón de consumo de cannabis en los últimos años en el Mundo

Por un lado, el consumo de cannabis se ha mantenido estable a lo largo de los años en Europa Central y Occidental, a excepción de Alemania, Italia y Reino Unido los cuales muestran un incremento de uso. Por otro lado, en América del Norte, América del Sur, África y Asia se ha incrementado su consumo. Más concretamente, en Estados Unidos de América, la prevalencia de consumo de cannabis mantiene una tendencia ascendente desde el año 2007, sobre todo en adultos de 18 a 25 años, pero también en mayores de 26 años y personas que presentaban consumo regular (4).

A excepción de África, se observa un incremento, a lo largo de la década pasada, en las admisiones a tratamiento por adicción al cannabis. Cabe destacar que la media de población que inicia tratamiento por consumo de cannabis es de 26 años (4).

1.2.4. Cambios en la potencia del cannabis

El cannabis sativa e indica son las plantas de las cuales se obtiene el cannabis. Mediante la resina, las hojas, los tallos y las flores, se extraen el hachís y la marihuana (10).

Los efectos conocidos del cannabis en el sistema nervioso central son generados principalmente por el tetrahidrocannabinol (Delta-9-THC), la principal sustancia psicoactiva de la planta sativa y que es comúnmente conocida como THC (10). En España, el THC se encuentra en tres principales preparados, la marihuana (flores, hojas y tallos secos de la planta), el hachís (resina de las flores) y el aceite de hachís (hachís disuelto), y en función del preparado utilizado, el THC se presenta en más o menos proporción (6). En una reciente revisión sistemática sobre constituyentes psicoactivos del cannabis y sus implicaciones clínicas se concluyó que otros cannabinoides presentan mínimos niveles de psicoactividad en comparación con el THC. Además su presencia en los derivados de cannabis se da en la mayoría de casos en concentraciones muy inferiores al THC (11).

La variedad índica, a diferencia de la anterior, contiene niveles más altos de Cannabidiol (CBD), otro de los componentes principales de la planta. Según la OMS, el CBD en estado puro no parece tener efectos nocivos sobre la salud ni presentar riesgos de abuso. Sin embargo, puntualiza que son necesarios más datos sobre sus implicaciones (12).

En relación a la potencia, según reporta el informe más reciente del Observatorio Europeo Sobre Drogas, los niveles de potencia del cannabis actuales, tanto del hachís como de la marihuana, se sitúan en los más altos alcanzados históricamente (8). Una revisión sistemática y metaanálisis sobre la potencia del THC y CBD en 12 países del mundo, indica que las concentraciones de THC en la hierba y resina de cannabis han aumentado cada año desde 1970 hasta 2017 (12). En Europa, la potencia de la marihuana se ha doblado del 5% al 10% de THC entre los años 2007 y 2017, mientras que la potencia del hachís se ha mantenido estable con niveles de potencia (8-10%) entre los años 2007 y 2011, aumentando gradualmente hasta el año 2017 alcanzado un 18% de potencia (14).

En el marco del consumo recreativo de cannabis, entendido como cualquier consumo de una droga, normalmente ilegal, que se da en situaciones sociales y que implica que no existe dependencia ni otros problemas (15), la demanda ha ido dirigida a aumentar los efectos producidos por el THC, surgiendo en Europa en el año 2006, de manera paralela, el cannabis sintético (cannabinoide sintetizado en el laboratorio (16)) como alternativa legal del cannabis (14). Comúnmente, el cannabis sintético se consume mezclado con la marihuana y fumada en forma de porro. Actualmente, los informes europeos alertan sobre el alto riesgo de toxicidad para las personas que consumen este tipo de sustancias (14). Dada su alta potencia, los cannabinoides sintéticos poseen un alto riesgo de intoxicación severa, que en algunos casos puede resultar ser fatal (17).

1.3.El mercado legal de cannabis

Eugènia Campeny de Lara, Cristina Casajuana Kögel, Regina Muñoz Galán y Joan Colom Farran

A nivel internacional, desde los años 1990 se observa un cambio en las políticas relacionadas con el cannabis y sus componentes, que han virado del marco más prohibicionista hacia propuestas de modelos regulatorios más complejos, con marcadas diferencias entre países (18). Algunos países europeos han apostado por introducir

cambios regulatorios importantes, como es la reciente regulación del uso del cannabis con fines terapéuticos en Alemania, la despenalización del consumo y tenencia en Portugal o permitir la venta en “coffee shops” en Holanda. En Francia, que destaca por su elevada prevalencia de consumo, comisiones gubernamentales interdisciplinarias valoran cambios regulatorios del uso recreativo, medicinal y terapéutico de cannabis, y recientemente han iniciado un proyecto piloto estatal de cannabis terapéutico (véase https://www.emcdda.europa.eu/news/2021/france-parliamentary-committee-reports-cannabis-regulation_en). En España, que también destaca por su elevada prevalencia de consumo, no se han dado cambios regulatorios recientes significativos que promuevan el uso terapéutico.

Fuera de Europa, entre los países que se han mostrado más favorables a introducir cambios legislativos, destacan los Estados Unidos (con estados que permiten la venta en dispensarios con fines recreativos), Canadá (que recientemente ha legalizado el cannabis acompañado por importantes estrategias de reducción de daños) y Uruguay (un modelo pionero que legalizó el cannabis y nacionalizó su producción y venta) (18,19). Algunos estudios empiezan a mostrar su impacto. Por ejemplo, en Canadá, durante el año 2020 y solo en tiendas autorizadas, se vendió cannabis por valor de 2.6 billones de dólares canadienses (datos extraídos de la “Canada's central statistical office (20). El impacto económico sin embargo se contrapone a posibles consecuencias negativas para la salud, como en Estados Unidos, donde primeros datos sugieren que la legalización del uso recreativo se ha visto acompañada por un incremento tanto en la prevalencia de consumo como del uso problemático (21,22). Sin embargo, el impacto heterogéneo y no estable en los periodos temporales estudiados señalan la necesidad de más estudios y mayor control de los posibles factores implicados, para determinar su impacto en salud pública. (23)

El debate en torno a la legalización o regulación del cannabis es constante, tanto por lo que refiere a su uso medicinal como recreativo y se observa, en especial en algunos sectores, una creciente normalización social y mayor tolerabilidad. A ello se suma la decisión a finales de 2020 de la Comisión de Estupefacientes de la ONU de eliminar el cannabis de la Lista IV de la CU 1961(24), en donde figuraba junto a drogas como la heroína (25). A finales del año 2020, y después de recomendaciones por parte de la Organización Mundial de la Salud, respaldado por un comité de expertos, se abogó por reconocer el potencial medicinal y terapéutico del cannabis, que queda claramente diferenciado del uso recreativo y cuyas implicaciones negativas en la salud pública siguen

siendo relevantes. También se valoró recalificar el CBD, que, al no presentar propiedades psicoactivas, debería ser excluido de la lista de sustancias susceptibles de abuso bajo control internacional (26). Poco más tarde el Tribunal de Justicia Europeo reconocía en una sentencia, que el CBD podría ser considerado un producto alimentario (27). De manera paralela, se han ido incrementando los productos con CBD en el mercado libre y que en algunos casos contienen THC en concentraciones bajas. Un ejemplo son productos similares al cannabis ilegal (aceites, flores o hierba seca), productos cosméticos (como pomadas o bálsamos) o productos alimenticios (tipo bebidas, dulces o pastas). La legislación europea permite la comercialización de productos derivados del cannabis que no superen el 0.2% de THC, tomando como referencia los límites de THC en el cáñamo, aunque esta medida se ha propuesto desde el ámbito de la agricultura y no de los productos alimentarios. Por ello, la concentración máxima de THC permitida en estos productos no está establecida de manera homogénea y puede suponer un riesgo para la salud.

Cannabis de uso medicinal

Las propiedades medicinales del cannabis y sus componentes han sido tema de investigación y polémica durante décadas y despiertan gran interés comercial. En España, solamente se permite el uso de fármacos derivados del cannabis. Los principios activos que más interés terapéutico han suscitado son el THC y el CBD, que están disponibles en preparaciones puras y para indicaciones específicas. Destacan el dronabinol (THC sintético, presente en el fármaco con nombre comercial Marinol®), el nabinola (molécula que imita el THC y presente en Cesamet®) y nabiximol (compuesto por THC y CBD en partes iguales, principio activo del Sativex®). Estos se emplean con indicaciones concretas, entre las que se encuentran la de antiemético en tratamientos de quimioterapia en pacientes oncológicos, orexígeno en pacientes con sida, antiespasmódico en la esclerosis múltiple y analgésico neuropático. También se está avanzando en un fármaco basado en el CBD (Epidiolex®) para el tratamiento de formas graves de epilepsia infantil (28).

Es importante recalcar la diferencia de estos fármacos compuestos de preparaciones purificadas respecto al consumo de la planta. Estas preparaciones eliminan la variabilidad, tanto en su composición como también en cuanto a las vías de administración. De esta manera, se consigue superar factores que han dificultado el estudio de los efectos terapéuticos del cannabis. A falta de más ensayos clínicos en

humanos que avalen su uso, y con la evidencia científica actual, el cannabis sigue siendo considerado un producto de potencial beneficio terapéutico, pero que en estos momentos no es de primera elección. Algunas áreas que requieren de más evidencia son la seguridad en su uso a largo plazo, los posibles efectos adversos sobre la salud en personas vulnerables y con patologías previas, e información precisa acerca de las pautas a seguir.

La situación en España

En España el mercado del cannabis se rige por los reglamentos establecidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), haciendo referencia a la resolución de la Convención Única del año 1961 (CU 1961) (19) y que se complementan con la aplicación del Código Penal (Ley Orgánica 10/1995), la Ley de Protección de Seguridad Ciudadana (Ley Orgánica 4/2015) y la Ley de Salud Pública (Ley Orgánica 10/1995). Junto a la legislación general, se suman normativas autonómicas y en ocasiones municipales, recogidas en la web del Plan Nacional sobre Drogas en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/ciudadanos/legislacion/home.htm>. Condicionan su aplicación especialmente qué parte de la planta se utiliza (o principios activos), la finalidad del uso, la cantidad y las circunstancias relacionadas con su uso.

En este sentido, por ejemplo, el uso recreativo de cannabis en España no es legal. Pero la tenencia no destinada al tráfico, el consumo privado y el auto cultivo para ello en espacios no públicos y no visibles están despenalizados, siempre que no se superen las cantidades límites vigentes (que pueden consultarse en la web del Plan Nacional sobre Drogas: <https://pnsd.sanidad.gob.es/ciudadanos/legislacion/delitos/home.htm>).

En cambio, sí se permite legalmente el cultivo, adquisición y consumo para la investigación médica y científica, o en el caso del cáñamo (con dosis despreciables de THC) para fines industriales. En cuanto al uso medicinal del cannabis, este se limita al uso de los principios activos purificados (no partes de la planta) y para indicaciones concretas tras autorización de la AEMPS, y está sujeto a prescripción médica. En lo que refiere al uso terapéutico de partes de la planta consideradas estupefacientes, en este momento queda pendiente su regulación y no ha habido cambios recientes que faciliten el uso terapéutico de cannabis.

Ciñéndose a leyes y derechos básicos, entre ellos el derecho a la asociación y al consumo compartido, especialmente en España, aunque también en Bélgica y otros países europeos, desde los años 90 surgieron las asociaciones o clubs de cannabis. A día de hoy

existen numerosos modelos de clubs cannábicos, que van desde un modelo comercial a un modelo más afín las estrategias de reducción de riesgos. Se definen como agrupaciones de consumidores mayores de edad que deciden autoabastecerse como grupo y compartir su cannabis y defienden la prevención de riesgos asociados al consumo por la autogestión de todo el ciclo del cannabis (auto cultivo, producción, distribución entre miembros identificados y limitados y consumo controlado), la desvinculación del mercado negro y no tener afán de lucro. Ha habido diferentes intentos tanto en nuestro país como fuera para regular estos clubs con resultados dispares. Así, en Cataluña se aprobó la “Llei 13/2017, del 6 de juliol, de les associacions de consumidors de cànnabis” que pretendía regular su funcionamiento desde una perspectiva de salud pública y que fue derogada por el tribunal constitucional. Así mismo, [la Ley Foral 24/2014, de 2 de diciembre, reguladora de los colectivos de usuarios de cannabis en Navarra](#)”, similar a la ley catalana también fue declarada nula y anticonstitucional. Sin embargo, la normativa en cuanto a los clubs introducida por el País Vasco en el marco de su “Ley 1/2016, de 7 de abril, de Atención Integral de Adicciones y Drogodependencias” fue autorizada por el tribunal constitucional por entender que no los regula y por condicionar la existencia de clubes a la colaboración con la Administración para la reducción de riesgos. La derogación de las leyes de Cataluña y Navarra ha comportado además que recientemente se retiraran las licencias a los clubs argumentando que fueron expedidas por los municipios sin tener competencia para ello.

1.4. El mercado ilegal del cannabis

Eugènia Campeny de Lara, Cristina Casajuana Kögel, Regina Muñoz Galán y Joan Colom Farran

Los diferentes países disponen de regulaciones sobre el consumo y tenencia de drogas, cultivo, así como los delitos penales relacionados con el tráfico de drogas. Dado que el cannabis figura en la lista I de la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes (CU de 1961) (16); su “producción, fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión debe limitarse a fines médicos y científicos”, y hasta hace unos meses también figuraba en la lista IV como “artículo o género prohibido, y en consecuencia no puede ser objeto de producción, fabricación, tráfico, posesión o uso con

excepción de las cantidades necesarias para la investigación médica y científica”, tal como recalca la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (29).

Actualmente, ningún gobierno europeo ha decidido legalizar el uso de cannabis con fines recreativos. En España, la Ley Orgánica 10/1995 de Salud pública establece el marco legislativo para los delitos relacionados con el tráfico de drogas, su tenencia y consumo y la Ley Orgánica 4/2015 de Protección ciudadana complementa aspectos como el cultivo, consumo, tenencia y abandono, teniendo en cuenta si se da en lugares visibles al público, tolerancia en locales, y si se relaciona con delitos penales (30). Según muestran las tendencias y la evolución en el Informe Europeo de Drogas 2020, en Europa, el cannabis motiva la mayoría (un 75% en 2018) del total de delitos relacionados con la legislación en materia de drogas (8). Por lo que refiere al tráfico ilícito de drogas, el cannabis claramente domina los mercados mundiales de drogas ilegales y acapara por sí solo, un 38% del mercado minorista de las drogas de la Unión, que está valorado en 24.000 millones de EUR (considerando sólo el cannabis, la cocaína, la heroína, anfetaminas y éxtasis. En el World Drug report 2020 (https://www.unodc.org/documents/mexicoandcentralamerica/2020/Drogas/Resumen_Ejecutivo._Informe_Mundial_sobre_las_Drogas_2020.pdf) se muestra la tendencia en el cultivo e incautaciones de marihuana y de hachís. Para la marihuana la tendencia es mixta, con un aparente incremento en el cultivo tanto en exteriores como interiores antes del 2017, y un descenso a partir del año 2018, apuntando el informe a la influencia de los cambios regulatorios en diferentes países. Por lo que refiere al hachís, los datos muestran un incremento desde 2010, con un claro bajón en 2017 y un nuevo aumento gradual en 2018 y 2019 (31). Especialmente en el mercado de hachís, España, debido principalmente a su situación geográfica cercana a Marruecos, que es el mayor productor mundial, acaba teniendo un rol destacado respecto a otros países europeos. Andalucía es la principal vía de entrada a Europa, desde donde se distribuye al resto de países, tal como muestran los datos desglosados por comunidades autónomas disponibles en los balances e informes del Ministerio de Interior (32). Es por ello por lo que España también es el país en el que se incauta la mayoría de hachís en Europa, tal como se muestra en la Tabla 1.4.1.

Tabla 1.4.1. Incautaciones de cannabis en el año 2017 en España. Fuente: Informe del Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones 2019

Indicador	Cantidad incautada en 2017 en España	Cantidad mínima incautada por un país europeo en 2017	Cantidad máxima incautada por un país europeo en 2017
Cantidad de hierba de cannabis incautada (kg)	34.517	12	94.378,7
Número de incautaciones de hierba de cannabis (N)	151.968	57	151.968,0
Cantidad de resina de cannabis incautada (kg)	334.919	0.2	334.919,0
Número de incautaciones de resina de cannabis (N)	157.346	8.0	157.346,0

A ello se añade el gran interés comercial que suscita el comercio de productos con altos niveles de CBD y bajos niveles de THC, y cuyas aplicaciones han evolucionado hasta entrar en conflicto con otras normativas vigentes. El marco legislativo sigue caracterizándose por ser difuso, lo que ha permitido un auge del cultivo en nuestro país, y que por su alto rendimiento económico amenaza con desplazar cultivos tradicionales hortofrutícolas menos rentables.

1.5. Estimaciones del impacto del consumo de cannabis en la salud y principales indicadores de daño individual y social relacionados con el consumo de cannabis

Sinclair Carr, Jakob Manthey y Sinja Klinger

A continuación, se proporciona un resumen completo de las asociaciones, hasta ahora establecidas, del consumo de cannabis con efectos beneficiosos y adversos para la salud. Además, se resumirán las estimaciones epidemiológicas de la carga sanitaria atribuible al consumo de cannabis.

1.5.1. Efectos beneficiosos del cannabis

En las últimas décadas, el interés científico y clínico sobre los efectos beneficiosos del consumo de cannabis para la salud ha aumentado significativamente. El uso de productos tradicionales de cannabis y la administración clínica de cannabinoides, como el Nabiximol (33), muestran resultados prometedores en el tratamiento de síntomas asociados a determinadas enfermedades. La administración de medicamentos con base

de cannabis (cualquier tipo de preparación de cannabis, por cualquier vía de administración, por ejemplo, derivados sintéticos de tetrahidrocannabinol (THC) o extractos de cannabinoides) produce una mayor reducción del dolor en los pacientes que padecen dolor crónico debido a un cáncer que el placebo (34). Cuando se consideran el THC, el cannabidiol (CBD), la combinación de THC / CBD, el cannabis de origen vegetal (como el Cannabis sativa) y otros cannabinoides (p. Ej., Ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico) como posible medicación, los resultados de los metaanálisis muestran una disminución del dolor en pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer (35), y una mejoría de la espasticidad y el dolor en la esclerosis múltiple (36), en comparación con el placebo. También se ha descrito la eficacia antiemética del THC en comparación con los neurolépticos en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia (37). Además, los consumidores de cannabis activos tienen un menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus en comparación con los que nunca lo han consumido (38).

Una revisión y un metaanálisis de 79 ensayos clínicos aleatorizados mostraron evidencia moderada de otros usos médicos de los cannabinoides (39). En pacientes con VIH / SIDA, el dronabinol, comparado con el placebo, se asoció al aumento de peso, sugiriendo un efecto estimulante del apetito. En un estudio de grupos paralelos, el CBD, en comparación con el placebo, se asoció con una mayor mejoría en la ansiedad durante una prueba simulada de hablar en público. Con respecto a la depresión, no se encontraron diferencias entre los cannabinoides (dronabinol y nabiximol) y el placebo. Además, no se ha demostrado que el CBD sea un medicamento eficaz para la psicosis en comparación con la amisulprida o el placebo. Sin embargo, los cannabinoides, especialmente la nabilona y los nabiximol, parecen mejorar la sintomatología de los trastornos del sueño. Curiosamente, los autoinformes de los pacientes indican que las razones más comunes para el uso de cannabis medicinal son el dolor, la ansiedad y la depresión / estado de ánimo (40).

El cannabis también muestra efectos prometedores en el tratamiento de niños: existe evidencia de la eficacia del CBD para reducir la frecuencia de las convulsiones en niños con epilepsia resistente al tratamiento, y los extractos de cannabis a base de hierbas muestran mayores mejoras que las preparaciones aisladas (41).

1.5.2. Efectos adversos del uso del cannabis

Aunque el consumo de cannabis puede tener algunos efectos positivos para la salud, es posible que se vean contrarrestados por las consecuencias adversas para la salud. Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado una cuantificación comparativa de los efectos beneficiosos y adversos para la salud. En comparación con otras sustancias, como el tabaco o el alcohol, que causan una gran carga de morbilidad (42), los efectos nocivos para la salud del consumo de cannabis parecen ser menos pronunciados.

El cannabis se consume con mayor frecuencia fumado (para obtener una descripción general de las vías de administración, consultar (43)) y, por ello, posiblemente afecte al sistema respiratorio y pulmonar: los resultados de un metaanálisis reciente mostraron que el consumo de cannabis se asocia con un mayor riesgo de tos y producción de flema, mientras que la evidencia sobre la función y la enfermedad pulmonar obstructiva fue insuficiente (44), aunque algunos estudios indican que el consumo regular de cannabis se relaciona con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver apartado 4.4.3). Además, se demostró que fumar cannabis estaba asociado con la inflamación de las vías respiratorias, de forma similar al tabaquismo, y el consumo a largo plazo se asoció con daño de las mucosas y deterioro de la regulación inmunitaria, lo que predisponía al fumador a infecciones del tracto respiratorio inferior (45). En cuanto al desarrollo de cáncer de pulmón, los resultados siguen siendo inconsistentes (44,46).

El consumo de cannabis también tiene varias consecuencias negativas para el sistema cardiovascular: un estudio de cohorte retrospectivo mostró que los pacientes con antecedentes de abuso de cannabis tenían una mayor incidencia de infarto de miocardio a los 3 años, en comparación con los controles (47). Además, según las funciones de riesgo establecidas, el consumo de cannabis se clasificó como el tercer factor de riesgo más importante en la aparición de infarto de miocardio, después de la ingesta excesiva (en segundo lugar) y el consumo de cocaína (en primer lugar) (48). Un análisis de datos de cohortes longitudinales con más de 1 millón de mujeres embarazadas en Quebec, Canadá, encontró que el trastorno por consumo de cannabis (TUC) actual o pasado a la entrada de la cohorte, en comparación con la ausencia de TUC, aumentaba el riesgo de hospitalización posterior por un trastorno cardiovascular (49). Además, el consumo de cannabis, en comparación con el placebo, se relacionó con una mayor frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino y flujo sanguíneo en el antebrazo (50).

El consumo de cannabis también ha mostrado efectos adversos en el embarazo y neonatales. Las mujeres que consumen cannabis durante el embarazo, tienen un mayor riesgo de anemia en comparación con las mujeres embarazadas que no consumen, y los recién nacidos de madres que consumían cannabis durante el embarazo tenían un menor peso al nacer y más probabilidades de ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales que los nacidos de madres que no consumían cannabis (51). Otros estudios también muestran que el THC fue detectable en muestras de leche de mujeres que amamantaban, hasta 6 días después del último consumo de cannabis informado, y la frecuencia de uso predice la concentración de THC (52). Por lo tanto, los recién nacidos pueden estar expuestos al THC a través de la lactancia, lo que podría causar déficits en las funciones cognitivas y alteraciones conductuales a través del desarrollo cerebral alterado.

Aunque las revisiones sistemáticas y los metaanálisis recientes sugieren que no hay evidencia, o esta es insuficiente, sobre las asociaciones entre el consumo de cannabis y la incidencia de ciertos tipos de cáncer, incluidos el cáncer de pulmón, cabeza y cuello y oral (46,53,54), el uso aumenta el riesgo de desarrollar tumores de células germinativas testiculares no seminomas (cáncer testicular) en una relación dosis-respuesta en comparación con los que nunca consumieron cannabis ((55), actualizado en 2020 (56)). Dado que el cáncer de testículo es el cáncer más común en hombres de 15 a 40 años en muchos países de renta alta (57–60), una prevalencia creciente del consumo de cannabis en varios países europeos, como Alemania e Italia (61,62), puede estar relacionado con el aumento de este tipo de cáncer. En línea con estas alteraciones, los resultados del metaanálisis mostraron también que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de disfunción eréctil en comparación con los controles (63).

Más allá de las consecuencias físicas, el consumo de cannabis también se asocia con una variedad de consecuencias psicológicas y trastornos psiquiátricos.

El TUC se define como el uso continuado de cannabis a pesar del deterioro clínico. Se divide en tres categorías (leve, moderado, severo) según la cantidad de síntomas que se cumplen: consumir más y más tiempo del previsto, ansia y urgencia por consumir, o uso continuado a pesar del empeoramiento o inicio de problemas fisiológicos y psicológicos derivados del uso de cannabis, entre otros (de acuerdo con el “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales”, 5ª edición (64)). Un metaanálisis reciente que reunió los resultados de 21 estudios mostró que, entre los que habían consumido cannabis

a lo largo de su vida o en el último año, el 22% tenía un diagnóstico de TUC, el 13% consumía cannabis de forma problemática y el 13% tenía dependencia del cannabis. El riesgo de progresión a TUC aumentó entre los individuos más jóvenes y entre los usuarios habituales (semanal y diaria), lo que indica una relación dosis-respuesta (65). Los resultados de los datos de una gran muestra representativa de adultos en los EE.UU., ponderados a nivel de población, mostraron que los consumidores de cannabis sostenido a lo largo de la vida, tenían una probabilidad aproximadamente del 27% de transición a TUC, con mayores probabilidades entre los hombres, los participantes de minorías étnicas, el inicio temprano del consumo cannabis temprano, y en aquellas personas que informaron haber tenido tres o más experiencias adversas en la niñez (66). Además, la comorbilidad entre las personas que cumplen los criterios de TUC es alta (67). En una encuesta de hogares representativa a nivel nacional en australianos de 16 a 85 años, los consumidores de cannabis con TUC en el momento de la encuesta tenían un mayor riesgo de presentar trastornos por consumo de alcohol y trastornos afectivos, en comparación con los consumidores de cannabis que no cumplían criterios de TUC. Además, más de dos tercios de los participantes con TUC en el momento de la encuesta tenían un trastorno mental comórbido, y aproximadamente la mitad tenía dos o más trastornos mentales comórbidos.

También existe un vínculo claro y bien establecido entre el consumo de cannabis y la psicosis: esta asociación se ha demostrado en varios metaanálisis, y muestra una relación dosis-respuesta, siendo los consumidores de alta frecuencia los que tienen mayor riesgo de presentar psicosis (68,69). Además, el consumo de cannabis se asocia con una edad más temprana del desarrollo de la psicosis (aproximadamente 2 años antes) (70) y puede empeorar la evolución de los pacientes con trastornos psicóticos (69). En esta línea, también hay una enorme cantidad de investigaciones sobre los efectos del cannabis en la esquizofrenia. Una revisión reciente que resume los principales hallazgos en relación a esta cuestión (71) sugiere que:

- El consumo de cannabis se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de esquizofrenia, con una relación dosis-respuesta.
- Las personas con predisposición al desarrollo de enfermedades psicóticas / esquizofrenia son más vulnerables a los efectos psicotomiméticos del THC.

- El sexo, los antecedentes familiares y la predisposición genética son los principales factores de confusión para la asociación del consumo de cannabis y el desarrollo de la esquizofrenia.
- La interacción del cannabis con factores genéticos y ambientales preexistentes puede influir en el desarrollo temprano de la esquizofrenia
- Aún no se ha demostrado una relación causal directa entre el consumo de cannabis y el desarrollo de la esquizofrenia.

Los trastornos psicóticos inducidos por sustancias, incluidos los causados por el consumo de cannabis, a menudo progresan a esquizofrenia. Los resultados de los datos longitudinales de una muestra nacional sueca mostraron que las personas con trastornos psicóticos inducidos por el cannabis tenían un riesgo acumulativo del 18% de progresión a la esquizofrenia (72).

El consumo de cannabis también afecta a la sintomatología y trastornos afectivos. Aumenta levemente el riesgo de desarrollar depresión, de forma más pronunciada en los consumidores de riesgo, lo que indica una relación dosis-respuesta (73). Además, las personas con TUC tienen un riesgo tres veces mayor de sufrir depresión mayor comórbida en comparación con las personas sin TUC, según los resultados agregados de los estudios epidemiológicos representativos a nivel nacional (74). El consumo de cannabis también es frecuente entre los pacientes con trastorno bipolar: los resultados recientes de un metaanálisis mostraron que el 30% consumía cannabis, mientras que alrededor de una quinta parte tenía TUC, siendo esta proporción significativamente más alta que las tasas de prevalencia estimadas en la población general (75). El consumo también se asoció con la aparición más temprana de síntomas afectivos (75,76).

Además de su asociación con los trastornos afectivos, el consumo de cannabis también parece influir en los trastornos de ansiedad. Según un metaanálisis de estudios longitudinales, el consumo de cannabis aumentó significativamente las probabilidades de desarrollar síntomas de ansiedad, mientras que no se asoció con el desarrollo de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico o trastorno de ansiedad social (77). Por el contrario, los individuos que cumplían criterios de TUC tenían un riesgo tres veces mayor de sufrir un trastorno de ansiedad generalizada comórbida en comparación con aquellos sin TUC (74). En individuos con trastornos de ansiedad, las estimaciones agregadas de muestras de población general de 11 países mostraron una pequeña asociación positiva

con el consumo de cannabis y con el TUC, así como entre el trastorno de ansiedad comórbido y la depresión con el consumo de cannabis (78).

Los efectos psicológicos negativos del consumo de cannabis no sólo se deben a un mayor riesgo de trastornos o a la afectación de los patrones de síntomas, sino también a las influencias en las habilidades cognitivas básicas y el rendimiento. El consumo afecta a la atención y la concentración (de forma aguda: 0 a 6 horas después del uso), la toma de decisiones y la asunción de riesgos (de 7 horas a 20 días, y a largo plazo: 3 semanas o más), la inhibición y la impulsividad (de forma aguda y a largo plazo), así como la memoria de trabajo (aguda) (79).

En la adolescencia, donde el consumo también está muy extendido, plantea diversos riesgos para la salud. El consumo de cannabis se asocia con un mayor riesgo de sufrir depresión mayor de aparición tardía (80,81), ideación suicida e intento de suicidio (81). Además, se asocia con un funcionamiento cognitivo reducido (82), aumenta el riesgo de psicosis en la edad adulta (83) y predice una aparición más temprana de la psicosis (84). Además, el consumo regular (semanal o diario) en adultos jóvenes se asocia con un mayor riesgo de desarrollar dependencia del cannabis (65).

Dado que el consumo de cannabis deteriora el funcionamiento cognitivo y las capacidades psicomotoras (p. ej., el tiempo de reacción) de forma dosis-dependiente, la conducción segura puede verse afectada (85). Por ello, se ha descubierto que el consumo agudo de cannabis afecta las habilidades de conducción, por ejemplo, produciendo más movimientos en el carril o una alteración de la distancia media mantenida con el vehículo de delante (85,86). Aunque las personas intentan conducir más despacio para compensar su consumo reciente de cannabis, su control disminuye cuanto más complejas son las tareas relacionadas con la conducción. Los resultados metaanalíticos muestran que conducir bajo los efectos del cannabis aumenta el riesgo de verse involucrado en accidentes de tráfico (87), con una relación dosis-dependiente con la frecuencia de consumo autoinformado y la concentración de un metabolito del THC identificado en la orina (88), y por lo tanto, pone en peligro la vida de los conductores y la de los demás. Sin embargo, determinar si una persona ha consumido cannabis antes o durante la conducción plantea algunas dificultades (89). Los análisis de sangre, que son el método estándar para evaluar el uso de drogas en casos de conducción alterada, pueden detectar niveles altos de THC solo durante e inmediatamente después del consumo, pero no después de una o dos horas. Sin embargo, dado que los metabolitos son detectables

durante mucho más tiempo, es difícil relacionar la cantidad de cannabis consumida o el metabolito en la sangre con la presencia aguda y el grado de deterioro para conducir. En consecuencia, las concentraciones bajas de THC en la sangre pueden ser el resultado de un uso relativamente reciente y, por lo tanto, causar un deterioro leve o incluso moderado al conducir, o pueden ser el resultado de un uso crónico en el que no se ha consumido recientemente y, por lo tanto, no hay deterioro.

Es importante destacar que el uso de cannabis y el daño provocado por éste varían según el género. Como ocurre con las otras sustancias, el consumo de cannabis es más frecuente entre los hombres (61,90). Sin embargo, dado que el cannabis con fines médicos se prescribe en una medida similar a mujeres y hombres (para los datos de Alemania, véase (91)) y las tasas de consumo entre chicas y chicos adolescentes parecen converger lentamente (92), es posible que la población de consumidores de cannabis esté más equilibrada en cuanto al género a largo plazo. En cuanto a los daños atribuibles al cannabis, existen algunos indicios sobre diferencias de género que pueden estar mediadas por la susceptibilidad genética y los rasgos de personalidad (93). En concreto, el perfil de comorbilidad parece ser específico de género, y las mujeres experimentan tasas más altas de depresión y ansiedad, mientras que el trastorno de personalidad antisocial es más común entre los hombres que consumen cannabis (93). Sin embargo, la evidencia sobre los riesgos específicos de género asociados al consumo de cannabis sigue siendo bastante escasa y en su mayoría no concluyente.

1.5.3. Estimaciones de la carga de morbilidad atribuible al cannabis

Desde una perspectiva epidemiológica, no solo es de interés conocer si el consumo de cannabis se asocia con resultados adversos para la salud y cómo lo hace, sino también el grado de carga de morbilidad atribuible al consumo de cannabis.

La “herramienta de resultados de la carga global de enfermedad” (Global Burden of Disease Results Tool, GBD) ((94), consultado el 13 de abril de 2021) proporciona estimaciones anuales de la carga de enfermedad atribuible, entre otros, al TUC; sin embargo, en estas estimaciones no se tienen en cuenta otros resultados de salud atribuibles al cannabis (por ejemplo, la psicosis o alteraciones de la conducción). En 2019, el TUC representó 690.338 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel mundial (equivalente al 0,03% de todos los AVAD en 2019), con la mayoría de los AVAD estimados para India (148.396 AVAD; 21,5% de todos los AVAD globales para TUC en

2019), China (87.750 AVAD; 12,7%) y Estados Unidos (82.322 AVAD; 11,9%). En España, el TUC representó 8.770 o el 1,3% de todos los AVAD de TUC en 2019.

Estimaciones de estudios anteriores de la GBD sugieren que, a nivel mundial, se han perdido 2.057.000 AVAD en 2010 debido a la dependencia del cannabis, lo que representa menos del 0,1% de todos los AVAD (95). Agregar la carga de la esquizofrenia atribuible al cannabis no tuvo un impacto medible en la estimación de la carga atribuible al cannabis según este estudio.

Se realizó un estudio más completo sobre la carga de morbilidad atribuible al cannabis en Canadá para el año 2012 (96). Bajo el supuesto de que el consumo de cannabis causa TUC, esquizofrenia, cáncer de pulmón y accidentes de tráfico, se estimó que 66.346 AVAD y 287 muertes se atribuyen al consumo de cannabis en la población adulta canadiense.

No solo el TUC, sino también las manifestaciones no clínicas del consumo de cannabis recreativo suponen un riesgo para diversas condiciones negativas de salud física y mental. Sin embargo, se han hecho muy pocos intentos para estimar la carga de morbilidad atribuible al consumo regular de cannabis a nivel de la población; en su lugar, o bien se consideran formas más graves de consumo de cannabis, como el TUC, o bien se calculan estimaciones para el consumo de drogas en su conjunto que incluyen el consumo de cannabis pero no lo separan (véase, por ejemplo, (97)).

1.5.4. Daño individual

Se han establecido diversos instrumentos diseñados para evaluar el consumo de cannabis y los problemas relacionados a nivel individual. Los instrumentos que se analizan a continuación se han diseñado para medir los niveles y patrones de consumo de cannabis o para evaluar los problemas relacionados con el consumo de cannabis. Los instrumentos se pueden clasificar generalmente como cuestionarios de cribado del TUC (p. Ej., Prueba de detección de abuso de cannabis - CAST, prueba de identificación de trastornos por uso de cannabis - CUDIT), prueba de identificación de trastornos por uso de drogas - DUDIT, prueba de detección de uso de sustancias, alcohol y tabaco - ASSIST), como entrevistas estructuradas (p. ej., entrevista diagnóstica internacional compuesta - CIDI), o como herramientas para medir el consumo de cannabis (p. ej., registro cronológico - TLFB) (98).

Como no existe un tratamiento de referencia para la evaluación del consumo de cannabis y los problemas relacionados, es inevitable tener en cuenta diferentes parámetros al

examinar la utilidad de los indicadores de daños individuales relacionados con el consumo de cannabis. Estos incluyen las propiedades diagnósticas, pero también la adaptabilidad a diferentes patrones de uso, y la aplicabilidad a la práctica diaria en términos de brevedad, claridad y usabilidad en distintos entornos y poblaciones (99).

La mayoría de las escalas incluidas en una revisión sistemática de 2015 presentaron buenas propiedades psicométricas, como fiabilidad y la validez (96). Aún así, ninguno de estos puede considerarse "estándar" o de referencia, ya que la mayoría de los instrumentos no están validados con respecto a diferentes rangos de edad, géneros y trastornos psiquiátricos. Además, la mayoría de las escalas no tienen en cuenta los diferentes patrones de uso, incluida la frecuencia y la cantidad, y la concentración de THC, los cuales son factores que pueden influir en los resultados sobre la salud (100).

Los instrumentos que han sido calificados entre los mejores instrumentos con respecto a los diferentes parámetros de usabilidad (98) fueron:

1. Cannabis Abuse Screening Test, CAST: es un instrumento breve que utiliza preguntas directas para evaluar el consumo nocivo de cannabis (101). Mostró una buena validez de contenido cuando se validó en relación con los criterios del DSM-IV o con la toma de muestras de orina en adolescentes o adultos jóvenes consumidores habituales (98).
2. Cannabis Use Disorder Identification Test, CUDIT: evalúa el abuso o la dependencia de cannabis, es un instrumento rápido y sencillo derivado del AUDIT (102). Cuando se utilizó la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV como un estándar de diagnóstico, tuvo una alta validez. Sin embargo, la validez disminuyó cuando se utilizaron diferentes consecuencias del consumo de cannabis como estándar (98).
3. Drug Use Disorder Identification Test, DUDIT: es un instrumento general de detección del abuso y la dependencia de drogas, que también ha sido adaptado del AUDIT. Se ha demostrado que su validez es alta en comparación con las medidas ICD y DSM (98).
4. Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test, ASSIST: es una prueba de identificación del abuso de sustancias y problemas relacionados desarrollada por la Organización Mundial de la Salud. La selección de su versión para el consumo de cannabis mostró una alta consistencia interna, pero una baja fiabilidad test-retest (98).

1.5.5. Daño social

A falta de estimaciones exhaustivas de la carga de morbilidad atribuible al consumo de cannabis, se ha propuesto un conjunto de diez indicadores básicos para medir el impacto del consumo de cannabis sobre la salud pública (100):

1. Prevalencia de uso a partir de encuestas de población general (para un resumen de los datos europeos, véase (61)).
2. Patrones de uso, en particular, frecuencia de uso.
3. Vía de administración (fumado versus no fumado y co-consumo de tabaco, ver (43)).
4. Potencia del cannabis, especificando los niveles de THC y CBD (ver p. Ej., (13)).
5. Adquisición de productos derivados del cannabis desde organismos encargados de hacer cumplir la ley o productores (en países en los que el consumo de cannabis está legalizado con leyes para la marihuana medicinal y recreativa).
6. Encuestas sobre la conducción bajo los efectos del cannabis y lesiones en la población en general y en conductores (en la carretera), así como datos de emergencias y muertes por accidentes.
7. Hospitalizaciones (incluidas intoxicaciones) desde bases de datos de atención médica o centros de control de intoxicaciones (por ejemplo, (103,104)).
8. Trastornos por consumo de cannabis, medidos con instrumentos de diagnóstico (105) o datos sobre la demanda de tratamiento (106).
9. Uso de otras sustancias psicoactivas, por ejemplo, para la sustitución entre-sustancias (por ejemplo, (107)).
10. "Daño a terceros" relacionado con el uso cannabis, por ejemplo, en los hijos de madres consumidoras de cannabis.

1.5.6. Costes económicos del uso de cannabis

Los costes económicos atribuibles al consumo de cannabis también se pueden utilizar como indicadores relevantes de los daños individuales y sociales. Por ejemplo, tres estudios han estimado los costes atribuibles al cannabis en Canadá, Australia y Alemania. Estos costes se clasifican como costes tangibles, es decir, directos (costes que reflejan la utilización de recursos, como atención médica y delitos) e indirectos (costes que reflejan pérdidas de productividad, como mortalidad prematura, absentismo y jubilación anticipada) y costes intangibles (costes no-monetarios, como sufrimiento físico y angustia psicológica). Estos últimos rara vez se incluyen en las estimaciones de costes debido a las dificultades para cuantificarlos (108), aunque pueden representar una proporción

considerable de los costes totales; de estos 3 estudios, solo el estudio realizado en Australia ha estimado los costes intangibles del consumo de cannabis.

En Canadá, los costes directos e indirectos atribuibles al consumo de cannabis se estimaron para el año 2017, un año antes de que se legalizara el cannabis con fines no médicos (109). En general, los costes económicos atribuibles al consumo de cannabis en Canadá el año 2017 se estimaron en 3.200 millones de dólares canadienses, o el 7% de todos los costos atribuibles al uso de sustancias legales o ilegales, mientras que los costes de los opioides, el alcohol y el tabaco fueron considerablemente más altos. Una parte considerable de los costes económicos atribuibles al consumo de cannabis se debió a los costes de la justicia penal (p. Ej., policía, tribunales y justicia penal; alrededor del 50%), así como a otros costes directos (p. Ej., de investigación y prevención, daños por incendio o costes administrativos de compensación para trabajadores; alrededor del 25%), mientras que la pérdida de productividad (debido a la mortalidad prematura y la discapacidad a corto y largo plazo; alrededor del 16%) y la atención médica (por ejemplo, visitas al médico, hospitalizaciones de pacientes internados; alrededor del 9%) fueron menos relevantes para la estimación del coste total.

En el caso de Australia, los costes totales del consumo de cannabis en 2015/2016 se estimaron en 4.500 millones de dólares australianos, representando los costes tangibles el 98% y los costes intangibles el 2% (110). Los costes de la justicia penal, como los costes policiales o judiciales, fueron el factor de coste más grande, representando aproximadamente el 54% de todos los costes. Los gastos derivados de atención médica (p. ej., ambulancia, atención de pacientes no admitidos, atención primaria de salud) representaron el 13% de los costes totales, seguidos de los costes en el lugar de trabajo (absentismo, accidentes laborales) que fueron casi el 13%, y otros costes (protección infantil y programas de prevención) con un 10%. Por el contrario, los accidentes de tráfico (alrededor del 4%), abandono hospitalario (altas hospitalarias, altas voluntarias en contra del consejo médico, muertes hospitalarias) (3%) y la mortalidad prematura (casi el 1%) fueron menos relevantes en los costes totales. Los costes intangibles debido a la mortalidad prematura ascendieron aproximadamente al 2% de todos los costes.

Además, se estimaron por separado los costes provisionales que no se incluyeron en los costes totales descritos anteriormente. Estos costes se derivaron de la dependencia del cannabis y del daño a terceros, respectivamente, y se estimaron en aproximadamente 11.000 millones de dólares australianos en 2015/2016. Con cerca del 63%, el impacto

estimado de la dependencia del cannabis en la calidad de vida, expresado en AVAD, representó la mayor proporción de los costes. Otros costes de la dependencia del cannabis incluían los AVAD perdidos por la discapacidad debida a la comorbilidad (por ejemplo, depresión, esquizofrenia), con casi un 11%, y la compra de cannabis, con aproximadamente un 3%. Los daños a terceros, como las parejas y los hijos, representaron alrededor del 23% de todos los costes provisionales.

En Alemania, se analizaron los datos sanitarios de las personas con consumo de riesgo de cannabis para estimar los costes económicos atribuibles al cannabis (111). En total, los costes económicos atribuibles al uso de riesgo de cannabis en Alemania ascendieron a 975,4 millones de euros en 2013. Los costes sanitarios representaron alrededor del 46% de los costes totales. Los costes indirectos estimados atribuibles al consumo peligroso de cannabis en Alemania se distribuyeron de la siguiente manera: la incapacidad para trabajar representó el 27% de todos los costes, seguida del desempleo con casi el 16% y, por último, la jubilación anticipada por consumo de riesgo de cannabis con un 11%.

Estas estimaciones demuestran que el consumo de cannabis provoca costes sociales. Aunque los estudios de costes sobre el consumo de cannabis son escasos, son muy relevantes para realizar una evaluación exhaustiva del daño social (112).

1.6. Desafíos para la epidemiología en la evaluación del consumo de cannabis

Jakob Manthey, Sinclair Carr y Sinja Klinger

Evaluar la epidemiología del consumo de cannabis es un desafío. A pesar de ser una de las drogas ilegales más consumidas a nivel mundial (90), la evidencia que vincula los patrones de consumo con los daños experimentados sigue siendo escasa. Para examinar las razones subyacentes a esta situación, una comparación con la investigación sobre el alcohol y el tabaco ayuda a arrojar luz, ya que la evidencia es mucho más sólida y avanzada para estas sustancias. A continuación, se ofrece una descripción general de los desafíos más urgentes que se enfrentan al estudiar la epidemiología del consumo de cannabis.

1.6.1. Falta de estudios de cohortes y datos de registro fiables

Los estudios de cohortes son prioritarios en la investigación epidemiológica destinada a relacionar las conductas de riesgo con los efectos adversos sobre la salud. En los estudios

a gran escala, se realiza un seguimiento de los consumidores y los no consumidores durante años o, a veces, décadas. Dado que el consumo de tabaco y alcohol era frecuente y se reconocía como un importante factor de confusión, se tuvieron en cuenta en muchos estudios de cohortes, lo que proporcionó información valiosa sobre la relación entre el consumo de estas sustancias y las afectaciones en la salud (por ejemplo, el estudio de cohortes Leisure World (113)). Además de los estudios de cohortes, los datos de atención sanitaria también resultaron ser una fuente útil. En los centros de atención primaria, 9 de cada 10 consumidores de tabaco y 6 de cada 10 de alcohol son identificados por sus médicos de cabecera (114). En la Administración de Salud de Veteranos de EE.UU., se evalúa a casi todos los pacientes sobre su consumo de alcohol (115). Estos datos de registro ofrecen un gran potencial para estudiar la relación entre el consumo de sustancias y los resultados adversos para la salud (p.ej., los datos de Cataluña (116,117)).

Sin embargo, en el caso del cannabis, la disponibilidad, tanto de estudios de cohortes como de datos de registro, es muy escasa porque hasta ahora no se ha priorizado la evaluación del consumo de cannabis. En los estudios de cohortes, la longitud del cuestionario es un factor determinante de los costes del estudio, por lo que se da prioridad a los elementos del cuestionario que evalúan los factores de confusión importantes. Dado que la importancia se define por la prevalencia y los vínculos conocidos con los efectos sobre la salud, el consumo de cannabis no se evaluó en muchos casos en los estudios de cohortes. Por ejemplo, en el World Leisure Cohort Study, la evaluación basal incluía ítems sobre el consumo de alcohol y tabaco, la ingesta de vitaminas, así como el consumo de café y té, pero ningún ítem se refería al consumo de sustancias ilegales (113). En los pocos estudios de cohortes que incluían ítems sobre el consumo de cannabis, la evaluación no era muy específica, así incluían por ejemplo únicamente ítems sobre el consumo a lo largo de la vida (por ejemplo, (118,119)). En un metaanálisis de 2017 sobre el riesgo del consumo de cannabis para el desarrollo de síntomas de ansiedad, se identificaron diez estudios de cohortes, de los cuales solo tres proporcionaron una evaluación más detallada del consumo de cannabis que la simple distinción general de consumo frente a no consumo (120).

En los registros sanitarios, los datos sobre el consumo de cannabis son escasos por el simple hecho de que apenas se pregunta a los pacientes por el consumo de sustancias ilegales, a pesar de que se ha demostrado que el cribado rutinario y el tratamiento del TUC en la atención primaria son factibles (121) y tienen efectos prometedores en lo que

respecta a la reducción de la carga de síntomas del TUC y el aumento de las tasas de abstinencia (122). Sin embargo, la situación de ilegalidad del cannabis dificulta a los pacientes y a los profesionales sanitarios hablar de su consumo y de los posibles riesgos, lo que no sólo impide las intervenciones tempranas, sino que hace que los datos de los registros no puedan utilizarse en su mayoría para la investigación epidemiológica sobre el cannabis.

1.6.2. La importancia de las relaciones dosis-respuesta

En la investigación epidemiológica sobre el tabaco y el alcohol, la especificación de la medida utilizada para especificar el uso es habitual. En el caso del tabaco, los indicadores típicos de exposición son las cajetillas/año, que corresponde a la combinación de cigarrillos fumados por día, y la duración del tabaquismo (véase, p.ej., (123)). En el caso del alcohol, existen dos indicadores de consumo típicos, uno de los cuales es el nivel medio de ingesta de alcohol puro y el otro describe los patrones de consumo de riesgo en particular, y ambos indicadores interactúan para algunos efectos sobre la salud (124).

Utilizando estos indicadores de consumo, la investigación epidemiológica demuestra que, tanto para el alcohol como para el tabaco, los niveles de ingesta más elevados se asocian con un mayor riesgo de sufrir una serie de consecuencias adversas para la salud (véase, p.ej., (123–125)). Para algunas consecuencias de salud, las relaciones dosis-respuesta son más complejas. Por ejemplo, existen efectos protectores en niveles bajos de ingesta de alcohol para algunas cardiopatías isquémicas; sin embargo, este efecto desaparece entre las personas con una ingesta media con niveles bajos que adoptan ocasionalmente patrones de consumo de riesgo (126). En el caso del tabaco, se observó un aumento continuo del riesgo para las cajetillas de cigarrillos/año y el cáncer de pulmón (123,125). Sin embargo, algunos estudios sugieren que la baja intensidad, es decir, menos cigarrillos al día, durante un período de tiempo más largo es más perjudicial que la alta intensidad durante un período más corto (125).

Este detallado nivel de evidencia establecido para el alcohol y el tabaco contrasta fuertemente con los conocimientos adquiridos para los riesgos relacionados con el cannabis. De hecho, sólo nueve de las 32 revisiones sistemáticas y metaanálisis citados anteriormente han examinado la posible relación dosis-respuesta entre el consumo de cannabis y los resultados adversos para la salud. Si, por ejemplo, el riesgo de efectos sobre la salud sólo es elevado a niveles más altos de exposición, como sería en el caso de algunas enfermedades atribuibles al alcohol, como la cardiomiopatía alcohólica (127), no

es sorprendente no encontrar ninguna relación entre las consecuencias para la salud y el consumo de cannabis, si la exposición al cannabis se define, por ejemplo, simplemente por el consumo a lo largo de la vida o en el último año.

1.6.3. Desafíos para diferenciar la exposición al cannabis

La diferenciación de la exposición al cannabis sigue siendo en gran medida rudimentaria en los estudios epidemiológicos, incluso en la actualidad. Como se ha señalado anteriormente, en la mayoría de los estudios no se dispone de los datos necesarios para realizar análisis más refinados, pero existen problemas adicionales.

En contraste con la mayoría de los demás estudios de cohortes, el estudio NESARC permite una diferenciación bastante refinada de la exposición al cannabis. En un análisis reciente, se examinó el riesgo de hipertensión para los consumidores a lo largo de la vida y aquellos consumidores en los años anteriores, y para el consumo mensual en comparación con el inferior al mensual (128). Sin embargo, aunque esta agrupación sirviera de referencia metodológica para futuros estudios, los datos resultantes podrían seguir sin ser adecuados para detectar una relación más compleja de la exposición al cannabis y los daños.

Uno de los problemas es la falta de datos sobre las cantidades utilizadas en los días de consumo. El número de dosis o la ingesta total de THC no puede medirse con la mayoría de los instrumentos de detección (98), aunque hay algunas excepciones (por ejemplo, (129)). Aun así, las cantidades de cannabis auto-reportadas sólo están débilmente correlacionadas con las medidas objetivas (130).

Por último, aunque se pudieran obtener estimaciones precisas de las cantidades de cannabis de los consumidores, la concentración de cannabinoides sería otra fuente de incertidumbre. Aunque la relación entre el THC y el CBD, los dos principales componentes psicoactivos, no se conoce bien (131), hay evidencias de que mayores cantidades de CBD pueden atenuar determinados efectos negativos del THC sobre la salud (132–134). En las dos últimas décadas, los niveles de THC, pero no de CBD, han aumentado en muchos países de renta alta de Europa y Norteamérica (13,135–137), lo que pone de manifiesto la necesidad de tener en cuenta los niveles de potencia en los estudios epidemiológicos (138,139). En los estudios observacionales, primordiales en la investigación epidemiológica, la obtención de medidas precisas de THC y CBD es un verdadero reto. En los mercados ilegales, se ha propuesto determinar medidas objetivas de los niveles medios de cannabinoides mediante análisis de laboratorio del material de

cannabis contenido en los porros reales de los consumidores (140). En los mercados legales, parece posible realizar mediciones más precisas de la ingesta de THC, pero también son propensas a errores (141,142). Con el fin de superar algunos de los retos señalados en la investigación epidemiológica sobre el cannabis y los efectos para la salud en el futuro, se ha propuesto una denominada unidad estándar de THC de 5 mg para su uso en la investigación y la práctica clínica (138). Un consorcio internacional de investigadores ha identificado los pasos necesarios para la implementación de la unidad estándar para el año 2030 (143), sin embargo, el éxito de esta ambiciosa agenda está aún por determinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES), 1995-2019/2020 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 9]. Available from: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019-20_Informe_EDADES.pdf
2. Observatorio Español de las Drogas y la Adicciones. INFORME 2020 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES), 1994-2018/2019. 2020.
3. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas 2021: Tendencias y novedades [Internet]. 2021. 84 p. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ESN.pdf>
4. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2020. Drug Use And Health Consequences. 2020.
5. Ministerio de Sanidad. Portal Plan Nacional sobre Drogas - Cannabis.
6. Cannabis - Energy Control [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://energycontrol.org/sustancias/cannabis/>
7. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998 Nov 14;352(9140):1611–6.
8. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report Trends and Developments. Luxembourg; 2020.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. 2020.
10. World Health Organization. Anexo 1-Extracto del Informe del 41.º Comité de Expertos en Farmacodependencia.
11. Casajuana Kögel C, López-Pelayo H, Balcells-Olivero MM, Colom J, Gual A. Constituyentes psicoactivos del cannabis y sus implicaciones clínicas: Una revisión sistemática. *Adicciones*. 2018;30(2):140–51.
12. World Health Organization. OMS | Cannabidiol (compuesto del cannabis). WHO. 2018;
13. Freeman TP, Craft S, Wilson J, Stylianou S, ElSohly M, Forti M Di, et al. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Addiction* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Jul 9];116(5):1000–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.15253>
14. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EU Drug Markets Report 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 9]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/eu-drug-markets-report-2019_en
15. World Health Organization. Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization. 2010.
16. World Health Organization. The health and social effects of nonmedical cannabis use [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 9]. Available from: www.who.int
17. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation. 2018 [cited 2021 Jul 9]; Available from: www.emcdda.europa.eu
18. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Cannabis legislation in Europe [Internet]. Luxembourg; 2018 [cited 2021 Jul 9]. Available from: www.emcdda.europa.eu
19. Naciones Unidas. CONVENCION ÚNICA DE 1961 SOBRE ESTUPEFACIENTES. 1961.
20. Pardal M, Decorte T, Bone M, Parés Ò, Johansson J. Mapping Cannabis Social Clubs in Europe. *Eur J Criminol*. 2020;
21. Bae H, Kerr DCR. Marijuana use trends among college students in states with and without legalization of recreational use: initial and longer-term changes from 2008 to 2018.

- Addiction. 2020 Jun;115(6):1115–24.
22. Cerdá M, Mauro C, Hamilton A, Levy NS, Santaella-Tenorio J, Hasin D, et al. Association Between Recreational Marijuana Legalization in the United States and Changes in Marijuana Use and Cannabis Use Disorder From 2008 to 2016. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];77(2):165. Available from: /pmc/articles/PMC6865220/
23. Cerdá M. Commentary on Bae & Kerr (2020): Recreational marijuana legalization—we need to think about heterogeneity of policy effects. *Addiction*. 2020 Jun;115(6):1125–6.
24. Gallástegui JS. Convención única de 1961 sobre estupefacientes. *Salud Publica Mex*. 1967;9(5):771–93.
25. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Press Statement - 2 December 2020. 2020.
26. World Health Organization. CANNABIDIOL (CBD) Critical Review Report Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting. Geneva; 2018.
27. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Low-THC cannabis products in Europe. 2020;
28. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Uso médico del cannabis y los cannabinoides: Preguntas y respuestas para la elaboración de políticas. 2018;
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Estupefacientes y Psicótrópos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021.
30. Policia de la Generalitat - Mossos d'Esquadra. El mercat de la marihuana a Catalunya 2020. 2020.
31. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2020. 2020.
32. Ministerio del Interior. Balances e informes 2020 [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <http://www.interior.gob.es/prensa/balances-e-informes/2020>
33. Flachenecker P, Henze T, Zettl U. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 11];71(5–6):271–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24525548/>
34. Aviram J, Aviram J, Samuely-Leichtag G. Systematic Review Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. [cited 2021 Jul 11]; Available from: www.painphysicianjournal.com
35. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: A systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 11];159(10):1932–54. Available from: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2018/10000/Cannabis_and_cannabinoids_for_the_treatment_of.6.aspx
36. Nielsen S, Germanos R, Weier M, Pollard J, Degenhardt L, Hall W, et al. The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2018 182 [Internet]. 2018 Feb 13 [cited 2021 Jul 11];18(2):1–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-018-0814-x>
37. Rocha FCM, Stéfano SC, Haiek RDC, Oliveira LMQR, Silveira DX DA. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2021 Jul 11];17(5):431–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x>
38. Alshaarawy O, Anthony JC. Cannabis Smoking and Diabetes Mellitus: Results from Meta-Analysis with Eight Independent Replication Samples. *Epidemiology* [Internet]. 2015 Jul 4 [cited 2021 Jul 11];26(4):597. Available from: /pmc/articles/PMC4801109/
39. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Nisio M Di, Duffy S, Hernandez A V., et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2015 Jun 23 [cited 2021 Jul 11];313(24):2456–73. Available from:

- <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338251>
40. Kosiba JD, Maisto SA, Ditre JW. Patient-reported use of medical cannabis for pain , anxiety , and depression symptoms : Systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2019;233(June):181–92.
 41. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Shackelford AE. Cannabis for Pediatric Epilepsy. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];37(1):2–8. Available from: https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2020/01000/Cannabis_for_Pediatric_Epilepsy.2.aspx
 42. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* [Internet]. 2020 Oct 17 [cited 2021 Jul 11];396(10258):1223–49. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620307522/fulltext>
 43. Hindocha C, Freeman TP, Ferris JA, Lynskey MT, Winstock AR. No Smoke without Tobacco: A Global Overview of Cannabis and Tobacco Routes of Administration and Their Association with Intention to Quit. *Front Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul 5 [cited 2021 Jul 11];7(JUL):104. Available from: www.frontiersin.org
 44. Ghasemiesfe M, Ravi D, Vali M, Korenstein D, Arjomandi M, Frank J, et al. Marijuana Use, Respiratory Symptoms, and Pulmonary Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Jul 17 [cited 2021 Jul 11];169(2):106. Available from: [/pmc/articles/PMC6231497/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378243/)
 45. Gates P, Jaffe A, Copeland J. Cannabis smoking and respiratory health: Consideration of the literature. *Respirology* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 Jul 11];19(5):655–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.12298>
 46. Memedovich KA, Dowsett LE, Spackman E, Noseworthy T, Clement F. The adverse health effects and harms related to marijuana use: an overview review. *C Open* [Internet]. 2018 Jul [cited 2021 Jul 11];6(3):E339. Available from: [/pmc/articles/PMC6182105/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378243/)
 47. Chami T, Kim C. Cannabis Abuse and Elevated Risk of Myocardial Infarction in the Young: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Jul 11];94(8):1647–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378243/>
 48. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* [Internet]. 2011 Feb 26 [cited 2021 Jul 11];377(9767):732–40. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673610622969/fulltext>
 49. Auger N, Paradis G, Low N, Ayoub A, He S, Potter BJ. Cannabis use disorder and the future risk of cardiovascular disease in parous women: a longitudinal cohort study. *BMC Med* 2020 181 [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2021 Jul 11];18(1):1–9. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01804-6>
 50. Franz CA, Frishman WH. Marijuana Use and Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 11];24(4):158–62. Available from: https://journals.lww.com/cardiologyinreview/Fulltext/2016/07000/Marijuana_Use_and_Cardiovascular_Disease.2.aspx
 51. Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Jul 9];6(4):e009986. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/4/e009986>
 52. Bertrand KA, Hanan NJ, Honerkamp-Smith G, Best BM, Chambers CD. Marijuana Use by Breastfeeding Mothers and Cannabinoid Concentrations in Breast Milk. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Jul 11];142(3). Available from: [/pmc/articles/PMC6317767/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378243/)
 53. Ghasemiesfe M, Barrow B, Leonard S, Keyhani S, Korenstein D. Association Between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Nov 27 [cited 2021 Jul 11];2(11). Available from: [/pmc/articles/PMC6902836/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378243/)
 54. Huang Y-HJ, Zhang Z-F, Tashkin DP, Feng B, Straif K, Hashibe M. An epidemiologic

- review of marijuana and cancer: an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];24(1):15. Available from: [/pmc/articles/PMC4302404/](#)
55. Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015 151 [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2021 Jul 11];15(1):1–10. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1905-6>
 56. Song A, Myung NK, Bogumil D, Ihenacho U, Burg ML, Cortessis VK. Incident testicular cancer in relation to using marijuana and smoking tobacco: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2020 Jul 1;38(7):642.e1-642.e9.
 57. Brandt MP, Gust KM, Bon D, Tsaur I, Thomas C, Neisius A, et al. Trend analysis and regional tumor incidence in Germany for testicular cancer between 2003 and 2014. *Andrology* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Jul 11];7(4):408–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12666>
 58. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2015 Special topic: Predictions of the future burden of cancer in Canada. Toronto;
 59. Schaffar R, Pant S, Bouchardy C, Schubert H, Rapiti E. Testicular cancer in Geneva, Switzerland, 1970–2012: incidence trends, survival and risk of second cancer. *BMC Urol* 2019 191 [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2021 Jul 11];19(1):1–8. Available from: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-019-0494-0>
 60. Ylönen O, Jyrkkio S, Pukkala E, Syvänen K, Boström PJ. Time trends and occupational variation in the incidence of testicular cancer in the Nordic countries. *BJU Int* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Jul 11];122(3):384–93. Available from: <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bju.14148>
 61. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2020: Trends and Developments | www.emcdda.europa.eu [Internet]. Lisbon; 2020 [cited 2021 Jul 11]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020_en
 62. Manthey J. Cannabis use in Europe: Current trends and public health concerns. *Int J Drug Policy*. 2019 Jun 1;68:93–6.
 63. Pizzol D, Demurtas J, Stubbs B, Soysal P, Mason C, Isik AT, et al. Relationship Between Cannabis Use and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Jul 11];13(6). Available from: [/pmc/articles/PMC6893937/](#)
 64. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 2013.
 65. Leung J, Chan GCK, Hides L, Hall WD. What is the prevalence and risk of cannabis use disorders among people who use cannabis? a systematic review and meta-analysis. *Addict Behav*. 2020 Oct 1;109:106479.
 66. Feingold D, Livne O, Rehm J, Lev-Ran S. Probability and correlates of transition from cannabis use to DSM-5 cannabis use disorder: Results from a large-scale nationally representative study. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];39(2):142–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dar.13031>
 67. Teesson M, Slade T, Swift W, Mills K, Memedovic S, Mewton L, et al. Prevalence, correlates and comorbidity of DSM-IV Cannabis Use and Cannabis Use Disorders in Australia: <http://dx.doi.org/10.1177/0004867412460591> [Internet]. 2012 Sep 14 [cited 2021 Jul 9];46(12):1182–92. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867412460591?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 68. Marconi A, Forti M Di, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Jul 11];42(5):1262. Available from: [/pmc/articles/PMC4988731/](#)

69. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(4):403–12.
70. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis: A Systematic Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2011 Jun 6 [cited 2021 Jul 11];68(6):555–61. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/211301>
71. Patel SJ, Khan S, Saipavankumar M, Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia : Causative or Curative ? A Systematic Review Methodology. 2020;12(7).
72. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 11];176(9):711. Available from: [/pmc/articles/PMC6718312/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/318312/)
73. Lev-Ran S, Roerecke M, Foll B Le, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 11];44(4):797–810. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/association-between-cannabis-use-and-depression-a-systematic-review-and-metaanalysis-of-longitudinal-studies/B144B7AE5A3D973289DBDD99ADE21E58>
74. Onaemo VN, Fawehinmi TO, Arcy CD. Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder : A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys. *J Affect Disord*. 2021;281(October 2020):467–75.
75. Pinto JV, Medeiros LS, Santana da Rosa G, Santana de Oliveira CE, Crippa JA de S, Passos IC, et al. The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jun 1;101:78–84.
76. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015 Jan 15;171:39–47.
77. Xue S, Husain MI, Zhao H, Ravindran A V. Cannabis Use and Prospective Long-Term Association with Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies: Usage du cannabis et association prospective à long terme avec l'anxiété: une revue systématique et une méta-analyse d'études longitudinales: <https://doi.org/10.1177/0706743720952251> [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2021 Jul 11];66(2):126–38. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743720952251?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
78. Kedzior KK, Laeber LT. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population- a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry* 2014 141 [Internet]. 2014 May 10 [cited 2021 Jul 11];14(1):1–22. Available from: <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-14-136>
79. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An Evidence Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions. *J Addict Med* [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 Jul 9];5(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC3037578/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3037578/)
80. Esmaeelzadeh S, Moraros J, Thorpe L, Bird Y. Examining the Association and Directionality between Mental Health Disorders and Substance Use among Adolescents and Young Adults in the U.S. and Canada—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2021 Jul 11];7(12):543. Available from: [/pmc/articles/PMC6306768/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306768/)
81. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young

- Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jul 11];76(4):426–34. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2723657>
82. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AFG, Moore TM, Gur RC. Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Jul 11];75(6):585–95. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2678214>
83. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? Addiction [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];110(1):19–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.12703>
84. Kiburi SK, Molebatsi K, Ntlantsana V, Lynskey MT. Cannabis use in adolescence and risk of psychosis: Are there factors that moderate this relationship? A systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1080/0889707720211876200> [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 11]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08897077.2021.1876200>
85. Hartman RL, Huestis MA. Cannabis Effects on Driving Skills. Clin Chem [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Jul 11];59(3):478–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976636/>
86. Bondallaz P, Favrat B, Chtioui H, Fornari E, Maeder P, Giroud C. Cannabis and its effects on driving skills. Forensic Sci Int. 2016 Nov 1;268:92–102.
87. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2012 Feb 9 [cited 2021 Jul 9];344(7846). Available from: <https://www.bmj.com/content/344/bmj.e536>
88. Li M, Brady J, DiMaggio C, Lusardi A, Tzong K, Li G. Marijuana use and motor vehicle crashes. Epidemiol Rev [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Jul 9];34(1):65–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976636/>
89. Compton R. Marijuana-Impaired Driving - A Report to Congress | NHTSA [Internet]. [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://www.nhtsa.gov/document/marijuana-impaired-driving-report-congress>
90. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2021 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>
91. Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];64(3):368. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976636/>
92. Kraus L, Seitz N-N, Piontek D, Molinaro S, Siciliano V, Guttormsson U, et al. ‘Are The Times A-Changin’? Trends in adolescent substance use in Europe. Addiction [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jul 11];113(7):1317–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.14201>
93. Tirado-Muñoz J, Lopez-Rodriguez AB, Fonseca F, Farré M, Torrens M, Viveros MP. Effects of cannabis exposure in the prenatal and adolescent periods: Preclinical and clinical studies in both sexes. Front Neuroendocrinol. 2020 Apr 1;57:100841.
94. Institute of Health Metrics and Evaluation. GBD Results Tool | GHDx [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 11]. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
95. Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, Hall WD, Norman RE, McGrath J, et al. The Global Epidemiology and Contribution of Cannabis Use and Dependence to the Global Burden of Disease: Results from the GBD 2010 Study. PLoS One [Internet]. 2013 Oct 24 [cited 2021 Jul 11];8(10):e76635. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076635>
96. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Cheng J, Popova S, Kurdyak P, et al. The burden of disease attributable to cannabis use in Canada in 2012. Addiction [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Jul 11];111(4):653–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976636/>

97. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, Baxter AJ, Charlson FJ, Hall WD, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2013 Nov 9 [cited 2021 Jul 11];382(9904):1564–74. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673613615305/fulltext>
98. López-Pelayo H, Batalla A, Balcells MM, Colom J, Gual A. Assessment of cannabis use disorders: a systematic review of screening and diagnostic instruments. *Psychol Med*. 2015 Apr;45(6):1121–33.
99. Piontek D, Kraus L, Klempova D. Short scales to assess cannabis-related problems: a review of psychometric properties. *Subst Abuse Treat Prev Policy* [Internet]. 2008 Dec 2 [cited 2021 Jul 11];3:25. Available from: [/pmc/articles/PMC2636780/](http://pmc/articles/PMC2636780/)
100. Fischer B, Russell C, Sabioni P, Brink W van den, Foll B Le, Hall W, et al. Lower-Risk Cannabis Use Guidelines: A Comprehensive Update of Evidence and Recommendations. *Am J Public Health* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Jul 11];107(8):e1. Available from: [/pmc/articles/PMC5508136/](http://pmc/articles/PMC5508136/)
101. Legleye S, Piontek D, Kraus L, Morand E, Falissard B. A validation of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) using a latent class analysis of the DSM-IV among adolescents. *Int J Methods Psychiatr Res* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Jul 11];22(1):16. Available from: [/pmc/articles/PMC6878590/](http://pmc/articles/PMC6878590/)
102. Annaheim B, Rehm J, Gmel G. How to Screen for Problematic Cannabis Use in Population Surveys. *Eur Addict Res* [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Jul 11];14(4):190–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/141643>
103. Langrand J, Dufayet L, Vodovar D. Marketing of legalised cannabis: a concern about poisoning. *Lancet* [Internet]. 2019 Aug 31 [cited 2021 Jul 11];394(10200):735. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619311183/fulltext>
104. Choi NG, Marti CN, DiNitto DM, Baker SD. Cannabis and synthetic cannabinoid poison control center cases among adults aged 50+, 2009–2019. <https://doi.org/10.1080/1556365020201806296> [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 11];59(4):334–42. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15563650.2020.1806296>
105. Wittchen HU. Reliability and validity studies of the WHO-Composite International Diagnostic Interview (CIDI): A critical review. *J Psychiatr Res*. 1994 Jan 1;28(1):57–84.
106. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Treatment demand indicator (TDI). Standard protocol 3.0 [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2012 [cited 2021 Jul 11]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_188852_EN_EMCDDE-TDI-Protocol-3.0.pdf
107. Karoly HC, Ross JM, Prince MA, Zabelski AE, Hutchison KE. Effects of cannabis use on alcohol consumption in a sample of treatment-engaged heavy drinkers in Colorado. *Addiction* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 11]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.15407>
108. Alberto Vella V, García-Altes A, Segura García L, Ibáñez Martínez N, Colom Farran J. Systematic review of guidelines in estimating social costs on drugs. *Gac Sanit*. 2018 Sep 1;32(5):481–7.
109. Stockwell T, Dorocicz J, Sherk A, Sorge J, Zhao J. Canadian Substance Use Costs and Harms (2015-2017) [report]. 2015 [cited 2021 Jul 11]; Available from: www.ccsa.ca
110. Whetton S, Tait R, Chrzanowska A, Donnelly N, McEntee A, Mukhtar A. Quantifying the Social Costs of Cannabis Use to Australia in 2015/16. In: Tait R, Allsop S, editors. Perth: National Drug Research Institute, Curtin University; 2020.
111. Effertz T, Verheyen F, Linder R. Ökonomische und intangible Kosten des Cannabiskonsums in Deutschland. <http://dx.doi.org/10.1024/0939-5911/a000406> [Internet]. 2016 Feb 22 [cited 2021 Jul 11];62(1):31–41. Available from: <https://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0939-5911/a000406>
112. J M, SA H, S C, C K, S K-P, J R. Estimating the economic consequences of substance use and substance use disorders. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2021

- Apr 26 [cited 2021 Jul 11];1–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/33899647>
113. Paganini-Hill A, Kawas CH, Corrada MM. Type of alcohol consumed, changes in intake over time and mortality: the Leisure World Cohort Study. *Age Ageing* [Internet]. 2007 [cited 2021 Jul 11];36(2):203. Available from: [/pmc/articles/PMC3377489/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16811111/)
 114. Manthey J, Probst C, Hanschmidt F, Rehm J. Identification of smokers, drinkers and risky drinkers by general practitioners. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Sep 1;154:93–9.
 115. Bradley KA, Williams E, Achtmeyer C, Volpp B, Collins B, Kivlahan D. Implementation of evidence-based alcohol screening in the Veterans Health Administration. *Am J Manag Care* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jul 11];12(10). Available from: <https://www.ajmc.com/view/oct06-2375p597-606>
 116. Miquel L, Manthey J, Rehm J, Vela E, Bustins M, Segura L, et al. Risky Alcohol Use: The Impact on Health Service Use. *Eur Addict Res* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Jul 11];24(5):234–44. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/493884>
 117. Miquel L, Rehm J, Shield KD, Vela E, Bustins M, Segura L, et al. Alcohol, tobacco and health care costs: a population-wide cohort study (n = 606 947 patients) of current drinkers based on medical and administrative health records from Catalonia. *Eur J Public Health* [Internet]. 2018 Aug 1;28(4):674–80. Available from: <https://academic.oup.com/eurpub/article/28/4/674/4793388>
 118. Patalay P, Gage SH. Changes in millennial adolescent mental health and health-related behaviours over 10 years: a population cohort comparison study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Jul 11];48(5):1650. Available from: [/pmc/articles/PMC6904321/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611111/)
 119. Hamburg City Health Study. Hamburg City Health Study 2021 [Internet]. [cited 2021 Jul 11]. Available from: <http://hchs.hamburg/>
 120. Twomey CD. Association of cannabis use with the development of elevated anxiety symptoms in the general population: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Jul 11];71(8):811–6. Available from: <https://jech.bmj.com/content/71/8/811>
 121. Richards JE, Bobb JF, Lee AK, Lapham GT, Williams EC, Glass JE, et al. Integration of screening, assessment, and treatment for cannabis and other drug use disorders in primary care: an evaluation in three pilot sites. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Jul 11];201:134. Available from: [/pmc/articles/PMC6642904/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611111/)
 122. Halladay J, Scherer J, MacKillop J, Woock R, Petker T, Linton V, et al. Brief interventions for cannabis use in emerging adults: A systematic review, meta-analysis, and evidence map. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Nov 1;204:107565.
 123. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer – relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2021 Jul 11];131(5):1210. Available from: [/pmc/articles/PMC3296911/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22969111/)
 124. Rehm J, Gmel GE, Gmel G, Hasan OSM, Imtiaz S, Popova S, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2020 Sep 1];112(6):968–1001. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/add.13757>
 125. Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette Smoking and Lung Cancer: Modeling Total Exposure and Intensity. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];15(3):517–23. Available from: <https://cebp.aacrjournals.org/content/15/3/517>
 126. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 11];12(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4203905/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24203905/)
 127. Rehm J, Hasan OSM, Imtiaz S, Neufeld M. Quantifying the contribution of alcohol to cardiomyopathy: A systematic review. *Alcohol* [Internet]. 2017;61:9–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2017.01.011>
 128. Haleem A, Hwang YJ, Elton-Marshall T, Rehm J, Imtiaz S. The longitudinal relationship

- between cannabis use and hypertension. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 11]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dar.13266>
129. Cuttler C, Spradlin A. Measuring cannabis consumption: Psychometric properties of the Daily Sessions, Frequency, Age of Onset, and Quantity of Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU). *PLoS One* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Jul 11];12(5):e0178194. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178194>
 130. Pol P van der, Liebrechts N, Graaf R de, Korf DJ, Brink W van den, Laar M van. Validation of self-reported cannabis dose and potency: an ecological study. *Addiction* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2021 Jul 11];108(10):1801–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.12226>
 131. Mongeau-Pérusse V, Jutras-Aswad D. Challenging CBD protective effect against THC-related outcomes: a call for robust clinical trials. *Addiction* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];116(1):207–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.15254>
 132. Kogel CC, López-Pelayo H, Balcells-Olivero MM, Colom J, Gual A. Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review *Constituyentes psicoactivos del cannabis y sus implicaciones clínicas: una revisión sistemática. Adicciones*. 2016;xx(x).
 133. Santos RG dos, Hallak JEC, Crippa JAS. Neuropharmacological Effects of the Main Phytocannabinoids: A Narrative Review. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 11];1264:29–45. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-57369-0_3
 134. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Jul 11];35(3):764. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010/02/PMCID3055598/>
 135. Rømer Thomsen K. Changes in the composition of cannabis from 2000–2017 in Denmark: Analysis of confiscated samples of cannabis resin. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Jul 11];27(4):402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2019/08/PMCID33048001/>
 136. Dujourdy L, Besacier F. A study of cannabis potency in France over a 25 years period (1992–2016). *Forensic Sci Int*. 2017 Mar 1;272:72–80.
 137. Rigter S, Niesink R. THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2017-2018) [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://www.trimbos.nl/docs/343b1656-b8dc-4e99-a363-cebb11e11471.pdf>
 138. Freeman TP, Lorenzetti V. ‘Standard THC units’: a proposal to standardize dose across all cannabis products and methods of administration. *Addiction* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jul 11];115(7):1207–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.14842>
 139. Wilson J, Freeman TP, Mackie CJ. Effects of increasing cannabis potency on adolescent health. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];3(2):121–8. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2352464218303420/fulltext>
 140. Casajuana Kögel C, Balcells-Olivero MM, López-Pelayo H, Miquel L, Teixidó L, Colom J, et al. The Standard Joint Unit. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Jul 1;176:109–16.
 141. Mantney J, Carr S, Rehm J. Definition of a ‘standard joint equivalent’: Comment on “Who consumes most of the cannabis in Canada? Profiles of cannabis consumption by quantity.” *Drug Alcohol Depend*. 2020 Jan 1;206:107731.
 142. Callaghan RC, Sanches M, Benny C, Stockwell T, Sherk A, Kish S. Who consumes most of the cannabis in Canada? Profiles of cannabis consumption by quantity. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Dec 1;205:107587.
 143. López-Pelayo H, Matrai S, Balcells-Olivero M, Campeny E, Braddick F, Bossong MG, et al. Supporting Future Cannabis Policy – Developing a Standard Joint Unit: A Brief Back-Casting Exercise. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2021 Jul 11];12:606. Available from: www.frontiersin.org

PARTE 2. Prevención

CAPÍTULO 2: Determinantes o factores que promueven el consumo o reducen su probabilidad

En este capítulo se revisa la literatura publicada en los últimos 10 años en relación con los factores que influyen en la aparición y consolidación del consumo de cannabis. Concretamente, se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y PsycInfo que incluía metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre factores de riesgo y de protección para el uso o abuso de cannabis. No se aplicó ninguna restricción en cuanto idioma, país o etnia. Las palabras clave utilizadas fueron: ‘metanálisis’, ‘revisiones sistemáticas’, “cannabis”, “marihuana”, “marijuana”, “prevention”, “risk factor” y “protective factor”. Se excluyeron las publicaciones en las que el consumo de cannabis era un factor predictor para otra patología o complejidad. También se realizó una búsqueda, desde marzo de 2018 a marzo de 2021, tratando de localizar los estudios más recientes no incluidos en los metanálisis y revisiones sistemáticas identificadas en la primera parte.

Además, se obtuvo información sobre los factores de riesgo y protección del consumo de cannabis mediante la consulta de fuentes gubernamentales y organismos oficiales, así como de otros estudios o investigaciones referenciados en dichos informes.

Son numerosos los factores identificados, así como las complejas interrelaciones que mantienen entre sí, influyendo todo ello tanto en el inicio del consumo como en su transición a la dependencia de las drogas en general y del cannabis en particular (1).

2.1. Factores moduladores del consumo de cannabis a nivel psicosocial **Manuel Isorna Folgar y Otger Amatller Gutiérrez**

La evidencia científica en relación al consumo de drogas en general y del cannabis en particular muestra que: 1) hay factores que facilitan el inicio y mantenimiento en el consumo de las distintas sustancias en unas personas respecto a otras, 2) hay una progresión en el consumo de las drogas legales a las ilegales en una parte significativa de los que consumen las primeras respecto a los que no las consumen, y 3) hay toda una serie de variables socio-culturales, biológicas, genéticas, psicológicas y familiares que modulan los factores de inicio y mantenimiento y la progresión o no en el consumo de unas a otras sustancias (2,3). En general, el consumo de cannabis responde a toda esta evidencia y también a intentos de satisfacción de motivaciones hedónicas como fines

exploratorios, prácticas ritualizadas, deseos de experimentación y a necesidades percibidas de integración en el grupo de iguales y sus estilos de ocio juvenil, propios de una cultura recreativa (4).

Al mismo tiempo, las crisis de identidad del adolescente representan un factor crítico en la génesis del consumo de cannabis, así se ha relacionado la iniciación al consumo con el acto de socialización en el grupo de iguales y resulta ser contingente la pertenencia al grupo con la adopción de sus normas reguladoras. El disponer de escasas y/o inadecuadas habilidades sociales, desequilibrios en las habilidades de asertividad y afrontamiento, entre otras, pueden favorecer la iniciación al consumo de cannabis (5).

Si bien hay autores que defienden que cada vez un mayor número de adolescentes se inician antes en el consumo de cannabis que en el de tabaco (6), autores como Swift et al. (7) sostienen que dar el paso al consumo de cannabis supone un salto cualitativo que incrementa el riesgo de “progresar” hacia el consumo de otras drogas ilegales. No hay que olvidar tampoco que cuando los adolescentes se incorporan al consumo de cannabis, por lo general siguen manteniendo su consumo de tabaco (8,9). Tanto es así que la forma más común de consumo de esta sustancia entre la mayoría de los consumidores es mezclada con tabaco o cigarrillos electrónicos en ambos sexos y todas las edades (10). Su consumo combinado no solo incide en el mantenimiento del consumo de ambas sustancias, sino que incrementa también su potencial adictivo (11), con implicaciones severas a nivel neurobiológico (12).

El consumo de cannabis en la adolescencia se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar una dependencia en la edad adulta (13) y con el consumo de otras drogas (14).

Desde un punto de vista psicosocial se ha constatado que los adolescentes que consumen cannabis presentan mayores dificultades para estudiar o trabajar, tienen un peor rendimiento académico y se implican en más conflictos o discusiones, así como en peleas o agresiones físicas (15) y prácticas sexuales de riesgo (16).

Por otra parte, aunque no menos importantes son los estudios que han relacionado el consumo del cannabis con el Uso Problemático de Internet (17,18) y diferentes prácticas de riesgo *online*, tales como el sexting (19), el cyberbullying (20) o el uso problemático de los videojuegos online (21).

2.2. Factores de protección y riesgo familiar

Manuel Isorna Folgar y Otger Amatller Gutiérrez

Actualmente se sabe que el consumo de drogas se inicia y se mantiene como resultado de múltiples factores que interactúan dentro del individuo, del sistema familiar, iguales (peer), sociales y comunitarios (22). A su vez, el funcionamiento familiar está significativamente comprometido por el consumo de drogas de la persona, manteniendo un corrosivo y a menudo multigeneracional ciclo de adicción y problemas afines que apoyan la relación recíproca entre el funcionamiento familiar y el consumo de drogas (23). Así lo reflejan factores familiares como: la psicopatología de los padres, los conflictos familiares, la distancia relacional y los déficits en la crianza de los hijos entre otros, los cuales constituyen fuertes predictores de la iniciación y el abuso del consumo de drogas. Por el contrario, estilos educativos intransigentes con el consumo de drogas, así como aquellos que desarrollan la autoridad, rigor y firmeza de los progenitores sobre el consumo de cannabis, se relacionan con un menor consumo de cannabis y drogas ilícitas por parte de los adolescentes (24,25).

Otros estudios de revisión (26,27) confirman que los adolescentes con consumo de sustancias muestran dinámicas familiares marcadas por interacciones negativas: pobre comunicación, conflictos, falta de cohesión, dificultad para fijar normas y límites son factores de riesgo para el consumo de sustancias. Hallazgos similares fueron hallados por Choquet et al. (28) quienes encontraron una clara relación negativa entre el control parental percibido y el uso de alcohol, tabaco y cannabis entre adolescentes franceses, señalando que el impacto del control parental es mayor entre las mujeres que entre los hombres. Sin hacer referencia a algún tipo de estilo o control parental (24) hallaron que unas restricciones específicas respecto al uso de cannabis dentro de la familia se asocian con bajas tasas de consumo.

Estudios previos señalan que los progenitores consumidores son un factor de riesgo para el consumo de sustancias (24). Bares et al. (29) señalaron que los hijos de padres usuarios de cannabis presentaban alta prevalencia de uso de la misma droga. La investigación de Lopez-Quintero y Neumark (30) es aún más específica al mostrar que el no tener un familiar consumidor en primer grado de consanguinidad está fuertemente asociado con la resistencia al consumo de cannabis.

Otros estudios, Legleye et al. (31) encuentran que los adolescentes provenientes de familias con mayor disponibilidad de dinero eran más propensos a experimentar con cannabis, pero en niveles bajos y de manera poco frecuente en comparación con adolescentes de familias menos adineradas. En cuanto a la estructura familiar, Waldron et al. (32) señalaron la separación parental como un factor relacionado con el uso temprano de sustancias y la consecuente dependencia posterior en particular respecto al alcohol y el cannabis.

Por último, es interesante señalar otros factores de riesgo más objetivos y controlables desde la familia, como la frecuencia de las salidas o la hora de vuelta a casa, factores que están muy relacionados con el consumo de cannabis (33).

2.3. Factores individuales de riesgo y protección

Manuel Isorna Folgar y Otger Amatller Gutiérrez

2.3.1. Diferencias de sexo y género

De forma similar al resto de sustancias, son muchos los factores relacionados con el sexo y el género que influyen en el consumo de cannabis ya sea física, mental y socialmente, y como hombres, mujeres y personas con otras identidades de género responden de manera diferenciada a la predisposición, el tratamiento, la promoción de la salud y a las políticas preventivas (34).

Se entiende cada vez más que los aspectos fisiológicos del sexo están influenciados por factores relacionados con el género (35). Sin embargo, la mayor parte de la evidencia hasta la fecha se basa en señalar diferencias simples entre hombres y mujeres, y la evidencia sobre las diferencias sexuales en el consumo de cannabis se limita, en gran medida, a los estudios en animales, mientras que los estudios en humanos no han incluido, de manera sistemática, participantes mujeres (34).

De la literatura existente, tal y como sucede con otras sustancias, los hombres tienen tasas y frecuencias más altas de consumo de cannabis (10,36), mayor variedad de vías de administración (37) y es más probable que consuman productos de alta potencia y cannabis concentrados, patrones de consumo que se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar dependencia al consumo de cannabis (38).

Aunque el consumo de cannabis ha sido más prevalente en hombres que en mujeres la evidencia emergente sugiere que la prevalencia del consumo de cannabis está convergiendo entre hombres y mujeres, si nos basamos en las tendencias de las cohortes más recientes. Una revisión de 22 estudios recopiló datos de 1979 hasta 2010 (39) concluyendo que la diferente prevalencia en el consumo de cannabis entre hombres y mujeres se ha ido reduciendo en el tiempo de manera significativa, desde 2 puntos de diferencia entre las cohortes nacidas en 1941 a 1,3 puntos entre las nacidas en 1995. Los resultados apoyan la reducción de la brecha entre sexos en la prevalencia del consumo de cannabis más que en otras sustancias ilegales, tendencia que coincide con la encontrada en una reciente revisión (34) específica de las diferencias en función del sexo de muchos aspectos relacionados con el patrón de consumo de cannabis.

La forma en que se expresa el género a través del consumo de cannabis es compleja, culturalmente específica, multifacética y en constante evolución. Como las normas de género, los roles y las relaciones están en constante cambio, se necesita investigación permanente que dé cuenta de la relación entre género y consumo de cannabis dentro del contexto social, cultural y político.

También se requiere de más investigación para comprender cómo las personas que pertenecen a diversas identidades de género perciben y expresan género a través del consumo de cannabis; e investigar cómo el género se cruza con otros determinantes de la salud, incluidos: orientación sexual, clase, raza y etnia.

Tal y como sucede en otras sustancias, las personas trans y de género diverso informan de una mayor prevalencia del consumo de cannabis (40,41). De los pocos estudios relacionados con el tema, destaca la revisión sistemática y metanálisis de 12 estudios realizado por Goldbach et al. (42). En este se informan tasas dispares de consumo de sustancias por parte de adolescentes lesbianas, gays y bisexuales (LGB) -más cigarrillos, alcohol, cannabis, cocaína y éxtasis-, superiores a las de sus compañeros heterosexuales (42). Además, destacan que los factores de riesgo más influyentes para el uso de sustancias fueron la victimización, la falta de entornos de apoyo, el estrés psicológico, la internalización/externalización del comportamiento problemático, las reacciones negativas de revelación y la situación respecto a la vivienda.

Pero no hay que olvidar que el colectivo LGTBIQ+ no es un grupo homogéneo, lo que puede enmascarar variaciones importantes entre las distintas diversidades de género.

Hasta la fecha, las disparidades específicas por edad y género no se han examinado rigurosamente utilizando una muestra grande.

En esta misma línea, destacan las conclusiones ofrecidas tras evaluar a más de 67.000 personas entre 18 y 49 años en EEUU a través de la Encuesta Nacional de Uso de Drogas y Salud (2015; 2016) (43). Concretamente, se observaron diferencias en función de la edad y género en el consumo de tabaco, cannabis, drogas ilícitas y trastorno por uso de sustancias. Los resultados mostraron como las mujeres bisexuales tenían probabilidades significativamente más elevadas de todos los consumos en todas las edades, en relación con las mujeres heterosexuales. Las personas homosexuales gays/lesbianas tenían probabilidades significativamente más elevadas de casi todos los consumos en comparación con los heterosexuales del mismo sexo entre los 18 y los 25 años, pero no de manera constante en las edades más avanzadas. En el caso de los hombres bisexuales, solo se observaron disparidades significativas en comparación con los hombres heterosexuales entre los 35 y los 49 años para el consumo de cannabis y el trastorno por consumo de alcohol/otras sustancias.

Estudios más recientes muestran como las mujeres de minorías sexuales (ej. lesbianas, bisexuales, queer) tienen un mayor riesgo de consumo excesivo/peligroso de consumo de cannabis, lo que se ha visto agravado por el estrés asociado con la pandemia de COVID-19 y los esfuerzos para mitigar su propagación, como, por ejemplo, el confinamiento domiciliario (44).

Paralelamente, otra revisión reciente con estudiantes universitarios (45) manifestaba como estudiantes masculinos y femeninos informaron de tasas similares de tabaquismo y abuso de alcohol, mientras que los hombres eran más propensos a consumir drogas ilegales. Estos hallazgos son consistentes con literatura previa que informa sistemáticamente que el sexo masculino es un factor de riesgo para el consumo de cannabis y otras drogas y su asociación entre rasgos de impulsividad y uso de sustancias (10,46).

Sin embargo, el uso de sustancias puede ser una forma de cuestionar los roles de género y desafiar expectativas con respecto a la feminidad clásica como puede ser el consumo de mujeres jóvenes con consumos de alcohol en espacios públicos recogidos en el estudio de Romo en 2018 (47).

2.3.2. Personalidad y temperamento

En la actualidad existe una evidencia considerable que vincula la búsqueda de sensaciones y también la impulsividad como precursores del consumo de cannabis en adolescentes. Esta literatura incluye estudios transversales (46), estudios con población general de seguimiento prospectivo de la juventud a lo largo del tiempo (48), evaluaciones de comportamiento en laboratorio (49), comparación de casos (50), e incluso estudios con personas jóvenes que no han consumido sustancias seguidos longitudinalmente (51).

Más complejo es el estudio de la relación entre estos y otros predictores como la timidez, la ansiedad social y el trastorno de ansiedad social. Al respecto, la revisión realizada por Scheier y Griffin (52) con 50 estudios entre 1980 y 2016, concluyó que la timidez y la ansiedad social se asociaban con frecuencia con un menor consumo de tabaco, alcohol y cannabis/drogas. Por el contrario, el trastorno por ansiedad social (TAS) tendió a asociarse con un mayor consumo de tabaco, cannabis y otras drogas. En definitiva, la timidez, la ansiedad social y el TAS pueden tener efectos diferentes sobre el consumo de sustancias. El mayor consumo de sustancias entre los adolescentes que padecen este trastorno puede explicarse, entre otras posibilidades, por un mecanismo de automedicación. Si bien todos los adolescentes deberían beneficiarse de los esfuerzos de prevención dirigidos al uso de sustancias, se recomienda una detección sistemática de los trastornos por uso de sustancias durante la evaluación clínica que precede a los tratamientos del TAS (53).

Igual de compleja puede ser la interrelación entre impulsividad, búsqueda de sensaciones y el empleo a tiempo parcial y el consumo de tabaco, alcohol y cannabis en adolescentes. Partiendo de las siguientes predicciones: 1) la búsqueda de sensaciones se relacionaría estrechamente con el uso de sustancias y el juego; 2) la impulsividad se relacionaría estrechamente con los problemas de alcohol, drogas y juego; y 3) estas relaciones serían particularmente sólidas entre quienes tienen trabajos a tiempo parcial; se encuestó a estudiantes de secundaria para que proporcionasen datos sobre impulsividad, búsqueda de sensaciones y estado laboral a tiempo parcial (54). Se concluyó que la impulsividad, como la búsqueda de sensaciones, se relacionaron significativamente con el uso de sustancias y la impulsividad con el juego. La impulsividad tenía asociaciones más fuertes con los problemas de las drogas y el juego que la búsqueda de sensaciones. Los estudiantes con trabajos remunerados a tiempo parcial eran más propensos a beber alcohol, beber en exceso y consumir cannabis. La búsqueda de sensaciones tuvo una

relación particularmente fuerte con el consumo excesivo de cigarrillos entre los estudiantes con trabajos a tiempo parcial. Por el contrario, hubo poca relación entre el estatus de trabajo a tiempo parcial y el tabaquismo entre los buscadores de bajas sensaciones. Estos hallazgos respaldan la predicción de que los adolescentes impulsivos pueden necesitar intervenciones especiales para reducir el consumo de drogas y el juego. Aunque esta asociación entre impulsividad y conductas de consumo de cannabis es variable entre los estudios. VanderVeen et al. (55) realizaron un metanálisis con 38 estudios en el que cuantificaron la relación entre los rasgos relacionados con la impulsividad y el consumo de cannabis, concluyendo que el consumo de cannabis se asociaba significativamente con todos los rasgos relacionados con la impulsividad, excepto con la falta de perseverancia. Los tamaños de los efectos fueron pequeños y el género no fue un moderador significativo de ninguna relación.

Otro factor de riesgo a considerar es el del consumo realizado en soledad. La revisión sistemática realizada por Mason et al. (56), en estudiantes de secundaria de Estados Unidos mostró una prevalencia relativamente elevada de consumo solitario de alcohol y cannabis, particularmente en los subgrupos de alto riesgo. Los factores de riesgo para el consumo solitario de alcohol y cannabis incluyen un inicio más temprano y un uso más intenso, motivos de afrontamiento, emociones negativas y expectativas positivas sobre el consumo. El consumo solitario de alcohol y cannabis se asocia de forma prospectiva con síntomas posteriores del trastorno por consumo de sustancias (TUS), disminución del rendimiento académico y salud percibida.

2.3.3. Psicopatología y consumo de cannabis

Las revisiones y metanálisis obtenidos en relación con la psicopatología y el consumo de cannabis son diversos y complejos. Muchos factores juegan en un mismo escenario y existen importantes interacciones entre sí.

Diferentes estudios plantean que los individuos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) podrían ser más propensos a la automedicación, utilizando para ello el cannabis (57–59). Concretamente, los adolescentes con TDAH presentan aproximadamente 1.5 veces más probabilidad que sus iguales sin TDAH de desarrollar abuso o dependencia a esta sustancia (60).

Algunos estudios y revisiones correlacionan el consumo de cannabis y su potencial asociación con psicopatología (61), lo cual se puede explicar desde dos perspectivas:

1. La hipótesis de la automedicación (en la que el sujeto trata de mejorar sus síntomas psiquiátricos con el cannabis).

2. La teoría que postula que la sustancia es la causa o factor predisponente de psicosis u otros trastornos psicóticos.

En relación con la automedicación, los individuos con TUC consumen drogas como un medio para afrontar o aliviar emociones dolorosas y amenazantes (62). Este comportamiento de uso de drogas puede ser denominado, específicamente, como una conducta de automedicación emocional (ESM, por sus siglas en inglés, Emotional Self-Medication) (63).

Recientemente Casajuana-Kögel et al. (64) encontraron relación entre las motivaciones para el consumo de cannabis y la probabilidad de presentar un consumo problemático. Tres eran las motivaciones de consumo que destacaban como principales en los usuarios de cannabis: “mejora de sensaciones positivas”, “costumbre” y “afrontamiento”. Aunque dos tercios afirmaban costumbre y sensaciones positivas, existía uno de cada cuatro usuarios que reconocía el consumo de cannabis para compensar malestares emocionales. Pero en aquellos usuarios con un patrón de uso más intenso y problemático su principal motivación era la del “afrontamiento”. Estos mismos usuarios presentaron mayores niveles de desempleo y menores niveles de estudios alcanzados, con lo que la situación se agravaba por una mayor vulnerabilidad social.

Otro colectivo en el que también se ha evaluado la incidencia de la automedicación es con los pacientes con esquizofrenia, estimándose que el riesgo de presentar un trastorno por uso de sustancias a lo largo de su vida es 4.6 veces mayor que el de la población general, siendo de cinco veces para el caso concreto del cannabis (65).

Numerosos son los factores que influyen en la transición a la dependencia del cannabis. En particular, una amplia gama de trastornos mentales se ha relacionado con un riesgo elevado de volverse dependiente. El desarrollo de un síndrome de dependencia parece estar asociado a diversos procesos, en los que factores sociales, biológicos e intraindividuales interactúan de manera compleja. Sin embargo, el vínculo entre la dependencia del cannabis y los factores predisponentes no pudo ser resuelto de manera convincente según una revisión en 4 principales buscadores bibliográficos donde se analizaron más de diez mil estudios debido a que la mayoría de los artículos tenían deficiencias metodológicas con respecto a los criterios de dependencia (1).

Varios metanálisis de estudios observacionales han abordado la asociación entre los factores de riesgo y de protección y los trastornos por consumo de cannabis/cocaína/opioides, pero los resultados son contradictorios. Ninguna revisión general ha calificado la credibilidad de esta evidencia (66). Un factor de riesgo (el tabaquismo) tuvo pruebas muy sugestivas de asociación con el uso no médico de medicamentos opioides recetados. Y surgieron pruebas convincentes en los análisis de sensibilidad sobre el comportamiento antisocial y el trastorno por consumo de cannabis. Las asociaciones restantes tenían evidencia débil.

En la población general, se han demostrado relaciones significativas entre el trauma experimentado y el consumo de cannabis, así aproximadamente tres de cada cuatro estudiantes universitarios dicen haber experimentado al menos un acontecimiento traumático en su vida, lo que les pone en mayor riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de sustancias (TUS), y los estudiantes universitarios dicen consumir cannabis para hacer frente a los efectos negativos y al estrés de manera que para los hombres, a medida que aumentaba la gravedad de la sintomatología aumentaba la probabilidad de ser consumidor de cannabis. Sin embargo, esta relación no se confirmó en las mujeres, lo que puede mostrar el papel potencial del sistema endocannabinoide, las normas sociales, y los motivos en las diferencias de género en el consumo de cannabis relacionado con la severidad de la sintomatología (68).

Asimismo, dos tipos específicos de maltrato infantil, el abuso sexual y físico, muestran evidencia en ser factores críticos que afectan la vulnerabilidad al consumo de cannabis en la adolescencia. La reciente revisión de Martínez et al. (67) tenía como objetivo analizar los efectos de diferentes tipos de violencia sobre el consumo de cannabis en la adolescencia, hallando que tres tipos de adversidades en la vida temprana se asociaron con el abuso/dependencia del cannabis: abuso físico, abuso sexual y presenciar violencia.

2.4. Neurobiología de la adicción al cannabis

Manuel Isorna Folgar y Otger Amatller Gutiérrez

2.4.1. El sistema de recompensa cerebral y sus conexiones

Cuando se consume cannabis, su ingrediente activo, THC, viaja por el cerebro y el resto del cuerpo, produciendo sus efectos. En el cerebro, el THC se adhiere a los receptores de cannabinoides que se encuentran en las células nerviosas, lo que afecta la forma en que

estas células funcionan y se comunican unas con otras (69). El efecto reforzante del THC sobre el sistema cerebral de recompensa es el principal motivo por el cual un 17% de los y las jóvenes que empiezan a consumir cannabis durante la adolescencia desarrollan dependencia a dicha sustancia en algún momento de su vida (13). El consumo excesivo de cannabis en la adolescencia se asocia con un mayor riesgo de dependencia en la vida adulta (70).

2.4.2. La vía de la recompensa y el THC

Al igual que la mayoría de las drogas, el THC estimula las neuronas del sistema de recompensa del cerebro, que liberan dopamina en cantidades mayores de las que se observan normalmente en la respuesta a estímulos gratificantes naturales. La oleada de dopamina le “enseña” al cerebro a repetir la conducta gratificante, lo que contribuye a las propiedades adictivas del cannabis (69).

Siguiendo este patrón de refuerzo en el sistema de recompensa, aquellos adolescentes que presentan efectos subjetivos “positivos” en los primeros consumos del cannabis correlacionan con un mayor riesgo de dependencia (71), independientemente de la presencia de factores genéticos (72), y la disminución de la frecuencia del consumo hace que el riesgo se aminore, aunque continúe siendo mayor que entre los no consumidores (7), presentando mayor riesgo los consumidores de cinco o más consumos en su vida (73). Con referencia a las diferencias en función del sexo, las mujeres tardan menos tiempo en llegar a presentar problemas de dependencia con el cannabis, lo que las lleva a solicitar ayuda más precozmente, todo lo cual podría ser un marcador de vulnerabilidad (74).

2.5. Consumo de cannabis como mecanismo de afrontamiento

Manuel Isorna Folgar y Otger Amatller Gutiérrez

Varios estudios relacionan el consumo por afrontamiento con mayor consumo problemático de cannabis en adultos (74,75) y destacan el papel modulador que puede tener esta motivación en usuarios con mayor ansiedad y angustia (76).

Otros estudios muestran que ya en la adolescencia, un consumo por afrontamiento puede ser un indicador de mayor rapidez en la progresión hacia un consumo regular y más problemático (77). Este hecho, sumado a que el consumo de cannabis en la adolescencia produce un daño mayor y potencialmente irreversible en el organismo, visibiliza la

importancia de la identificación e intervención precoz (78). Así mismo, también se halla que el consumo de cannabis para afrontar el malestar emocional es el principal motivo de consumo en aquellos usuarios con un patrón de uso más intenso y problemático (64).

Como factor protector se destaca que, en los jóvenes expuestos a eventos estresantes pero que buscan apoyo social de sus padres, utilizan estrategias de afrontamiento dirigidas a la solución de problemas, que brindan su apoyo o comprensión a alguien que atraviesa por una situación dolorosa, y que realizan esfuerzos cognitivos para pensar en las posibles soluciones del problema, aumenta la probabilidad de no consumir cannabis (79).

2.6. Factores genéticos y biológicos que pueden facilitar el inicio, dependencia y trastornos asociados al consumo de cannabis

Manuel Isorna Folgar y Otger Amatller Gutiérrez

Datos obtenidos con metodologías de neuroimagen sugieren que una mayor presencia de receptores del subtipo D2 de dopamina en el cerebro de las personas puede ser un factor protector ante los efectos euforizantes de los psicoestimulantes. Resultados provenientes de la investigación preclínica van en la misma dirección e incluyen, además, a los sistemas glutamatérgico y opioidérgico entre los neurotransmisores cuya función disminuida puede participar en una mayor susceptibilidad a la dependencia de las drogas. La variabilidad en la funcionalidad de los sistemas de neurotransmisores es probablemente congénita (influida bien directamente por genes específicos, bien indirectamente por factores epigenéticos durante el desarrollo perinatal) y puede afectar no solamente a los sistemas de neurotransmisores, sino también a todos aquellos procesos que regulan la farmacocinética y farmacodinámica de las drogas y que resultan en respuestas fisiológicas adversas tras las primeras exposiciones, provocando la no facilitación de la continuación del consumo en algunos individuos y actuando, en última instancia, como factores protectores (80).

De manera similar a otras drogas de abuso, los estímulos condicionados asociados al cannabis activan en consumidores de cannabis un conjunto de núcleos cerebrales (*cortex* cingulado anterior, amígdala, ínsula) relacionados con el sistema de recompensa (81).

Por otra parte, también se constata que la exposición prenatal al cannabis es un factor de riesgo para el consumo posterior de cannabis en la adolescencia y adultos jóvenes,

incluyendo el inicio temprano (14 años) (82). Otros datos también asocian la exposición prenatal al cannabis y el aumento posterior de su consumo y del consumo de tabaco a la edad de 16-21 años, de forma más pronunciada en varones (83,84).

En general, los estudios en animales apoyan las alteraciones de comportamiento señaladas en humanos y han revelado diversas diferencias de sexo y posibles mecanismos subyacentes (alteración de los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos y glutamatérgicos del hipocampo e interferencia con la maduración del córtex prefrontal). Se necesitan más estudios que analicen la influencia del sexo y el género en los efectos inducidos por el cannabis con gran relevancia clínica, como la psicosis, el trastorno por consumo de cannabis y las comorbilidades asociadas, para lograr tratamientos más personalizados y precisos (83–85).

2.7. Factores ambientales o estructurales y consumo de cannabis

Manuel Isorna Folgar y Otger Amatller Gutiérrez

La presencia de estímulos sensoriales en el ambiente (p.ej., presencia de puntos de venta, la propia visibilidad del producto o la publicidad engañosa, exposición social a situaciones de consumo) nos incentiva a consumir (86–90), aunque muchas veces ni siquiera tengamos consciencia de ello. También los productos mal etiquetados pueden llevar a los consumidores a hacer inferencias erróneas sobre el cannabis y los efectos que puede producir (91).

Las intervenciones que alteran el entorno tienen el alcance para prevenir la aparición inicial de comportamientos de riesgo y alterar inconscientemente los comportamientos habituales de riesgo (92). Por ejemplo, reducir el tamaño de las porciones puede contribuir a mantener un consumo óptimo para alguien que ya consume una cantidad saludable y, al mismo tiempo, puede hacer que alguien que consume demasiado, consuma menos. A medida que los seres humanos responden espontánea y automáticamente a una serie de señales positivas (visuales, olfativas, sexuales o sensoriales), cuanto más débil es el control de sus impulsos, más frecuente e intensamente se acercan a estas señales. Con el tiempo esto puede conllevar un mayor sesgo de atención para tales señales, en el sentido de que las señales positivas adquieren mayor prominencia en la percepción general (89).

Por lo tanto, los medios de comunicación, la publicidad, la presión y las normas sociales favorables al uso de sustancias también juegan un papel determinante. Un estudio realizado en California reveló que los adolescentes que habían visto anuncios de marihuana medicinal en vallas publicitarias, revistas u otros medios en los últimos tres meses tenían una mayor probabilidad de consumir cannabis y una mayor intención de hacerlo hasta un año más tarde (93). En la misma línea, la publicidad engañosa de sus potencialidades terapéuticas y curativas o el supuesto menor riesgo de las nuevas formas de consumo (principalmente vaporizadores y comestibles), afecta de forma desproporcionada a los consumidores jóvenes, nuevos o inexpertos (88,94,95).

2.7.1. Leyes, legalización, accesibilidad y percepción del riesgo

Los estudios centrados en el efecto de la legalización del cannabis medicinal en EE.UU. indican que sí existe un aumento del consumo y del TUC en adultos (96,97). Hasin (98) con datos procedentes de encuestas realizadas en ese mismo país de 1991 a 2013 (estudios NLAES y NESARC) señalan que el cannabis medicinal legal aumenta la prevalencia del consumo ilegal y de TUC. Así, Mauro (99) en una encuesta nacional sobre consumo de drogas en EE.UU. señala un incremento en ambos sexos en el consumo en los mayores de 26 años.

Según Budney y Borodovsky (100) la legalización del consumo de cannabis ha conllevado una serie de oportunidades de venta y distribución que pueden implicar un incremento del consumo de éste y el posible desarrollo de un trastorno por uso de cannabis (TUC), destacando los siguientes:

- | | |
|--|---|
| ✓ Mayor disponibilidad | ✓ Menor percepción de riesgo |
| ✓ Más accesibilidad | ✓ Normalización de uso |
| ✓ Menor coste | ✓ Publicidad |
| ✓ Más potencia | ✓ Mayor aceptación social y familiar |
| ✓ Más variedad de presentaciones
(vapeos, alimentos, extractos,
aceites...). | Inicio más precoz del consumo por
mayor accesibilidad y menor
percepción del riesgo |
| ✓ Mayor concentración de THC | |

La legalización conlleva una intencionalidad del incremento del consumo entre los consumidores previos y de probarlo entre los no consumidores. A modo de ejemplo, un 10% de no consumidores expresaron intenciones de probar el cannabis con su legalización en EE.UU. (106). Un 18.5% de canadienses mayores de 15 años también

refirió intención de probar o incrementar el consumo tras la legalización, sobre todo, entre los más jóvenes (15-24 años) (101).

El autocultivo, entendido como el cultivo a pequeña escala y destinado al propio consumo, facilita la disponibilidad de la sustancia, un abaratamiento del coste y, por ende, facilita la extensión del consumo (102,103). La venta de la sustancia no solamente les reporta beneficios económicos, sino que además les ayuda a cubrir el coste del cultivo (104) y una parte o la totalidad del consumo.

La menor percepción de riesgo con el consumo de una sustancia se asocia con el incremento en el consumo (100). Esta menor percepción de riesgo, tanto de desarrollo de adicción como de problemas mentales secundarios, se produce precisamente entre los consumidores respecto a los que no lo son, como detectaron en una encuesta online en 2017, previa a la legalización en Canadá con sujetos entre los 16-30 años (105). Esta misma tendencia se observa en otra encuesta realizada a nivel nacional en EE.UU. en los estados en los que se ha legalizado respecto a los que no lo han hecho (106).

Aunque la vía fumada es la más utilizada, han ido ganando popularidad la ingesta de comestibles que utilizan aceite de cannabis (94). Además de los comestibles de cannabis tradicionales (es decir, los productos horneados), otros productos orales con THC como los caramelos, aceites y tinturas, se han vuelto comunes en los mercados minoristas legales (107). En los países en los que se ha legalizado su venta y autocultivo, el consumo de productos comestibles de cannabis es demandado tanto por los consumidores con fines terapéuticos como “recreativos” que no quieren exponerse al humo del cannabis (108) y se ha sugerido que los comestibles reducen los riesgos respiratorios asociados al consumo de cannabis fumado (109). Sin embargo, una de las principales preocupaciones del consumo de comestibles es el inicio y la duración retardados y a menudo impredecibles de los efectos psicotrópicos como resultado de la absorción más lenta y variable del THC (110). También han ganado popularidad nuevas tendencias de consumo de cannabis como la combustión e inhalación de concentrados de cannabis como, por ejemplo, ceras, "dabs" y "shatter" (111). Estos productos suelen presentar concentraciones muy elevadas de THC, se utilizan habitualmente por el mayor "subidón" inducido por el THC y se han asociado a una serie de daños agudos (112). El "dabbing" suele dar lugar a unas dosis muy altas e inmediatas de THC y el uso de "dabs" se ha asociado con casos de psicosis aguda, cardiotoxicidad e insuficiencia respiratoria, aunque la causalidad exacta sigue siendo desconocida (113).

El consumo de cannabis va en aumento en la mayoría de las jurisdicciones en que se ha legalizado su consumo con fines no médicos. Canadá, Uruguay y 16 jurisdicciones de los Estados Unidos permiten la comercialización y venta de productos del cannabis para fines no médicos. En la mayoría de esas jurisdicciones, el consumo de cannabis ha aumentado desde su legalización, aunque también se ha observado esa misma tendencia en otras jurisdicciones donde el consumo de cannabis con fines no médicos no es legal. En Colorado y Washington, dos de los primeros estados de los Estados Unidos en promulgar esas leyes, el aumento del consumo de cannabis con fines no médicos en la población adulta, especialmente el consumo en el mes anterior y diario, o casi diario, supera la media nacional desde 2008 (96,114). En cuanto al consumo en adolescentes, un estudio sobre la legalización en Oregón comparó cohortes de jóvenes antes y después de la legalización y encontró que no había ningún efecto en el inicio del consumo, pero había evidencia de un mayor uso entre los jóvenes que ya estaban consumiendo cannabis en el momento de la legalización (115).

Todos los indicadores muestran que el consumo de cannabis viene aumentando en el Uruguay desde 2011 y que el consumo en el año anterior casi se ha duplicado, de lo que se desprende que el principal aumento es el correspondiente al consumo habitual y frecuente de esa sustancia. Los datos a corto plazo del Canadá también parecen indicar un aumento del consumo que coincide con la expansión registrada en los mercados legales de 2018 a 2019 (114).

El mercado del cannabis debe vigilarse estrechamente (116). Para entender el impacto de las políticas que permiten el consumo de cannabis con fines no médicos será necesario hacer un seguimiento a largo plazo de los indicadores de salud pública, seguridad y justicia penal. No obstante, actualmente existen algunas preocupaciones derivadas de la proliferación de productos relacionados con el cannabis (vaporizadores, concentrados y productos comestibles con un alto contenido en THC) y del hecho de que los productos del cannabis actualmente disponible son a menudo más peligrosos que el cannabis y sus derivados que se encontraban en el mercado hace un par de décadas (94).

La diferencia en cuanto a las drogas legales vs ilegales también reside en el control. Los impuestos, las prohibiciones de consumo público, las restricciones publicitarias y la edad mínima legal son medidas efectivas para reducir el consumo de alcohol y tabaco, pero no están disponibles para combatir las drogas ilícitas (117).

2.7.2. Intereses económicos

Se calcula que unos 192 millones de personas consumieron cannabis en 2018, lo que lo convierte en la droga ilegal más consumida a nivel mundial y este potencial negocio suscita cierta preocupación en el debate sobre la creciente influencia y las inversiones de las grandes empresas, especialmente del sector del tabaco y el alcohol, que están invirtiendo en la industria del cannabis en América del Norte, Canadá y Uruguay. Esa situación preocupa a nivel de salud pública ante la posibilidad de que, en vista de la rapidez con que está aumentando la demanda de cannabis no médico, sean los ingresos y beneficios los que marquen la trayectoria de la industria del cannabis no médico, en lugar de las consideraciones de salud pública. Esas preocupaciones son especialmente pertinentes en las jurisdicciones en que se ha legalizado el consumo de cannabis con fines no médicos (114).

Tabla 2.1. Resumen de la evidencia

	Grado de recomendación
El consumo de cannabis responde a una interacción de variables socioculturales, biológicas, genéticas, psicológicas y familiares que modulan los factores de inicio, mantenimiento y la progresión o no en el consumo.	A
El consumo de cannabis en la adolescencia se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar una dependencia en la edad adulta y con el consumo de otras drogas	A
El consumo de cannabis es más habitual en adolescentes que muestran dinámicas familiares, marcadas por interacciones negativas: pobre comunicación, conflictos, falta de cohesión, dificultad para fijar normas y límites.	B
El consumo de cannabis está mediado por el sexo y género; ya sea física, mental y socialmente, tanto los hombres, mujeres y personas con otras identidades de género responden de manera diferenciada a la predisposición, el tratamiento, la promoción de la salud y a las políticas preventivas.	A
El consumo de cannabis en adolescentes está vinculado a la búsqueda de sensaciones e impulsividad.	B
El consumo de cannabis es más probable en los adolescentes con TDAH	B
El consumo de cannabis es más probable en personas que intentan compensar su malestar psicológico emocional con los efectos del cannabis	B
El desarrollo de un síndrome de dependencia al cannabis parece estar asociado a diversos procesos, en los que factores sociales, biológicos e intrapersonales que interactúan de manera compleja.	C
El consumo de cannabis es más probable en sujetos que han sufrido maltrato infantil, abuso sexual y físico o sufrir acontecimientos traumáticos en su vida. Estos son factores críticos que aumentan la vulnerabilidad al consumo de cannabis en la adolescencia, principalmente en varones.	A
El consumo de cannabis para afrontar el malestar emocional es el principal motivo de consumo en aquellos usuarios con un patrón de uso más intenso y problemático.	B
La exposición prenatal al cannabis es un factor de riesgo para el consumo posterior de cannabis en la adolescencia y adultos jóvenes, incluyendo el inicio temprano (14 años).	B
La menor percepción de riesgo con el consumo de una sustancia se asocia con el incremento en el consumo	B
La legalización del consumo de cannabis, la publicidad de su consumo, la atribución de propiedades terapéuticas y el autocultivo ha conllevado una serie de oportunidades de venta y distribución que han contribuido a un incremento del consumo.	B

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Schlossarek S, Kempkensteffen J, Reimer J, Verthein U. Psychosocial Determinants of Cannabis Dependence: A Systematic Review of the Literature. *Eur Addict Res* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Jul 11];22(3):131–44. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/441777>
2. Becoña E, Martínez Ú, Calafat A, Juan M, Duch M, Fernández-Hermida JR. ¿Cómo influye la desorganización familiar en el consumo de drogas de los hijos? Una revisión. *Adicciones* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2021 Jul 11];24(3):253–68. Available from: <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/97>
3. Carmona DN, Palomar Lever J. Factores familiares y psicosociales asociados al consumo de drogas en adolescentes. *Rev Interam Psicol J Psychol*. 2017, 51(2):141–51.
4. Socidrogalcohol. Estudio sociológico cualitativo sobre el consumo de alcohol y cannabis entre adolescentes y jóvenes. 2017.
5. Moral M de la V, Rodríguez FJ, Ovejero A. Correlatos psicosociales del consumo de sustancias psicoactivas en adolescentes españoles. *Salud Publica Mex*. 2010;52(5):406–15.
6. Rolle I, Kennedy S, Agaku I, Jones S, Bunnell R, Caraballo R, et al. Cigarette, Cigar, and Marijuana Use Among High School Students - United States, 1997-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2015 Oct 16 [cited 2021 Jul 11];64(40):1136–41. Available from: <http://europepmc.org/article/med/26468662>
7. Swift W, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Calabria B, Patton GC. Are adolescents who moderate their cannabis use at lower risk of later regular and dependent cannabis use? *Addiction* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2021 Jul 11];104(5):806–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2009.02534.x>
8. Ariza C, García-Continente X, Villalbí JR, Sánchez-Martínez F, Pérez A, Nebot M. Consumo de tabaco de los adolescentes en Barcelona y tendencias a lo largo de 20 años. *Gac Sanit*. 2014 Jan 1;28(1):25–33.
9. Rial A, Burkhart G, Isorna M, Barreiro C, Varela J, Golpe S. Consumo de cannabis entre adolescentes: patrón de riesgo, implicaciones y posibles variables explicativas. *Adicciones* [Internet]. 2018 Jul 13 [cited 2021 Jul 11];31(1):64–77. Available from: <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/1212>
10. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES) 1994-2018 . 2019.
11. Hindocha C, Freeman TP, Ferris JA, Lynskey MT, Winstock AR. No Smoke without Tobacco: A Global Overview of Cannabis and Tobacco Routes of Administration and Their Association with Intention to Quit. *Front Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul 5 [cited 2021 Jul 11];7(JUL):104. Available from: www.frontiersin.org
12. Tobacco in cannabis joints: why are we ignoring it? (poster) | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cited 2021 Jul 11]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/posters/2015/tobacco-in-cannabis-joints_en
13. George TP, Hill KP, Vaccarino FJ. Cannabis Legalization and Psychiatric Disorders: Caveat “Hemp-tor.” *Can J Psychiatry* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jul 11];63(7):447. Available from: [/pmc/articles/PMC6099771/](http://pmc/articles/PMC6099771/)
14. Hurd YL, Michaelides M, Miller ML, Jutras-Aswad D. Trajectory of Adolescent Cannabis Use on Addiction Vulnerability. *Neuropharmacology* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 11];76(0 0):416–24. Available from: [/pmc/articles/PMC3858398/](http://pmc/articles/PMC3858398/)
15. Guerrero-Martelo M, Galván G, Pinedo-López J, Hoz FV-D la, Torres-Hoyos F, Torres-Oviedo J. Prevalencia de vida de uso de cannabis y rendimiento académico en adolescentes. *Salud Uninorte* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 11];31(3). Available from: <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/8046/8530>
16. Harper C, Dittus P, Ethier K. Associations Between Marijuana Use and 15 Indicators of Sexual Risk and Sexual Health Service Use. *J Adolesc Heal*. 2016 Feb;58(2):S109–10.
17. Rücker J, Akre C, Berchtold A, Suris J-C. Problematic Internet use is associated with substance use in young adolescents. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Jul 11];104(5):506–11. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000145751500061X>

- 11];104(5):504–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.12971>
18. Golpe S, Gómez P, Braña T, Varela J, Rial A. Relación entre el consumo de alcohol y otras drogas y el uso problemático de Internet en adolescentes. *Adicciones* [Internet]. 2017 Apr 12 [cited 2021 Jul 11];29(4):268–77. Available from: <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/959>
19. Benotsch EG, Snipes DJ, Martin AM, Bull SS. Sexting, substance use, and sexual risk behavior in young adults. *J Adolesc Health* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Jul 11];52(3):307. Available from: [/pmc/articles/PMC3580005/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23580005/)
20. Halbohn C. The Relationship Between Cyberbullying and Health-Risk Behaviors Among High School Students. *Couns Educ Capstone* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Jul 11]; Available from: https://digitalcommons.brockport.edu/edc_capstone/28
21. Van Rooij AJ, Kuss DJ, Griffiths MD, Shorter GW, Schoenmakers TM, Van De Mheen D. The (co-)occurrence of problematic video gaming, substance use, and psychosocial problems in adolescents. *J Behav Addict* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Jul 11];3(3):157–65. Available from: [/record/2014-42491-003](https://doi.org/10.1007/s40201-014-0003-0)
22. Helmer SM, Burkhart G, Matias J, Buck C, Cardoso FE, Vicente J. “Tell Me How Much Your Friends Consume”—Personal, Behavioral, Social, and Attitudinal Factors Associated with Alcohol and Cannabis Use among European School Students. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1–16.
23. Rowe CL. Family Therapy for Drug Abuse: Review and Updates 2003–2010. *J Marital Fam Ther* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];38(1):59–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1752-0606.2011.00280.x>
24. Vermeulen-Smit E, Verdurmen JEE, Engels RCME, Vollebbergh WAM. The role of general parenting and cannabis-specific parenting practices in adolescent cannabis and other illicit drug use. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Feb 1;147:222–8.
25. Calafat A, García F, Juan M, Becoña E, Fernández-Hermida JR. Which parenting style is more protective against adolescent substance use? Evidence within the European context. *Drug Alcohol Depend*. 2014 May 1;138(1):185–92.
26. Jiménez TI. Autoestima de Riesgo y Protección: Una Mediación entre el Clima Familiar y el Consumo de Sustancias en Adolescentes. *Psychosoc Interv*. 2011 Apr 1;20(1):53–61.
27. Isorna M, Amatller O. Consumo combinado de tabaco y cannabis: una revisión de los factores de riesgo familiares. *Rev esp Droga* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 11];42(3):11–28. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6179366>
28. Choquet M, Hassler C, Morin D, Falissard B, Chau N. Perceived parenting styles and tobacco, alcohol and cannabis use among French adolescents: gender and family structure differentials. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Jul 11];43(1):73–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932077/>
29. Bares CB, Delva J, Grogan-Kaylor A, Andrade F. Family and parenting characteristics associated with marijuana use by Chilean adolescents. *Subst Abuse Rehabil* [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 Jul 11];2:1. Available from: [/pmc/articles/PMC3109755/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2109755/)
30. Lopez-Quintero C, Neumark Y. Prevalence and determinants of resistance to use drugs among adolescents who had an opportunity to use drugs. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Jul 11];149:55. Available from: [/pmc/articles/PMC4361287/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254361287/)
31. Legleye S, Beck F, Khlat M, Peretti-Watel P, Chau N. The Influence of Socioeconomic Status on Cannabis Use Among French Adolescents. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2021 Jul 11];50(4):395–402. Available from: <http://www.jahonline.org/article/S1054139X11002795/fulltext>
32. Waldron M, Grant JD, Bucholz KK, Lynskey MT, Slutske WS, Glowinski AL, et al. Parental Separation and Early Substance Involvement: Results from Children of Alcoholic and Cannabis Dependent Twins. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];134(1):78. Available from: [/pmc/articles/PMC3908916/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908916/)
33. Llorens Aleixandre N, Tomás Dols S, Aguilar Serrano J, Tortajada Navarro S. Consumo de cannabis: ¿los factores de riesgo y protección varían según la edad? *Rev Española Droga*

- 2011, Vol 36, No 4 427 [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 11];36(4):2011. Available from: <https://roderic.uv.es/handle/10550/47553>
34. Greaves L, Hemsing N. Sex and Gender Interactions on the Use and Impact of Recreational Cannabis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2021 Jul 11];17(2). Available from: </pmc/articles/PMC7014129/>
35. Anders SM van, Steiger J, Goldey KL. Effects of gendered behavior on testosterone in women and men. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2015 Nov 10 [cited 2021 Jul 11];112(45):13805–10. Available from: <https://www.pnas.org/content/112/45/13805>
36. Carliner H, Mauro P, Brown L, Shmulewitz D, Rahim-Juwel R, Sarvet A, Hasin, D., et al. The widening gender gap in marijuana use prevalence in the U.S. during a period of economic change, 2002-2014. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];170:51–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875801/>
37. Baggio S, Deline S, Studer J, Mohler-Kuo M, Daepfen J-B, Gmel G. Routes of Administration of Cannabis Used for Nonmedical Purposes and Associations With Patterns of Drug Use. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];54(2):235–40. Available from: <http://www.jahonline.org/article/S1054139X13004680/fulltext>
38. Daniulaityte R, Zatreh M, Lamy FR, Nahhas RW, Martins SS, Sheth A, et al. A Twitter-based survey on marijuana concentrate use. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Jul 11];187:155. Available from: </pmc/articles/PMC5959780/>
39. Chapman C, Slade T, Swift W, Keyes K, Tonks Z, Teesson M. Evidence for Sex Convergence in Prevalence of Cannabis Use: A Systematic Review and Meta-Regression. *J Stud Alcohol Drugs* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 11];78(3):344. Available from: </pmc/articles/PMC5440360/>
40. Day JK, Fish JN, Perez-Brumer A, Hatzenbuehler ML, Russell ST. Transgender Youth Substance Use Disparities: Results from a Population-Based Sample. *J Adolesc Health* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Jul 11];61(6):729. Available from: </pmc/articles/PMC6802742/>
41. Keuroghlian AS, Reisner SL, White JM, Weiss RD. Substance Use and Treatment of Substance Use Disorders in a Community Sample of Transgender Adults. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Jul 11];152:139. Available from: </pmc/articles/PMC4458188/>
42. Goldbach JT, Tanner-Smith EE, Bagwell M, Dunlap S. Minority Stress and Substance Use in Sexual Minority Adolescents: A Meta-analysis. *Prev Sci* 2013 153 [Internet]. 2013 Apr 19 [cited 2021 Jul 11];15(3):350–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11121-013-0393-7>
43. Schuler MS, Rice CE, Evans-Polce RJ, Collins R. Disparities in substance use behaviors and disorders among adult sexual minorities by age, gender, and sexual identity. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Jul 11];189:139. Available from: </pmc/articles/PMC6083846/>
44. Bochicchio L, Drabble L, Riggle E, Munroe C, Wootton A, Hughes T. Understanding Alcohol and Marijuana Use among Sexual Minority Women during the COVID-19 Pandemic: A Descriptive Phenomenological Study. *J Homosex* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 11];68(4):631–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439793/>
45. Delgado-Lobete L, Montes-Montes R, Vila-Paz A, Cruz-Valiño J-M, Gándara-Gafo B, Talavera-Valverde M-Á, et al. Individual and Environmental Factors Associated with Tobacco Smoking, Alcohol Abuse and Illegal Drug Consumption in University Students: A Mediating Analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jul 11];17(9). Available from: </pmc/articles/PMC7246518/>
46. Lee-Winn AE, Mendelson T, Johnson RM. Associations of personality traits with marijuana use in a nationally representative sample of adolescents in the United States. *Addict Behav Reports* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jul 11];8:51–5. Available from: </record/2018-56887-010>
47. Romo-Avilés N, Marcos-Marcos J, Tarragona-Camacho A, Gil-García E, Marquina-Márquez A. “I like to be different from how I normally am”: Heavy alcohol consumption among female Spanish adolescents and the unsettling of traditional gender norms.

- <https://doi.org/101080/0968763720161259390> [Internet]. 2016 Nov 25 [cited 2021 Jul 11];25(3):262–72. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09687637.2016.1259390>
48. Malmberg M, Kleinjan M, Vermulst AA, Overbeek G, Monshouwer K, Lammers J, et al. Do Substance Use Risk Personality Dimensions Predict the Onset of Substance Use in Early Adolescence? A Variable- and Person-Centered Approach. *J Youth Adolesc* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Jul 11];41(11):1512. Available from: </pmc/articles/PMC3473183/>
 49. Felton JW, Collado A, Shadur JM, Lejuez CW, MacPherson L. Sex differences in self-report and behavioral measures of disinhibition predicting marijuana use across adolescence. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2021 Jul 11];23(4):265–74. Available from: </record/2015-34704-009>
 50. Dougherty DM, Mathias CW, Dawes MA, Furr RM, Charles NE, Liguori A, et al. Impulsivity, Attention, Memory, and Decision-Making among Adolescent Marijuana Users. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Jul 11];226(2):307. Available from: </pmc/articles/PMC3581724/>
 51. Squeglia LM, Rinker DA, Bartsch H, Castro N, Chung Y, Dale AM, et al. Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers. *Dev Cogn Neurosci* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 11];9:117. Available from: </pmc/articles/PMC4061267/>
 52. Scheier LM, Griffin KW. Youth marijuana use: a review of causes and consequences. *Curr Opin Psychol*. 2021 Apr 1;38:11–8.
 53. Lemyre A, Gauthier-Légaré A, Bélanger RE. Shyness, social anxiety, social anxiety disorder, and substance use among normative adolescent populations: A systematic review. <https://doi.org/101080/0095299020181536882> [Internet]. 2018 May 4 [cited 2021 Jul 11];45(3):230–47. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00952990.2018.1536882>
 54. Leeman RF, Hoff RA, Krishnan-Sarin S, Patock-Peckham JA, Potenza MN. Impulsivity, Sensation-Seeking and Part-Time Job Status in Relation to Substance Use and Gambling in Adolescents. *J Adolesc Health* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 11];54(4):460. Available from: </pmc/articles/PMC4048016/>
 55. VanderVeen, J, Hersherberger R, Cyders M. UPPS-P model impulsivity and marijuana use behaviors in adolescents: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];168:181–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682358/>
 56. Mason WA, Stevens AL, Fleming CB. A systematic review of research on adolescent solitary alcohol and marijuana use in the United States. *Addiction* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];115(1):19–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.14697>
 57. Molina BSG, Howard AL, Swanson JM, Stehli A, Mitchell JT, Kennedy TM, et al. Substance use through adolescence into early adulthood after childhood-diagnosed ADHD: Findings from the MTA longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Jul 11];59(6):692. Available from: </pmc/articles/PMC5985671/>
 58. Loflin M, Earleywine M, Leo J De, Hobkirk A. Subtypes of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD) and Cannabis Use. <http://dx.doi.org/103109/108260842013841251> [Internet]. 2014 Mar [cited 2021 Jul 11];49(4):427–34. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10826084.2013.841251>
 59. Folgar MI, Golpe S, Otero Requeijo M, Ayesta Ayesta J, Salgado PG. Tobacco use and self-esteem in adolescents with and without Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD): proposals for better prevention Palabras Clave. *Rev Española Drog*. 43(4):2018.
 60. Gignac M, Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Mick E, Swezey A. Assessing Cannabis Use in Adolescents and Young Adults: What Do Urine Screen and Parental Report Tell You? <https://home.liebertpub.com/cap> [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2021 Jul 11];15(5):742–50. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/cap.2005.15.742>

61. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective Association of Childhood Attention-deficit/hyperactivity Disorder (ADHD) and Substance Use and Abuse/Dependence: A Meta-Analytic Review. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2011 Apr [cited 2021 Jul 11];31(3):328. Available from: [/pmc/articles/PMC3180912/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2180912/)
62. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis [Internet]. Vol. 3, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2020 Oct 9]. p. 760–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475769/>
63. Torres C, Papini M. Emotional self-medication and addiction. *Neuropathology of drug addictions and substance misuse*. In: *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* [Internet]. 1st ed. Elsevier; 2016 [cited 2021 Jul 11]. p. 71–81. Available from: <https://www.urosario.edu.co/Observatorio-del-Comportamiento-de-Automedicacion/documentos/16-Torres-ESM-review-Preedy/>
64. Casajuana C, López-Pelayo H, Oliveras C, Colom J, Gual A, Balcells-Oliveró MM. Relación entre las motivaciones para consumir y el consumo problemático de cannabis. *Adicciones* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Jul 11];33(1):31–42. Available from: <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/1221>
65. Del Bosque J, Fernández C, Huesca RS, Díaz DB, Delia Gutiérrez López A, Fuentes Mairena A, et al. El problema del consumo de cannabis: el papel del Sector Salud. 2013;36(2):149–58.
66. Solmi M, Dragioti E, Croatto G, Radua J, Borgwardt S, Carvalho AF, et al. Risk and protective factors for cannabis, cocaine, and opioid use disorders: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Jul 11];126:243–51. Available from: <https://yonsei.pure.elsevier.com/en/publications/risk-and-protective-factors-for-cannabis-cocaine-and-opioid-use-d>
67. Martinez L, Jimenez G, Hernandez O, Paez N. Influence of the type of childhood violence on cannabis abuse and dependence among adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Adicciones* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 11];32(1):63–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627731/>
68. Rehder K, Bowen S. PTSD Symptom Severity, Cannabis, and Gender: A Zero-Inflated Negative Binomial Regression Model. <https://doi.org/10.1080/10826084.2019.1575421> [Internet]. 2019 Jul 3 [cited 2021 Jul 11];54(8):1309–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10826084.2019.1575421>
69. National Academies of Sciences. Committee on the health effects of marijuana: an evidence review and research agenda. 2017 Jan 12 [cited 2021 Jul 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425770/>
70. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Jul 11];1(4):286–93. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2215036614703074/fulltext>
71. Strat Y Le, Ramoz N, Horwood J, Falissard B, Hassler C, Romo L, et al. First positive reactions to cannabis constitute a priority risk factor for cannabis dependence. *Addiction* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2021 Jul 11];104(10):1710–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2009.02680.x>
72. Scherrer JF, Grant JD, Duncan AE, Sartor CE, Haber JR, Jacob T, et al. Subjective effects to cannabis are associated with use, abuse and dependence after adjusting for genetic and environmental influences. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2021 Jul 11];105(0):76. Available from: [/pmc/articles/PMC3633518/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1933518/)
73. Perkonig A, Goodwin RD, Fiedler A, Behrendt S, Beesdo K, Lieb R, et al. The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life. *Addiction* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];103(3):439–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2007.02064.x>
74. Johnson K, Mullin JL, Marshall EC, Bonn-Miller MO, Zvolensky M. Exploring the Mediation Role of Coping Motives for Marijuana Use in Terms of the Relation between Anxiety Sensitivity and Marijuana Dependence. *Am J Addict* [Internet]. 2010 May [cited

- 2021 Jul 11];19(3):277. Available from: [/pmc/articles/PMC2882657/](#)
75. Bujarski SJ, Norberg MM, Copeland J. The association between distress tolerance and cannabis use-related problems: The mediating and moderating roles of coping motives and gender. *Addict Behav* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 Jul 11];37(10):1181–4. Available from: [/record/2012-16174-001](#)
76. Ecker AH, Buckner JD. Cannabis Use Behaviors and Social Anxiety: The Roles of Perceived Descriptive and Injunctive Social Norms. *J Stud Alcohol Drugs* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 11];75(1):74. Available from: [/pmc/articles/PMC3893635/](#)
77. Matali Costa J, Simons J, Pardo M, Lleras M, Pérez A, Andi6n O. Propiedades psicom6tricas de la versi6n espa6ola del Marihuana Motives Measure en poblaci6n adolescente consumidora | Spanish version validation of the Marihuana Motives Measure in a drug-consuming adolescent sample. *Adicciones*. 2018;30(4):282–91.
78. Hall W, Degenhardt L. The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Test Anal* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];6(1–2):39–45. Available from: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dta.1506>
79. Linage-Rivadeneira M, Emilia Lucio-G6mez-Maqueo M. The relationship between youth substance abuse and coping strategies. *Heal Soc Issues*. 2012;4:55–66.
80. Pedrero-P6rez EJ, Ruiz Sanchez J. Factores De Vulnerabilidad Para Desarrollar Una Adicci6n: Elementos Para Su Prevenci6n. *Factores De Vulnerabilidad Para Desarrollar Una Adicci6n: Elementos Para Su Prevenci6n*. Sociedad espa6ola de toxicoman6as; 2011. 99–110 p.
81. Filbey FM, Schacht JP, Myers US, Chavez RS, Hutchison KE. Marijuana craving in the brain. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2009 Aug 4 [cited 2021 Jul 11];106(31):13016–21. Available from: <https://www.pnas.org/content/106/31/13016>
82. Sonon KE, Richardson GA, Cornelius JR, Kim KH, Day NL. Prenatal Marijuana Exposure Predicts Marijuana Use in Young Adulthood. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];47:10. Available from: [/pmc/articles/PMC4381999/](#)
83. Paz Viveros M. Efectos sexodim6rficos de los cannabinoides; ¿Qu6 nos dicen los modelos animales?
84. Porath AJ, Fried PA. Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicol Teratol*. 2005 Mar 1;27(2):267–77.
85. Tirado-Mu6oz J, Lopez-Rodriguez AB, Fonseca F, Farr6 M, Torrens M, Viveros MP. Effects of cannabis exposure in the prenatal and adolescent periods: Preclinical and clinical studies in both sexes. *Front Neuroendocrinol*. 2020 Apr 1;57:100841.
86. Watson P, Wiers RW, Hommel B, De Wit S. Working for food you don't desire. Cues interfere with goal-directed food-seeking. *Appetite*. 2014 Aug 1;79:139–48.
87. Freisthler B, Gruenewald PJ. Examining the relationship between the physical availability of medical marijuana and marijuana use across fifty California cities. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 11];143(1):244. Available from: [/pmc/articles/PMC4161654/](#)
88. Luc MH, Tsang SW, Thrul J, Kennedy RD, Moran MB. Content analysis of online product descriptions from cannabis retailers in six US states. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];75:102593. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/content-analysis-of-online-product-descriptions-from-cannabis-ret>
89. Burkhart G. Los principios de la prevenci6n ambiental: ¿son aplicables para cannabis? - Dialnet. In: Isorna Folgar M, Rial Boubeta A, editors. *El consumo de cannabis y sus derivados Mitos, posverdades y desaf6os* [Internet]. Madrid: Dykinson; 2019 [cited 2021 Jul 11]. p. 51–60. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7617252>
90. Burkhart G. Prevenci6n ambiental: ¿Son aplicables para el cannabis? . In: L6a Ediciones, editor. *Congreso de Actualizaci6n Pediatr6a* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 11]. p. 33–9. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/congreso2020/33-40_Los principios de la prevenci6n ambiental.pdf
91. Vandrey R, Raber JC, Raber ME, Douglass B, Miller C, Bonn-Miller MO. Cannabinoid

- Dose and Label Accuracy in Edible Medical Cannabis Products. *JAMA* [Internet]. 2015 Jun 23 [cited 2021 Jul 11];313(24):2491–3. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338239>
92. Hollands GJ, Marteau TM, Fletcher PC. Non-conscious processes in changing health-related behaviour: a conceptual analysis and framework. *Health Psychol Rev* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Jul 11];10(4):381. Available from: </pmc/articles/PMC5214381/>
 93. D’Amico EJ, Miles JNV, Tucker JS. Gateway to Curiosity: Medical Marijuana Ads and Intention and Use during Middle School. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Jul 11];29(3):613. Available from: </pmc/articles/PMC4587352/>
 94. Borodovsky JT, Crosier BS, Lee DC, Sargent JD, Budney AJ. Smoking, Vaping, Eating: Is Legalization Impacting the Way People Use Cannabis? *Int J Drug Policy* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Jul 11];36:141. Available from: </pmc/articles/PMC5010515/>
 95. Borodovsky JT, Cavazos-Rehg PA, Bierut LJ, Grucza RA. Cannabis vaping and health: regulatory considerations. *Addiction* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];115(3):587–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.14855>
 96. Cerdá M, Mauro C, Hamilton A, Levy NS, Santaella-Tenorio J, Hasin D, et al. Association Between Recreational Marijuana Legalization in the United States and Changes in Marijuana Use and Cannabis Use Disorder From 2008 to 2016. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];77(2):165. Available from: </pmc/articles/PMC6865220/>
 97. Cerdá M, Wall M, Keyes KM, Galea S, Hasin D. Medical marijuana laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];120(1–3):22. Available from: </pmc/articles/PMC3251168/>
 98. Hasin DS, Sarvet AL, Cerdá M, Keyes KM, Stohl M, Galea S, et al. US Adult Illicit Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Medical Marijuana Laws: 1991-1992 to 2012-2013. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Jul 11];74(6):579. Available from: </pmc/articles/PMC5539836/>
 99. Mauro PM, Santaella-Tenorio J, Perlmutter AS, Hasin DS, Mauro CM, Martins SS. Correct knowledge of medical cannabis legal status in one’s own state: Differences between adolescents and adults in the United States, 2004-2013. *Addict Behav* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];88:23. Available from: </pmc/articles/PMC6538076/>
 100. Budney A, Borodovsky JT. The potential impact of cannabis legalization on the development of cannabis use disorders. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Jul 11];104:31–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668544/>
 101. Sandhu HS, Anderson LN, Busse JW. Characteristics of Canadians likely to try or increase cannabis use following legalization for nonmedical purposes: a cross-sectional study. *C Open* [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 Jul 11];7(2):E399. Available from: </pmc/articles/PMC6579652/>
 102. Isorna M, Amado BG, Cajal B, Seijo D. Perfilando los consumidores de cannabis que autocultivan a pequeña escala. *An Psicol / Ann Psychol* [Internet]. 2016 Jul 28 [cited 2021 Jul 11];32(3):871–8. Available from: <https://revistas.um.es/analesps/article/view/analesps.32.3.218561>
 103. Amado BG, Villanueva VJ, Vidal-Infer A, Folgar MI. Diferencias de género entre autocultivadores de cannabis en España. *Adicciones* [Internet]. 2019 Mar 28 [cited 2021 Jul 11];32(3):181–92. Available from: <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/1142>
 104. Potter GR, Barratt MJ, Malm A, Bouchard M, Blok T, Christensen AS, et al. Global patterns of domestic cannabis cultivation: Sample characteristics and patterns of growing across eleven countries. *Int J Drug Policy*. 2015 Mar 1;26(3):226–37.
 105. Leos-Toro C, Fong GT, Meyer SB, Hammond D. Cannabis health knowledge and risk perceptions among Canadian youth and young adults. *Harm Reduct J* 2020 171 [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2021 Jul 11];17(1):1–13. Available from: <https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-020-00397-w>

106. Okaneku J, Vearrier D, McKeever RG, LaSala GS, Greenberg MI. Change in perceived risk associated with marijuana use in the United States from 2002 to 2012. <http://dx.doi.org/10.3109/1556365020151004581> [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];53(3):151–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15563650.2015.1004581>
107. Spindle TR, Bonn-Miller MO, Vandrey R. Changing landscape of cannabis: novel products, formulations, and methods of administration. *Curr Opin Psychol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Jul 11];30:98. Available from: </pmc/articles/PMC7041884/>
108. Gourdet C, Giombi KC, Kosa K, Wiley J, Cates S. How four U.S. states are regulating recreational marijuana edibles. *Int J Drug Policy*. 2017 May 1;43:83–90.
109. Russell C, Rueda S, Room R, Tyndall M, Fischer B. Routes of administration for cannabis use – basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];52:87–96. Available from: </record/2018-06872-015>
110. Huestis MA. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chem Biodivers* [Internet]. 2007 [cited 2021 Jul 11];4(8):1770. Available from: </pmc/articles/PMC2689518/>
111. Goodman S, Wadsworth E, Leos-Toro C, Hammond D. Prevalence and forms of cannabis use in legal vs. illegal recreational cannabis markets. *Int J Drug Policy*. 2020 Feb 1;76:102658.
112. Matheson J, Le Foll B. Cannabis Legalization and Acute Harm From High Potency Cannabis Products: A Narrative Review and Recommendations for Public Health. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2021 Jul 11];11:1017. Available from: www.frontiersin.org
113. Al-Zouabi I, Stogner JM, Miller BL, Lane ES. Butane hash oil and dabbing: insights into use, amateur production techniques, and potential harm mitigation. *Subst Abuse Rehabil* [Internet]. 2018 Nov 2 [cited 2021 Jul 11];9:91–101. Available from: <https://www.dovepress.com/butane-hash-oil-and-dabbing-insights-into-use-amateur-production-techn-peer-reviewed-fulltext-article-SAR>
114. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Press Statement - 2 December 2020. 2020.
115. Rusby JC, Westling E, Crowley R, Light JM. Legalization of Recreational Marijuana and Community Sales Policy in Oregon: Impact on Adolescent Willingness and Intent to Use, Parent Use, and Adolescent Use. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];32(1):84. Available from: </pmc/articles/PMC5805570/>
116. Hall W, Lynskey M. Assessing the public health impacts of legalizing recreational cannabis use: the US experience. *World Psychiatry* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jul 11];19(2):179–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wps.20735>
117. Stockings E, Hall WD, Lynskey M, Morley KI, Reavley N, Strang J, et al. Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];3(3):280–96. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S221503661600002X/fulltext>

CAPÍTULO 3. Medidas y programas de prevención: puntos fuertes y débiles.

3.1. Programas universales. ¿cuáles son las intervenciones escolares más eficaces para cambiar las actitudes de los jóvenes hacia el consumo de cannabis?

José Luis Carballo Crespo y Ainhoa Coloma-Carmona

La evidencia empírica apoya la importancia de implementar programas de prevención del consumo de sustancias durante la adolescencia en la etapa escolar (1). Llevar a cabo este tipo de intervenciones preventivas en adolescentes en el contexto escolar es fundamental para mejorar los esfuerzos por modificar las expectativas, las creencias y los comportamientos relacionados con el consumo de cannabis antes de que estos estén establecidos (2).

Dado el gran número de programas, la heterogeneidad en la evaluación de resultados y la fragmentación de resultados (3), es necesario conocer cuáles son los principales hallazgos recogidos en revisiones sistemáticas de alta calidad y metaanálisis que evalúen la eficacia de las estrategias de prevención universal. En este sentido, y tal y como señala la Sociedad Europea para la Investigación en Prevención, es necesario diferenciar las estrategias preventivas eficaces de aquellas que no lo son e incluso que pueden generar efectos no deseados en adolescentes (4).

Por todo ello, el objetivo de este apartado fue realizar una revisión de los programas de prevención universales escolares para prevenir el consumo de cannabis y trabajar sobre otros factores relacionadas con el inicio de estos consumos en adolescentes. Al mismo tiempo, se pretende poner a disposición de los profesionales una descripción de los programas que cuentan con mayor nivel de evidencia.

3.1.1. Resultados de las investigaciones de prevención universal

Para el análisis de los artículos de metaanálisis y de revisión seleccionados se identificaron: el número de estudios de prevención universal que incluyeron, el número de estudios que evaluaban variables relacionadas con el cannabis, los países incluidos, participantes (edad de participantes), intervenciones (programas preventivos analizados), comparaciones (condiciones control: programas habituales, programas de educación para la salud, evaluación solamente, etc.) y resultados (consumo de cannabis y variables relacionadas). También se indica en cuántos de estos trabajos se analizó el nivel de evidencia GRADE.

Metaanálisis

De los 7 metaanálisis incluidos en esta revisión destaca que solamente uno se centra en programas preventivos del consumo de cannabis. Se trata del estudio llevado a cabo por Lize et al. (1), que realiza un análisis de 30 investigaciones que abordan 15 programas de prevención del consumo de cannabis en niveles escolares medios (de 12 a 14 años) en Estados Unidos y Canadá. Los autores dividen sus resultados en dos grandes bloques: el efecto sobre el consumo de cannabis y el efecto sobre la intención de consumo junto con las habilidades de rechazo. En relación con el consumo de cannabis, de los 15 programas, 13 presentaban resultados. En estos 13 programas se encontró un tamaño del efecto pequeño ($d = -0,07$, IC $-0,12, -0,02$) pero estadísticamente significativo de la capacidad de los mismos para prevenir o retrasar el inicio del consumo. Sin embargo, en los únicos 3 programas que evaluaban su impacto sobre intención de consumo y las habilidades de rechazo, no se encontraron efectos estadísticamente significativos sobre dichas variables en comparación a la aplicación de los tratamientos habituales o la evaluación sin intervención.

Por su parte, Faggiano et al. (2), incluyen en su metaanálisis 14 investigaciones que abordan la eficacia de programas de prevención del consumo de cannabis. Estos autores dividen sus resultados en función del tipo de enfoque de los programas de prevención, diferenciando entre tres: basados en la competencia social, en la influencia social y los que combinan ambos enfoques. Tal y como se recoge en la Tabla 3.1.1, los tres enfoques muestran resultados positivos en la disminución del consumo de cannabis antes del año y después del año de aplicación de los programas en comparación a las condiciones control. Además, los hallazgos son clasificados en el nivel GRADE de evidencia moderada para los tres enfoques, y de alta evidencia en el caso del proyecto Gatehouse pasado el año dentro del enfoque de competencia social.

MacArthur et al. (8), ponen el foco en la importancia que pueden tener el uso de estrategias de intervención liderada por pares en la mejora de los resultados de los programas de prevención del consumo de drogas. En este caso incluyeron 3 estudios que recogían el efecto sobre el consumo de cannabis. Sus resultados indican que tanto el programa Life Skills Training (LST), como el proyecto ALERT y el Towards No Drug Abuse (TND) obtenían mejores resultados ($OR = 0,70$, IC $0,50-0,97$) cuando incluían intervenciones lideradas por pares frente a las condiciones control.

Por otra parte, también han sido analizados los programas de prevención de múltiples conductas de riesgo. En este caso MacArthur et al. (9), incluyeron 10 estudios que evaluaban los efectos sobre el consumo de cannabis. En la Tabla 3.1.1 se recogen los principales resultados, donde se destaca que los programas grupales de intervención universal escolar reducen la probabilidad de consumo de cannabis en comparación a las condiciones control y establecen para este resultado un nivel GRADE de moderada evidencia.

Meléndez-Torres et al. (10), añaden como novedad en su metaanálisis las intervenciones que combinan educación para la salud y académica al mismo tiempo, que además en muchos casos incluyen a sus familias. Del total de estudios, 5 abordan el consumo de cannabis. Los programas Infuse Life Skills Training (ILST), Raising Healthy Children (RHC) y el Project Gatehouse (PG) muestran un menor uso de cannabis en adolescentes de 13-14 años y 14-16 años frente a las condiciones control. Por otro lado, los programas Positive Action Chicago and Hawaii (PA) y Linking the Interests of Families and Teachers (LIFT) muestran buenos resultados en jóvenes de 13-14 años.

Otro metaanálisis, llevado a cabo por Vermeulen-Smit et al. (11), analiza el papel de la prevención familiar en el contexto escolar. En este trabajo se incluyeron 14 estudios que evaluaban el consumo de cannabis, destacando que las intervenciones universales tienen un papel importante sobre la reducción y prevención del consumo de cannabis (OR 0,72, IC 0,56-0,54). Entre las que más destacan se encuentran el Iowa's Strengthening Families Program (ISFP), el Strengthening Families Program (SFP) 10-14 y su combinación con el LST.

Por último, fue incluido un metaanálisis cuyo objetivo era analizar la eficacia de programas de prevención universales escolares en España. Este estudio, llevado a cabo por Espada et al. (12), recogió 5 estudios de programas que evaluaban los efectos sobre el consumo de cannabis. Encuentran un efecto pequeño de los programas evaluados sobre la prevención del consumo de esta sustancia ($d = 0,19$, $p < 0,01$) en comparación a las condiciones control. Los tres programas evaluados fueron una adaptación del LST a población española, el Programa Saluda, y el xkpts.com Sobre Canyes i Petes. Este último programa está recomendado dentro del Xchange Prevention Registry como probablemente beneficioso para la prevención del consumo de cannabis y alcohol, y ha sido destacado por Ariza et al. (13) dentro de las mejores prácticas a nivel europeo. En

cualquier caso, solamente ha sido incluido en este metaanálisis y requiere de un mayor número de investigaciones sobre sus efectos.

Aunque no fue incluido como estudio en esta revisión, dado que se trata de una revisión de metaanálisis, sí que se considera importante reflejar que Tanner-Smith et al. (14), encontraron que los programas de prevención del consumo de cannabis son efectivos, aunque con tamaños del efecto pequeños, para mejorar el conocimiento sobre las drogas ($d=0,2$ a $0,53$, $Mdn=0,4$), reducen actitudes positivas hacia el consumo ($d=0,05$ a $0,2$, $Mdn=0,2$), y previenen o reducen el consumo cannabis ($d=0,03$ a $0,13$, $Mdn=0,09$). Destacan también la escasez de programas que se centran únicamente en el consumo de cannabis, aunque esto puede ser debido a que los programas son universales y se centran en diversas sustancias psicoactivas. En este sentido también pueden tener efectos positivos sobre otros comportamientos de riesgo, como por ejemplo, las conductas sexuales de riesgo (14), y por tanto, se deben considerar a la hora de implementar y evaluar estos programas. También señalan que, aunque los tamaños del efecto que se han encontrado son pequeños, como norma general deberían ser revisados los rangos de estos valores porque podrían ser poco realistas en este campo (14), un tamaño del efecto $d=0,2$ podría ser alto en el ámbito de la prevención, y deberían fijarse rangos específicos en este campo de lo que es bajo, medio y alto.

Tabla 3.1.1. Descripción de los metaanálisis

Estudio	Estudios cannabis ^a	Países	P	I	C	O
			Participantes	Intervenciones	Comparaciones	Outcomes/Resultados
Lize et al. (1)	30/30	EE.UU., Canadá	12-14 años	13 programas entre los que se incluye LST y Alert Alert, SFA y Keepin`it Real	Programas habituales, evaluación solo, información salud Programas habituales, evaluación solo, información salud	Menor consumo cannabis, pero tamaño del efecto pequeño (d=-0,07, IC -0,12,-0,02) No diferencias en intención y habilidades de rechazo
Faggiano et al. (2)	14/25	EE.UU., Canadá, Reino Unido, varios países Europa, China, Suráfrica	6-17 años	<i>Competencia Social:</i> ADM, Gatehouse, LST, LST AND Kept Left <i>Influencia social:</i> Alert, ATD, Climate Schools <i>Programas combinados:</i> TCYL, TND, Unplugged	Programas habituales, evaluación solo Programas habituales, evaluación solo Programas habituales, evaluación solo	Menor consumo cannabis <12 meses (RR= 0,9, IC 0,81-1,01) y >12 meses solo GATEHOUSE (RR= 0,86, IC 0,74-1) Menor consumo cannabis <12 meses (RR= 0,88, IC 0,72-1,07) y >12 meses (RR= 0,95, IC 0,81-1,13) Menor consumo cannabis <12 meses (RR= 0,79, IC 0,59-1,05) y >12 meses (RR= 0,83, IC 0,69-0,99)
MacArthur et al. (8)	3/14	EE.UU.	12- 14, 16 años	LST, Alert, TND	Programas habituales	Menor uso cannabis (OR= 0,70, IC 0,50-0,97)
MacArthur et al. (9)	10/54	EE.UU., Canadá, Australia, Europa	9-18 años	<i>Universales individuales múltiples conductas:</i> Healthy Futures, Yo puedo	Programas habituales, evaluación solo	Menor uso cannabis (OR= 0,69, IC 0,46-1,04)

Estudio	Estudios cannabis ^a	Países	P	I	C	O
			Participantes	Intervenciones	Comparaciones	Outcomes/Resultados
				<i>Universales escolares múltiples conductas: Gatehouse, All Stars, PA, HL</i>	Programas habituales, evaluación solo	Menor uso cannabis (OR= 0,79, IC 0,62-1,07)
Melendez-Torres et al. (10)	5/12	EE.UU.	11-16 años	ILST, RHC, Gatehouse	Programas habituales, evaluación solo	Menor uso cannabis (d=-0,1, IC -0,166, -0,04) en jóvenes 13-14 años. Menor uso cannabis (d=-0,1, IC -0,17, -0,03) en jóvenes 14-16 años.
		EE.UU. Reino Unido	11-16 años	PA, LIFT	Programas habituales, evaluación solo	Menor uso cannabis (d=-0,1, IC -0,166, -0,04) en jóvenes 13-14 años.
Vermeulen-Smit et al. (11)	14/24	No especifica	6-18 años	<i>Individuales:</i> Familias Unidas, Parents Who Care, Sodas city <i>Escolares:</i> FSP, PDFY, SFP, SFP 10-14 <i>Comunitaria:</i> ImPACT <i>Pre-Universitaria:</i> Home Based Family Alcohol Intervention	Programas habituales, evaluación solo y otros controles	Prevención y reducción del consumo de cannabis (OR 0,72, IC 0,56, 0,54)
Espada et al. (12)	5/21	España	14-15 años	Adaptación LST, Programa Saluda, Xkpts.com Canyes i Petes	Programas habituales, intervenciones placebo, evaluación solo	Menor consumo de cannabis postest (d= 0,19, p<0,01) y seguimientos

^aNúmero de estudios que abordan la prevención de cannabis del total de los incluidos de prevención escolar. ADM: Adolescent Decision Making, ATD: Alcohol/Tobacco/Drug use/abuse program, FSP: FSP (Family–School Partnership), HL: Healthy Lifestyles, ILST: Infuse Life Skills Training, LIFT: Linking the Interests of Families and Teachers, LST: Life Skills Training, PA: Positive Action Chicago and Hawaii, PDFY: Preparing for the Drug-Free Years, RHC: Raising Healthy Children, SFA: Lions Quest Skill for Adolescence, SFP: Strengthening Families Program TCYL: Take Charge of Your Life project, TND: Towards No Drug (abuse) project

Revisiones sistemáticas

En este trabajo también fueron incluidas 8 revisiones sistemáticas de calidad cuyos principales resultados se encuentran en la Tabla 3.1.2. Solamente dos de ellas se centran exclusivamente en programas de prevención del consumo de cannabis, las realizadas por Asuzu et al. (15) y por Norberg et al. (16). Por un lado, Asuzu et al. (15), analizan la efectividad de dos programas online: Climate Schools (CS), desarrollado en Australia, con efectos positivos en la reducción del consumo de cannabis a los 6 meses y una intervención breve cognitivo conductual (Project Chill), desarrollada en EEUU, de una única sesión y 33 minutos de duración media, con buenos resultados a los 3, 6 y 12 meses en comparación a un folleto informativo sobre cannabis (ver Tabla 3.1.2).

En esta misma línea, Champion et al. (17) y Champion et al. (18), llevaron a cabo revisiones sobre programas de prevención universales escolares aplicados mediante medios electrónicos (internet, cd-rom). Incluyeron 5 y 7 estudios que abordaban el consumo de cannabis y otras variables relacionadas, respectivamente. En estas revisiones destaca el programa Climate Schools (CS) en su versión alcohol y cannabis que obtiene buenos resultados en mejorar el conocimiento sobre el cannabis, disminuir el absentismo escolar, disminuir el malestar psicológico y aumentar el compromiso moral. El CS en su versión cannabis-psicoestimulantes favorece la reducción del consumo de cannabis, mejora el conocimiento sobre el mismo y reduce las actitudes positivas hacia el consumo, en comparación a las condiciones control ($p < 0,05$). Otras intervenciones como Head on Drugs 4 Real también obtiene resultados positivos en mejorar el conocimiento sobre el cannabis y Refuse to Use además mostró mejoras en las habilidades de rechazo frente a las condiciones control.

Por otra parte, Norberg et al. (16), enfocaron su revisión en comparar intervenciones universales unimodales (solo escolares) frente multimodales (escolares juntos con estrategias comunitarias y/o familiares). Tal y como se observa en la Tabla 3.1.2, en ambos casos se encontraron resultados positivos en la prevención del consumo de cannabis con tamaños del efecto pequeños.

En relación con los programas multimodales, la revisión de Newton et al. (19), analizó los programas de prevención familiar aplicados en contextos escolares. En este trabajo seleccionaron 15 estudios en los que se evaluaba el consumo de cannabis. De los resultados de esta revisión se extrae que el SFP y el LST+SFP son las estrategias más

eficaces, junto con el The Adolescent Transition Program. En los tres casos el número de consumidores cannabis a largo plazo es menor que en las condiciones control.

Otra revisión sistemática seleccionada, fue la realizada por Agabio et al. (20), en la que se incluyó 6 estudios sobre prevención universal en cannabis, entre los que sobresalen los resultados del programa Unplugged, desarrollado en varios países europeos, que mostró menor probabilidad de consumo de cannabis ($OR=0,57$ IC $0,42-0,77$), una mayor reducción de actitudes y creencias positivas, y un aumento del conocimiento, de habilidades de rechazo y creencias negativas ($p<0,05$), en comparación a las condiciones control. Por su parte, en la revisión de Flynn et al. (21), se incluyeron 11 artículos cuyos principales resultados indican que los proyectos Alert y Skills for Adolescence (SFA), ambos de EE.UU., reducen la probabilidad de consumo de cannabis reciente y a largo plazo, así como el número de consumidores nuevos, frente a los programas habituales y programas sin evidencia ($p<0,05$).

Por último, la revisión sistemática más reciente ha sido llevada a cabo por Tremblay et al. (3), en la Tabla 3.1.2 se recogen los programas de prevención analizados, así como las fechas de los estudios posteriores a los ya recogidos en revisiones anteriores. Los programas CS, LST, Unplugged, SFA continúan mostrando resultados positivos en la reducción de la probabilidad de consumo de cannabis en adolescentes y en la mejora de variables asociadas (p. ej., intención de consumo o conocimiento sobre drogas) en comparación a las condiciones control, tal y como ocurría, en las revisiones anteriores. Cabe mencionar que en esta revisión aparece un nuevo programa, que no había sido analizado en ninguno de los metaanálisis ni en las revisiones, el Prevention Through Alternative Learning (PALS), que resulta ser efectivo en la mejora del conocimiento sobre drogas, presión de grupo y reduce la intención de consumo de cannabis frente a las condiciones control ($p<0,05$).

Tabla 3.1.2. Descripción de las revisiones sistemáticas

Cita estudio	Estudios cannabis ^a	Países	P	I	C	O
			Participantes	Intervenciones	Comparaciones	Outcomes/Resultados
Asuzu et al. (15)	2/2	Australia	13 años	Online: CS (alcohol-cannabis)	Educación habitual drogas	A los 6 meses menor consumo cannabis (d= 0,19, p<0,05). No diferencias posttest y 12 meses (d=0,31, p>0,05)
		EE.UU.	12-18 años	Online: CBI (Project Chill)	Folleto cannabis	Menor consumo cannabis 3, 6 y 12 meses (p<0,05)
Norberg et al. (16)	18/18	EE.UU., Australia, Europa, RU	10-17 años	Programas unimodales: LST, TND, Alert, SPORT	Programas habituales, evaluación solo, intervención retrasada	Menor consumo cannabis (d=0,09-0,22, Mdn=0,13)
				Programas multimodales: Gatehouse, Alert, Unplugged, MPP, ISFP+PDFY, LST+SFP, Stars	Programas habituales, evaluación solo, contacto mínimo carta	Menor consumo cannabis (d=0,08-5,26, Mdn=0,17)
Champion et al. (17)	5/12	Australia	13 años	Online: CS (alcohol-cannabis)	Educación habitual salud	Menor consumo cannabis, 6 meses y 12 meses. Mejor conocimiento cannabis. (p<0,05)
		EE.UU.	12 años	CD-ROM: Head on	Control: LST	Mejor conocimiento cannabis (p<0,05)
		EE.UU.	15 años	CD-ROM: Refuse to Use	Educación habitual salud	Mejor conocimiento cannabis. Aumentan habilidades rechazo (p<0,05)
		EE.UU.	12- 14 años	CD-ROM: Drugs 4 Real	Evaluación solo y vídeo	Mejor conocimiento cannabis (p<0,05)
Champion et al. (18)	7/12	Australia	15-16 años	Online: CS (cannabis-psicoestimulantes)	Educación habitual salud	Menor consumo. Mejor conocimiento cannabis, menos actitudes positivas cannabis (p<0,05)
		Australia	13-14 años	Online: CS (alcohol-cannabis)	Educación habitual salud	Mejor conocimiento cannabis, menor absentismo escolar, menor malestar psicológico y mayor compromiso moral (p<0,05)
		Holanda	11-15, 16 años	Online: HSDP y E-Health4Uth	Educación habitual salud	Sin diferencias entre grupos
		EE.UU.	12-18 años	Online: Project Chill	Folleto cannabis	Menor consumo cannabis 3, 6 y 12 meses (p<0,05)

Cita estudio	Estudios cannabis ^a	Países	P	I	C	O
			Participantes	Intervenciones	Comparaciones	Outcomes/Resultados
Newton et al. (19)	15/21	EE.UU.	11-13 años	ISFP	Folletos por carta	Menor consumidores cannabis a los 48 y 72 meses (p<0,01)
		EE.UU.	10-14 años	SFP 10-14	Evaluación solo	No diferencias entre grupos
		EE.UU.	10-14 años	LST+ SFP 10-14	Folletos por carta	Menor inicio consumo cannabis a los 18 y 66 meses (p<0,01)
(19) cont.		Holanda	11-15 años	HSD	Educación habitual salud	No diferencias entre grupos
		EE.UU.	11-13 años	PDFY	Folletos por carta	No diferencias entre grupos
		EE.UU.	11-17 años	ATP	Educación habitual salud	Menor consumo cannabis 60 meses (p<0,01)
Agabio et al. (20)	6/12	varios países Europeos	12- 14 años	Unplugged	Educación habitual salud	Menor probabilidad consumo de cannabis (OR=0,57 IC 0,42-0,77), reducción actitudes y creencias positivas, aumento conocimiento, aumento de habilidades de rechazo y creencias negativas (p<0,05)
		EE.UU.	15-18 años	Success	Educación habitual salud	Aumenta percepción de riesgo
		EE.UU.	10-14 años	Internet-based (sin nombre)	Evaluación solo	Reducción de prevalencia consumo cannabis a los 3 meses. No a los 14 meses
		EE.UU.	7-13 años	Media Detective Program	Lista de espera	Mayor autoeficacia para rechazo consumo drogas.
		Reino Unido y EE.UU.	16-19 años	Brief intervention (sin nombre)	Intervención habitual	Sin diferencias entre grupos
Flynn et al. (21)	11/13	EE.UU.	13-17	Dare LST	Programas habituales, programas sin evidencia	Sin diferencias entre grupos
				Alert		Menor consumo cannabis en el último año (p<0,05)
				SFA		Menor consumo cannabis reciente y en la vida (p<0,05)
Tremblay et al. (3)	69/90	EE.UU., Australia, Europa,	6-18 años	CS (2014-2018)	Programas habituales, evaluación solo y otros controles	Mejora conocimiento cannabis, disminuye intención consumo y actitudes pro-consumo (p<0,05)
				Dare (2014-2019)		Mejora conocimiento sustancias, toma responsable y segura de decisiones, pedir ayuda a otros (p<0,05)

Cita estudio	Estudios cannabis ^a	Países	P	I	C	O
			Participantes	Intervenciones	Comparaciones	Outcomes/Resultados
		RU, Brasil,		LST (2014-2019)		Reducción de consumo de cannabis e intención de consumo (p<0,05)
				Pals		Mejora conocimiento sobre drogas, presión de grupo y reduce intención de consumo cannabis (p<0,05)
				Choice (2012)		No efectos consumo cannabis
				SFA		Menor probabilidad inicio consumo cannabis (p<0,05)
				Unplugged (2014-2016)		Menor uso cannabis (p<0,05)

^a Número de estudios que abordan la prevención de cannabis del total de los incluidos de prevención escolar. ATP: The adolescent Transitions Program, CS: Climate Schools, DARE: Drug Abuse Resistance Education project, HSD: Healthy school and drugs, ISFP: Iowa Strengthening Families Program, LST: Life Skills Training, HSDP: Healthy School and Drugs Program, MPP: Midwestern Prevention Program, PDFY: Preparing for the drug-free years, PALS: Prevention Through Alternative Learning, SFA: Skills for Adolescence, SFP 10-14: Strengthening Families Program for Parents and Youths, TND: Towards No Drug (abuse) project.

3.1.2. Descripción de los programas de prevención universal escolar

De todos los programas analizados en los diferentes metaanálisis y revisiones sistemáticas se han seleccionado 5 atendiendo a una serie de criterios establecidos para esta revisión:

- Que al menos hayan sido analizados en un metaanálisis y en dos revisiones sistemáticas.
- Que hayan demostrado efectos positivos en la prevención del consumo de cannabis y/o variables relacionadas.

Aunque el programa Towards No Drug Abuse (TND) cumplía con estas condiciones, no ha sido incluido en este apartado, dado que tiene un componente importante de prevención selectiva.

Para la descripción de los programas seleccionados se recogieron las siguientes características: nombre del programa, referencia original, país/es del que procede, lugar de aplicación (escuelas y/o medios electrónicos), población diana, sustancias objetivo, agentes que participan en su aplicación, número de sesiones, resumen breve de contenido.

En la Tabla 3.1.3 se recogen los siguientes programas, por orden alfabético:

- Climate Schools (CS): este programa fue desarrollado y validado en Australia para la prevención del consumo de alcohol y cannabis por Newton et al. (22). También ha sido validado un módulo específico para la prevención del consumo de cannabis y psicoestimulantes (23). Se trata de un programa dirigido a estudiantes de entre 13 y 17 años, realizado de forma computarizada con apoyo del profesorado, a través de 12 sesiones. Utiliza materiales interactivos y videos sobre problemas relacionados con el consumo de sustancias relevantes para los adolescentes.
- Life Skills Training (LST): es el programa de prevención universal escolar para la prevención del consumo de sustancias psicoactivas mas estudiado y que más se ha aplicado en otros países. Desarrollado en Estados Unidos, Botvin et al. (24) analizaron por primera vez la utilidad del LST para la prevención del consumo de cannabis. Impartido por profesores o facilitadores formados, va dirigido a estudiantes de entre 13 y 17 años y se desarrolla dentro del contexto escolar con una media de 15 sesiones más otras 15 adicionales de refuerzo. Los temas abordados incluyen conceptos erróneos sobre las sustancias de abuso, habilidades de rechazo, autoconcepto, toma de decisiones, resolución de problemas, gestión

del estrés y la ansiedad, habilidades sociales, comunicación y alfabetización sobre los medios de comunicación.

- **Project Alert:** diseñado originalmente en Estados Unidos, fue inicialmente validado en los 90 para posteriormente ser validado y revisado por Ellickson et al. (25). Tiene por objetivo central la prevención de consumo de sustancias psicoactivas, entre las que se incluye el cannabis, en el contexto escolar, en jóvenes de entre 13 y 17 años. Impartido por profesorado entrenado cuenta con 11 sesiones y 3 de refuerzo interactivas enfocadas en: habilidades de resistencia y rechazo, modificación de actitudes, creencias, consecuencias, normas de grupo y presiones internas y externas.
- **Project Gatehouse:** desarrollado inicialmente en Australia por Bond et al. (26), es un programa multimodal de prevención universal escolar para la prevención del consumo sustancias psicoactivas y otras conductas de riesgo. Va dirigido a estudiantes de entre 11 y 16 años y es llevado a cabo por profesores y equipos de facilitadores profesionales en el contexto escolar. Utilizando diversos tipos de materiales (p. ej., videos y lecturas), y combinándose con la formación escolar, a través de 20 sesiones, se trabajan habilidades cognitivas e interpersonales que subyacen al bienestar emocional. También cuenta con un componente institucional, en el que se establece un equipo multidisciplinar (compuesto por personal administrativo, profesores y miembros de la comunidad) para identificar los riesgos en la escuela y crear estrategias para abordar estos riesgos.
- **Unplugged:** se trata de un programa de prevención escolar universal para la reducción o retraso en el inicio del consumo de sustancias psicoactivas que se ha aplicado en varios países europeos (entre los que se incluye España). Surge de un estudio de la prevención de consumo de drogas a nivel europeo (EU-Dap) llevado a cabo por Faggiano et al. (27). Impartido por profesorado de los centros escolares, que previamente ha recibido entrenamiento, va dirigido a adolescentes de entre 12 y 14 años. En 12 sesiones dinámicas en las aulas se trabajan aspectos como el pensamiento crítico, la toma de decisiones, la resolución de problemas, el pensamiento creativo, la comunicación eficaz, el conocimiento de uno mismo, la empatía, el afrontamiento, las creencias y el conocimiento de los efectos del consumo de drogas.

Tabla 3.1.3. Programas Prevención universal seleccionados.

Programa Cita estudio Web	País	Lugar de aplicación	Población diana	Sustancia s	Agentes/ Sesiones	Estudios MT (metaanálisis) RS (Revisión sistemática)	Grado de recomendación
<i>Climate Schools: alcohol y cannabis</i> Newton et al. (22) https://www.climate-schools.com.au/	Australia	Internet/Es cuelas	13-17 años	Alcohol y Cannabis	Profesorado/ 12	MT (Faggiano et al., 2014) RS: (Asuzu et al., 2018), (Champion et al., 2013), (Champion et al., 2016), (Norberg et al., 2013), (Tremblay et al., 2020)	B <12 m. B >12 m.
<i>Life Skills Training</i> Botvin et al. (24) https://www.lifeskills-training.com/	EE.UU.	Escuelas	13-17 años	Alcohol, tabaco, Cannabis y otras drogas	Profesorado/ 15	MT (Faggiano et al., 2014) MT (Lize et al., 2017), (MacArthur et al., 2016) (Melendez-Torres et al., 2018) RS (Flynn et al., 2015), (Norberg et al., 2013), (Tremblay et al., 2020)	B <12 m.
<i>Project Alert</i> Ellickson et al. (25) https://www.project-alert.com/	EE.UU.	Escuelas	13-17 años	Alcohol, tabaco, Cannabis	Profesorado/ 11	MT (Faggiano et al., 2014) MT (Lize et al., 2017), (MacArthur et al., 2016) RS (Flynn et al., 2015), (Norberg et al., 2013), (Tremblay et al., 2020)	B <12 m. B >12 m.

Programa Cita estudio Web	País	Lugar de aplicación	Población diana	Sustancia s	Agentes/ Sesiones	Estudios MT (metaanálisis) RS (Revisión sistemática)	Grado de recomendación
<i>Project Gatehouse</i> Bond et al. (26) https://www.comunitiesthatcare.org.au/Gatehouse-project	Australia	Escuelas	13-17 años	Cannabis	Profesorado/ 20	MT (Faggiano et al., 2014) MT (MacArthur et al., 2018) MT (Melendez-Torres et al., 2018) RS (Norberg et al., 2013)	B <12 m. A >12 m. B ^a
<i>Unplugged</i> Faggiano et al. (27) https://unplugged.edex.es/	Europa	Escuelas	12-14 años	Alcohol, tabaco, Cannabis	Profesorado/ 12	MT (Faggiano et al., 2014) RS: (Agabio et al., 2015), (Norberg et al., 2013), (Tremblay et al., 2020)	B <12 m. B >12 m.

Nota. GRADE: *A*: Es muy poco probable que nuevas investigaciones cambien la confianza en la estimación del efecto. *B*: Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y puede cambiar la estimación. ^a Múltiples conductas de riesgo.

3.1.3. Efectos de los programas

Aunque los principales hallazgos de los diferentes programas son recogidos en esta revisión en las Tablas 3.1.1 y 3.1.2, en este apartado se recoge un resumen de los principales resultados de los programas seleccionados, así como, el número de metaanálisis y revisiones sistemáticas que los analizan y el número de ensayos controlados que analizan la eficacia de dichos programas (este dato se extrae de la última revisión sistemática o metaanálisis que incluye el programa). Por último, se establece un nivel GRADE de evidencia extraído de los metaanálisis de Faggiano et al. (2) y MacArthur et al. (9), recogido en la Tabla 3.1.3. Los dos niveles GRADE que se han encontrado en esos trabajos para los programas recogidos en esta revisión son:

- Alto: Es muy poco probable que nuevas investigaciones cambien la confianza en la estimación del efecto.
- Moderado: Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.

El programa Climate Schools (CS), fue analizado en un metaanálisis y 5 revisiones sistemáticas, además, ha sido analizado en 10 estudios controlados de calidad hasta 2020 (3). Muestra buenos resultados en la reducción del consumo de cannabis a los 6 meses de la aplicación del programa y mejor conocimiento cannabis, menor absentismo escolar, menor malestar psicológico y mayor compromiso moral. Faggiano et al. (2), incluyeron este programa en el grupo de las intervenciones centradas en la influencia social que tenían un nivel GRADE de evidencia moderada a los 12 meses y después de los 12 meses.

Por su parte el programa Life Skills Training (LST), aparece en 4 metaanálisis y 3 revisiones sistemáticas, y ha sido analizado en 17 estudios controlados (3), siendo la intervención más revisada en la literatura seleccionada. Presenta buenos resultados, aunque con tamaños del efecto generalmente pequeños, en la prevención del consumo de cannabis y la intención de consumo. Faggiano et al. (2), incluyeron este programa en el grupo de las intervenciones centradas en la competencia social que tenían un nivel GRADE de evidencia moderada hasta los 12 meses.

Por otra parte, el programa Alert, aparece en 3 metaanálisis y 3 revisiones sistemáticas, y ha sido analizado en 12 estudios controlados (3). Presenta buenos resultados, aunque con tamaños del efecto generalmente pequeños, en la prevención del consumo de cannabis, sin diferencias en intención y habilidades de rechazo. Por otra parte, reduce percepción

de riesgo y normativa, expectativas positivas y aumenta autoeficacia para el rechazo. Faggiano et al. (2), incluyeron este programa en el grupo de las intervenciones centradas en la influencia social que tenían un nivel GRADE de evidencia moderada a los 12 meses y después de los 12 meses.

El programa Gatehouse, aparece en 3 metaanálisis y 1 revisión sistemática, y ha sido analizado en 6 estudios controlados (9). Presenta buenos resultados en la prevención del consumo de cannabis, aunque de nuevo con tamaños del efecto bajos. Faggiano et al. (2), incluyeron este programa en el grupo de las intervenciones centradas en la competencia social que tenían un nivel GRADE de evidencia moderada a los 12 meses y alta después de los 12 meses, siendo el único programa evaluado más allá del año. Por su parte, MacArthur et al. (9), le otorgan un nivel GRADE moderado en la prevención del consumo de cannabis y otras conductas de riesgo, dentro de los programas escolares universales que previenen múltiples conductas.

El programa Unplugged, aparece en 1 metaanálisis y 3 revisiones sistemáticas, y ha sido analizado en 6 estudios controlados (9). Presenta buenos resultados en la prevención del consumo de cannabis y en la reducción actitudes y creencias positivas. Por otra parte produce un aumento en el conocimiento de las drogas, aumento de habilidades de rechazo y creencias negativas sobre las sustancias psicoactivas. Faggiano et al. (2), incluyeron este programa en el grupo de las intervenciones combinadas que tenían un nivel GRADE de evidencia moderada a los 12 meses y después de los 12 meses.

Por último, a pesar de no haber sido seleccionado dentro de los programas de esta revisión por ser una estrategia de prevención universal escolar, merece una mención el programa Iowa's Strengthening Families Program (ISFP) y la versión SFP 10-14 junto con LST, que son programas de prevención familiar, y que obtienen buenos resultados en la prevención y retraso en el inicio del consumo de cannabis a medio y largo plazo (11,16,19).

El objetivo de esta revisión era analizar cuáles son las intervenciones universales escolares más eficaces para prevenir el consumo de cannabis. La literatura científica revisada muestra que la prevención universal escolar es una medida eficaz y efectiva para prevenir el consumo de cannabis, retrasar la edad de inicio del consumo, reducir intención de consumo, mejorar habilidades de rechazo, aumentar el conocimiento sobre las drogas y favorecer actitudes positivas hacia no consumir. Se presenta a continuación una tabla resumen de recomendaciones atendiendo a la revisión en base a clasificación GRADE.

Tabla 3.1.4. Resumen grado de recomendación.

Afirmación	Grado de recomendación
Los programas de prevención universales escolares del consumo de cannabis en niveles escolares medios (de 12 a 14 años) reducen y previenen su consumo	B
Los programas basados en la competencia social, influencia social y la combinación de ambos enfoques reducen y previenen el consumo de cannabis	B
Las estrategias preventivas universales escolares lideradas por iguales mejoran los resultados de la prevención del consumo de cannabis	B
Los programas grupales de intervención universal escolar enfocados a múltiples conductas de riesgo reducen la probabilidad de consumo de cannabis	B
La inclusión de estos programas de prevención en el currículo escolar y su combinación con estrategias de mejora del rendimiento académico mejoran los resultados de la prevención del consumo de cannabis	B
Los programas de prevención familiar aplicados en el contexto escolar <i>Iowa's Strengthening Families Program</i> (ISFP), el SFP 10-14 y su combinación con el <i>Life Skills Training</i> (LST) previenen y reducen el consumo de cannabis	B
Los programas de prevención universal escolar son eficaces para mejorar el conocimiento sobre los efectos del cannabis, reducción de actitudes positivas hacia el consumo y reducción de intención de consumo	B
Los programas llevados a cabo mediante medios electrónicos reducen y previenen el consumo de cannabis	B
Tanto los programas unimodales como los multimodales son útiles para la reducción y prevención del consumo de cannabis	B
El programa online <i>Climate Schools</i> y los programas <i>Life Skills Training</i> , <i>Project Alert</i> , <i>Gatehouse</i> y <i>Unplugged</i> son las intervenciones universales escolares que cuentan con más apoyo empírico sobre sus efectos positivos en la reducción y prevención del consumo de cannabis	B

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

3.2. Programas de prevención selectiva e indicada: ¿Cuáles son las medidas más eficaces?

Maria Teresa Cortés-Tomás y José Antonio Giménez-Costa

Ante los graves problemas psicosociales asociados al consumo de cannabis se han desarrollado y probado diferentes actuaciones de carácter individual y familiar, tratando de determinar su efectividad en la reducción del consumo y de sus consecuencias asociadas (28).

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión para la selección de trabajos: 1) estudios realizados en población general con mayor riesgo de consumo de cannabis, sin criterios de trastorno por consumo grave (dependencia), 2) que evaluaran la eficacia y/o efectividad de la intervención realizada comparándola con un grupo control o con otro tipo de intervención, 3) publicados en inglés o español, 4) publicados en los últimos 10 años (desde 2010 hasta 2021), y 5) que fuesen revisiones sistemáticas de calidad o metaanálisis.

Se excluyeron aquellos estudios que: 1) recogían programas de prevención universal o de tratamiento y 2) no medían variables relacionadas con el consumo de cannabis.

Tanto la selección de artículos como su revisión la realizaron de manera independiente los dos autores, consensuando los artículos y principales contenidos.

Los trabajos seleccionados se han agrupado en función del tipo de intervención realizado. Dentro de cada categoría se ha seguido un orden cronológico en la presentación de los resultados.

3.2.1. Programas de prevención presenciales

Intervenciones Breves (IB)

Imtiaz et al. (29) realizaron una revisión sistemática y posterior metaanálisis de trabajos indexados en Medline, Embase, PsycInfo y Web of Science, desde el inicio de cada base de datos hasta diciembre del 2017, en los que se comparaba la IB con diversos grupos control (listas de recursos, información sanitaria general o intervención diferida) en consumidores de cannabis procedentes de centros sanitarios no vinculados al tratamiento de adicciones. En todos los ensayos aleatorios seleccionados se midieron cambios en el consumo de cannabis tras la intervención a corto (menos de 3 meses) y a largo plazo (más

de 3 meses). La IB se realizaba *in situ* y con una duración no superior a 2 sesiones (60 minutos de intervención total) (30–38), ver descripción de los estudios en la Tabla 3.2.1.

No se mostraron efectos significativos de la IB a corto plazo sobre las puntuaciones específicas de cannabis en el ASSIST (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test) (DM 1,27 puntos; intervalo de confianza [IC] del 95%: -3,75-1,21; I^2 84,40%), ni sobre el número de días de consumo de cannabis en el último mes (DM 0,22 días; IC del 95%: -2,27-1,82; I^2 60,30%), ni a largo plazo (DM 0,28 días; IC del 95%: -2,42-1,86; I^2 60,50%). La IB en entorno sanitario, para población que no busca tratamiento, no es eficaz para controlar el consumo de cannabis. Si bien, es importante matizar que en los pocos estudios revisados se incluyen consumidores muy heterogéneos en cuanto a frecuencia de consumo y en cuanto a la forma de medir el consumo de cannabis. Además, las mediciones de los resultados son susceptibles de sesgos de deseabilidad social y de recuerdo, dada la naturaleza autoinformada de los datos.

Otro de los ámbitos donde se ha aplicado la IB con consumidores de cannabis es en el entorno escolar. Concretamente, Carney, Myers, Louw y Okwundu (39) evaluaron la efectividad de esta en la reducción o cese del consumo de drogas, en la participación en actividades delictivas relacionadas con el consumo y en la participación en comportamientos relacionados con el consumo (agresiones y peleas, acoso escolar, llevar armas a la escuela, comprar y vender drogas, formar parte de bandas, absentismo escolar, suspensión y expulsión, desobediencia de normas en general). Revisaron para ello, desde 1966 hasta febrero de 2015, once bases de datos electrónicas: CDAG Specialized Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials; PubMed; Embase; PsycInfo; ERIC; ISAP; Academic Search Premier; LILACS; Alcohol and Alcohol Problems Science Database y Web of Science Social Science Citation Index. De los 6 ensayos controlados aleatorizados identificados, publicados entre 2004 y 2015, cinco eran de cannabis. Concretamente, tres eran de consumidores de cannabis y alcohol (40–42) y dos de policonsumidores en los que se incluía el cannabis (43,44). En ningún caso se cumplían criterios de un trastorno por consumo de sustancias. Donde se encuentran diferencias importantes entre los estudios es en los períodos de seguimiento (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.1).

Los resultados mostraron una evidencia de calidad moderada al comparar la IB con ofrecer información (41,42). Concretamente, la IB no mostró un efecto significativo respecto a la cantidad de consumo de cannabis, ni a corto plazo (SMD -0,00; IC del 95%:

-0,24-0,24), ni a medio plazo (SMD -0,15; IC del 95%: -0,39-0,09). Tampoco respecto a la frecuencia de consumo a corto plazo (SMD -0,07, no significativa; IC del 95%: -0,25-0,11) $\text{Chi}^2 = 0,43$, $P = 0,51$, $I^2 = 0\%$), ni a medio plazo (SMD -0,06; IC del 95%: -0,30-0,18), ni a largo plazo (SMD -0,02; IC del 95%: -0,31-0,26). De igual forma, tampoco tuvieron un efecto significativo en los resultados sobre el comportamiento de tipo delictivo. Puede concluirse que los adolescentes que recibieron IB no obtuvieron mejores resultados, ni en reducción del consumo, ni de conductas delictivas en los diferentes períodos de seguimiento evaluados al compararlos con aquellos que tan solo recibieron información.

Cuando se compararon los grupos de IB con los controles que tan solo habían sido evaluados (40,43,44), se encontró evidencia de baja o muy baja calidad (DME -0,54 [-0,77, -0,31]; $k = 2$, $n = 338$). En este caso, la IB redujo la frecuencia de consumo del cannabis en el seguimiento a corto plazo (SMD -0,83, significativo -IC del 95%: -1,14-0,53-) y a largo plazo (SMD -0,54, IC del 95%: -0,77- -0,31) $\text{Chi}^2 = 0,12$, $p = 0,73$, $I^2 = 0\%$). No se mostraron diferencias a medio plazo (SMD -0,23, IC del 95%: -0,50-0,05; $\text{Chi}^2 = 0,56$, $P = 0,45$, $I^2 = 0\%$). También se redujo el consumo de riesgo de cannabis de manera significativa, tanto en el seguimiento a medio plazo (SMD -0,34; IC del 95%: -0,65, -0,02) como a largo plazo (SMD -0,62; IC del 95%: -0,96- -0,28). Finalmente, la diferencia no fue significativa en la reducción de síntomas de dependencia en el seguimiento a medio plazo (SMD -0,26; IC del 95%: -0,57-0,06), pero sí en el seguimiento a largo plazo (SMD -0,96; IC del 95%: -1,32- -0,62). La IB también mostró efectos mixtos sobre las conductas delictivas o problemáticas de los adolescentes, y el efecto en el seguimiento a largo plazo también fue significativo. La IB puede reducir la frecuencia de consumo a corto y largo plazo y el abuso de cannabis a medio o largo plazo, siendo la sintomatología propia de la dependencia del cannabis la que parece reducirse en el seguimiento a largo plazo.

Pero no solo la revisión de Carney et al. (39) obtuvo una evidencia baja en cuanto a la efectividad de la IB, en otra más reciente efectuada por Li, Mann y Wickens (45) también se encuentran beneficios débiles e inconsistentes a corto plazo. Concretamente, realizaron una revisión narrativa sobre la efectividad de la IB en el control del consumo de cannabis y sus problemas asociados entre jóvenes de 18 a 25 años en entornos académicos. Para ello seleccionaron de las bases de datos Embase, Medline, CINAHL y PsycInfo (hasta julio de 2018) aquellos ensayos controlados aleatorios realizados con estudiantes de

secundaria o postsecundaria (estos últimos con información separada de los primeros) consumidores de cannabis (aunque podían consumir otras sustancias) y a los que se les aplicaba una IB con un seguimiento de al menos 30 días. Los siete trabajos seleccionados (36,46–51) incluyeron a consumidores de diferentes intensidades que fueron reclutados de formas diversas (anuncios o servicios de mailing; servicios de salud del campus y estudiantes sancionados por incumplir las normas del campus). Al igual que en el resto de revisiones, también en este caso la IB incluía diferente duración y contenidos (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.1).

En cinco estudios (46-50) la IB logró reducir el consumo de cannabis a corto plazo (hasta 3 meses), pero en los otros dos (36,51) no se encontraron efectos. Entre los que informaron sobre resultados a más largo plazo (6 meses a 1 año), ninguno mostró resultados positivos sobre las medidas de consumo de cannabis (36,46–48), aunque tres estudios (36,46,47) indicaron efectos beneficiosos sobre medidas auxiliares, como la reducción de la conducción tras el consumo. También hubo algún estudio (49) que mostró un efecto contrario, ya que tras 12 meses de la intervención se incrementó el consumo de cannabis.

Li et al. (45) concluyen que se dispone de evidencia débil e inconsistente acerca de los beneficios a corto plazo de la IB para reducir el consumo de cannabis y los problemas asociados entre los estudiantes de educación superior, al mismo tiempo que se tiene poca evidencia de cualquier efecto beneficioso que pueda extenderse más allá de los 3 meses tras su implementación. Estos resultados contrastan con los obtenidos en otros contextos en conductas adictivas (p.e. (52)), al tiempo que advierten de la necesidad de disponer de mayor número de estudios específicos de cannabis realizados con tamaños muestrales mayores que garanticen investigaciones de mayor calidad y con ello conclusiones más consistentes.

También en 2019 se encuentra la revisión sistemática, metaanálisis y mapa de evidencia de la literatura sobre la naturaleza y eficacia de la IB en consumidores de cannabis de 15 a 30 años realizada por Halladay, Scherer, MacKillop, Woock, Petker, Linton y Munn (53). En este caso, se seleccionaron ensayos controlados aleatorizados o estudios de intervención observacionales sobre IB en consumidores de cannabis publicados en Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Allied and Complementary Medicine, CINAHL y PsychInfo. En los 26 trabajos revisados (30,38,41,42,47,48,54–72) destaca la diversidad de consumidores de cannabis evaluados

(consumidores durante el año pasado ($n = 1$), durante los últimos 3 meses ($n = 1$), con un uso mensual ($n = 7$), con un uso más o menos semanal ($n = 1$) o incluso con signos de dependencia del cannabis ($n = 5$). Tan solo dos de los trabajos excluyen a los jóvenes con riesgo de dependencia grave del cannabis (36,37), y la mayoría de ellos (65%, $n = 17$) no contemplan criterios de inclusión o exclusión respecto a la frecuencia o dependencia de otra sustancia. En cuanto a los grupos control, la diversidad también es muy notoria, incluyendo grupos de control pasivo (atención habitual o ninguna intervención), de control activo (otros tipos de IB o intervenciones más largas) y estudios pre-post sin grupos de comparación. Además, al igual que en otras revisiones, la mayoría de las IB son motivacionales, quedando en un segundo plano las dos de carácter psicoeducativo, o la de retroalimentación normativa o la Intervención Breve Integrada (IBI). En la mayoría de los casos se trataba de una única sesión (69%; $n = 22$), realizada por personal capacitado para ello y en formato presencial (59%; $n = 19$), que osciló entre 5 y 150 minutos de duración. El tiempo de seguimiento más común fue de tres meses después de la intervención, evaluando el impacto sobre la frecuencia del consumo de cannabis ($n = 23$), sus consecuencias ($n = 13$) y los síntomas de TUS ($n = 11$) (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.1).

No se encontraron diferencias significativas entre la IB y el control pasivo en la frecuencia del consumo de cannabis entre uno y tres meses después de la intervención (SMD -0,06; IC del 95%: -0,14-0,03]), aunque se observó una tendencia de reducción, que no llegó a ser significativa, de medio día en el último mes en el caso de la IB. Al agrupar los datos a los seis meses de seis estudios ($n = 1260$), no hubo diferencias significativas entre la IB y el control pasivo (SMD 0,01; IC del 95%: -0,10-0,12). De manera similar, no se encontraron diferencias a los 12 meses al agrupar las intervenciones de tres estudios (SMD 0,05; IC del 95%: -0,13-0,23; $n = 508$).

Respecto a los resultados relacionados con las consecuencias derivadas del consumo, al combinar los datos de 11 intervenciones publicadas en nueve estudios ($n = 1822$), las consecuencias del consumo de cannabis parecían ser inferiores en el caso de la IB al compararla con el control pasivo en el seguimiento a corto plazo (SMD -0,16; IC del 95%: -0,32-0,01), si bien el efecto no fue estadísticamente significativo. A los seis meses, al agrupar seis intervenciones publicadas en cinco estudios ($n = 1109$) tampoco se encontraron diferencias significativas entre la IB y el control pasivo (DME -0,04; IC del 95% -0,16-0,09; I^2 8%)

Por otra parte, al combinar los datos de ocho intervenciones publicadas en siete estudios ($n = 1173$) hubo una pequeña reducción significativa en el riesgo de TUS a favor de la IB (DME -0,14; IC del 95%: -0,26- -0,01; $p = 0,04$) a corto plazo. Concretamente, se observaron efectos mayores en el caso de adolescentes ($p = 0,009$); en estudios con deserción inferior al 20% ($p = 0,06$); e intervenciones de más de 20 min ($p = 0,08$). Halladay et al. (53) advierten de la necesidad de ser cuidadosos al interpretar estas diferencias entre subgrupos debido a los tamaños pequeños de las muestras evaluadas.

Respecto a la probabilidad de abstinencia del cannabis como resultado de la intervención, al combinar los datos de cuatro intervenciones publicados en tres estudios ($n = 666$), se observó una diferencia significativa a los 3 meses de seguimiento entre la IB y el control pasivo (OR 1,73; IC del 95%: 1,13-2,66; $p = 0,01$; $I^2 = 0\%$). En otros momentos de seguimiento, Stein et al. (69) no encontraron diferencias significativas al mes y a los seis meses, pero Bernstein et al. (30) sí consiguieron tasas de abstinencia significativamente más altas entre el grupo de IB a los 12 meses de seguimiento. Estos resultados sugieren que las personas que reciben IB tienen una probabilidad significativamente mayor de abstenerse de cannabis en el seguimiento a corto plazo.

Halladay et al. (53) también compararon los diferentes tipos de IB entre sí, concluyendo que no se aprecian diferencias significativas entre la IB on line o escrita en comparación con la IB presencial (38,47). Además, una retroalimentación más completa y centrada en el cannabis suele generar mayor beneficio (70,71), al compararla con otra de carácter psicoeducativo (48,72), aunque no en todos los casos (41,54,55).

Otras intervenciones (individual / familiar)

Bender, Tripodi, Sarteschi y Vaughn (28) llevaron a cabo una revisión de intervenciones realizadas con adolescentes de 12 a 19 años, en las que se recogían resultados cuantitativos del consumo de cannabis (frecuencia y cantidad). Para ello, se sirvieron de la información publicada desde 1960 a 2008, en diferentes bases de datos -Medline, PsycInfo, ERIC, Social Science Abstracts, Criminal Justice Abstracts, Social Work Abstracts, Social Science Citation Index, National Criminal Justice Research Service, Social, Psychological, Criminological, Educational Trials Register (C2-SPECTR), Cochrane collaboration registry, y PsiTri-. Aproximadamente la mitad de las 15 intervenciones detectadas (46,7%) incluían enfoques individuales y la otra mitad (46,7%) enfoques familiares multidimensionales. Además, aunque la mayoría de intervenciones ($n=10$) evaluaban consumidores de cannabis sin diagnóstico de TUS, en cinco de ellas sí

que aparecía este perfil de consumidor, motivo por el cual se han excluido en el presente trabajo (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.2).

Los enfoques de intervención revisados (62,65,73–80) variaron en su impacto sobre la reducción del consumo de cannabis, no siendo significativos ninguno de ellos. Dos de estas intervenciones destacan por presentar un tamaño de efecto grande ($> 0,80$): Terapia Conductual versus el asesoramiento de apoyo (g de Hedges = 1,06, IC del 95%: 1,74-0,37) (73) y Terapia Familiar Multidimensional versus educación familiar (g de Hedges = 0,81; IC del 95%: 1,28-0,34) (77). Además, los efectos de las intervenciones disminuían con el tiempo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de los estudios no incluyeron evaluaciones a largo plazo (12 meses o más), sin embargo, aquellos que sí que las incluyeron mostraron que el Tratamiento Conductual y la Terapia Familiar Multidimensional presentaban efectos duraderos. Cuando se agrupan las investigaciones con seguimientos inferiores a 6 meses y se comparan con las que realizan un seguimiento superior a este intervalo temporal, son las primeras las que muestran tamaños de efectos más grandes (g de Hedges = 0,501; IC del 95%: 0,700-0,303; g de Hedges = 0,375; IC del 95%: 0,616-0,134).

Al agrupar las investigaciones en función del tipo de intervención (individual versus familiar) se concluyó que ambos presentaban efectos moderados similares: intervenciones basadas en la familia (g de Hedges = 0,404, IC del 95%: -0,613-0,195) e intervenciones individuales (g de Hedges = 0,437, IC del 95%: -0,671-0,203).

Vermeulen-Smit, Verdurmen y Engels (11) llevaron a cabo una revisión para identificar estudios con intervenciones familiares dirigidas a prevenir el consumo de drogas ilícitas en adolescentes. Se revisaron los trabajos indexados en las bases Cochrane de Revisiones Sistemáticas, ERIC, Medline, Embase y PsycINFO, desde 1995 a 2013. Se incluyó el término “marijuana” para localizar las intervenciones específicas sobre esta sustancia y se excluyeron aquellas dirigidas a personas en tratamiento por dependencia a alguna sustancia. De los 39 artículos seleccionados, que representaban a 18 programas diferentes, tan solo se comentarán los resultados de los ocho programas selectivos (que incluían 10 ensayos aleatorizados) y de los dos programas indicados (con tres ensayos aleatorizados) (43,44,79,81–94) (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.2).

Dentro de los programas selectivos, Rotheram-Borus et al. (83) describieron una intervención familiar dirigida a hijos de padres con VIH. En comparación con los controles (a los que se les proporcionó acceso a una amplia gama de servicios), el

programa TALC de intervención familiar no previno significativamente el uso de marihuana u otras drogas ilícitas 6 años después del inicio del estudio. Además, Rotheram-Borus et al. (84) compararon una versión adaptada de TALC con un grupo de control en lista de espera. Las tasas de consumo de marihuana y otras drogas se mantuvieron similares después de 18 meses. Sin embargo, cuando se evaluó la frecuencia de consumo de marihuana después de 18 meses, esta aumentó en comparación con un grupo de control en lista de espera ($t = 5,97$, $gl = 256$, $p = 0,01$), mientras que el consumo del resto de drogas disminuyó significativamente más en la condición de intervención ($t = -3,46$, $gl = 256$, $p = 0,01$).

Catalano et al. (88) examinaron una intervención familiar centrada en los hijos de padres en tratamiento con metadona denominada Focus on the Family (FoF). Los resultados a los 6 y 12 meses después del inicio del estudio no indicaron efectos sobre el inicio en el consumo de marihuana en los adolescentes. Sin embargo, se encontró que disminuyó el riesgo de un trastorno por marihuana a largo plazo (12 a 15 años después del inicio cuando los jóvenes tenían entre 15 y 29 años) (89) entre los niños, pero no entre las niñas.

El programa LIFT (Linking the Interests of Families and Teachers), una intervención escolar en vecindarios de alto riesgo tuvo un efecto marginal en el establecimiento del consumo de drogas ilícitas, incluido el cannabis ($b = -0,09$, $p = 0,10$) (84).

El programa Familias Unidas, una intervención familiar dirigida a los jóvenes delincuentes y sus padres, fue eficaz para reducir la probabilidad de consumo de drogas ilícitas en los últimos 90 días (29,1 frente a 22,5%), en comparación con los controles (23,1 frente a 31,3%) 12 meses después del inicio del programa ($b = -0,72$, $p = 0,04$, $d = 0,79$) (89). Este efecto fue moderado por el estrés de los padres, reduciéndose la posibilidad de consumo reciente de drogas en familias con alto estrés parental.

Los adolescentes que recibieron la intervención STRIVE, una intervención familiar destinada a reducir la asunción de riesgos sexuales, el uso de sustancias y la delincuencia entre los jóvenes que se habían quedado sin hogar recientemente, aumentaron la frecuencia de consumo de marihuana durante los últimos 90 días (9-12 veces) en comparación con una disminución en el grupo control (12-16 veces), ($p = 0,001$). Aun así, la frecuencia del uso de otras drogas disminuyó en ambos grupos de intervención, especialmente en la condición STRIVE (2,8-0,3 versus 2,7-1,2, $p = 0,001$) 12 meses después del inicio del estudio (81).

El Programa New Beginnings (NBP) (86,87) estaba dirigido a niños de 9 a 12 años y a sus padres recién divorciados. A los 6 años de concluir el programa, se redujo la frecuencia de consumo de marihuana entre los adolescentes en comparación con la condición control. A los 15 años de seguimiento ya no se observó ninguna reducción en la frecuencia de consumo de marihuana ($d = 0,61$).

Dembo y col. (92) describieron los resultados del seguimiento de un año de una intervención familiar entre delincuentes juveniles al aplicar el programa FEI (Family Empowerment Intervention). Aunque no se informó el tamaño del efecto, los autores encontraron una reducción significativa en la frecuencia del consumo de marihuana en el último año.

Por último, el FCU (Family Check-up) se examinó como parte de una intervención de varios niveles denominada Programa de Transiciones de Adolescentes (ATP) (83), obteniéndose una reducción de la frecuencia de consumo de marihuana durante el mes entre 5 y 7 veces. En un segundo ensayo, la FCU se investigó como parte de una intervención multinivel llamada EcoFIT, volviéndose a mostrar un efecto significativo sobre la frecuencia del consumo de marihuana en los adolescentes (estimación de riesgo (EE) = -1,13 (0,21), $d = 1,10$, $p < 0,05$) durante los años de escuela secundaria (93).

Respecto a los programas familiares incluidos dentro de la prevención indicada, sólo se mostró la eficacia de dos intervenciones familiares para reducir el consumo de drogas ilícitas entre los adolescentes ya consumidores. Por una parte, Winters y Leitten (43) informaron que la combinación de una sesión para padres de 60 minutos, destinada a mejorar la supervisión parental y el comportamiento de cuidado, unida a dos sesiones de 60 minutos realizadas con los adolescentes, consiguió reducir de manera significativa el número de días de consumo de drogas ilícitas durante 6 meses. Pero este resultado solo se mantenía cuando se comparaba con un grupo control de solo evaluación ($d = -0,91$, $z = 3,14$, $p = 0,02$), dejando de tener efecto ante una intervención limitada a adolescentes ($d = -0,30$, $z = 1,06$, $p = 0,29$). Un ensayo adicional reveló que los efectos de una sesión para padres de 60 minutos además de dos sesiones para adolescentes comparada con un grupo control de evaluación, disminuían significativamente el número de días de consumo de cannabis, el número de síntomas de abuso de cannabis y el número de síntomas de dependencia del cannabis durante 6 meses. También disminuían significativamente el número de días de consumo de cannabis al compararlos con una intervención solo para adolescentes.

Por otra parte, McGillicuddy y cols. (79) informaron de una intervención que constaba de ocho sesiones semanales de 2 horas dirigida a poner en práctica habilidades de afrontamiento efectivas para responder al consumo de sustancias de los hijos adolescentes. Este pequeño ensayo aleatorizado mostró una mejora en las habilidades de afrontamiento de los padres, su desempeño parental, la comunicación familiar y el número de días de consumo de marihuana en los últimos 50 días informado por los padres, comparado con un grupo control de familias en lista de espera (tamaño del efecto = 0,08).

Intervención con poblaciones de riesgo específicas: pacientes con diagnóstico de psicosis.

Aunque son limitadas, la mayoría de las intervenciones específicas de cannabis para personas con psicosis se han centrado en administrar tratamientos para el Trastorno por Consumo de Cannabis con el objetivo de conseguir su abstinencia o reducción del consumo. Sin embargo, anticiparse al desarrollo de patrones de consumo problemáticos puede ser clave para prevenir las complicaciones relacionadas en esta población (95,96).

Coronado et al. (97) llevaron a cabo una revisión sistemática con el fin de proporcionar evidencia actual sobre la efectividad de las intervenciones preventivas centradas en el cannabis para las personas con trastornos psicóticos que aún no tienen Trastorno por Consumo de Cannabis. Concretamente, revisaron seis bases de datos, PubMed, Medline, Embase, CINAHL Plus, PsycInfo y revisiones de EBM, desde el inicio hasta abril de 2019, seleccionando trabajos 1) escritos en inglés, francés, alemán o español, 2) empíricos revisados por pares, 3) que probasen una intervención, programa, tratamiento o iniciativa destinada a prevenir o reducir el consumo de sustancias y daños asociados, 4) que incluyesen información sobre el consumo de cannabis y consecuencias experimentadas y 5) que se comparase con un grupo control.

De los cinco estudios seleccionados, dos exploraron la efectividad de intervenciones farmacológicas (98,99) y otros tres de intervenciones psicosociales (100,101) (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.3).

Smeerdijk et al. (101) evaluaron la efectividad de 12 sesiones de Intervención Motivacional Familiar (IMF) frente al apoyo familiar rutinario, obteniéndose diferencias significativas entre los grupos en la media de gramos de cannabis consumidos por día ($p=0,04$) a favor de la IMF. Los sujetos que recibieron apoyo familiar de rutina aumentaron

ligeramente su uso a los 3 meses de seguimiento ($p=0,01$). Esta diferencia significativa se mantuvo a los 15 meses de seguimiento ($p=0,01$).

La intervención de Entrevista Motivacional y Terapia Cognitivo Conductual escalonada, con una duración de cuatro a ocho sesiones semanales, dependiendo de la frecuencia de consumo de cannabis, obtuvo una mejora no significativa en las tasas de abstinencia al mes de concluir, pero a los 12 meses de seguimiento redujo significativamente el consumo de cannabis ($p<0,01$) (100).

La otra intervención psicosocial evaluó la Intervención Motivacional Familiar (IMF) frente al apoyo familiar rutinario, no obteniendo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de abstinencia a los 3 meses y a los 15 meses de seguimiento ($p=0,08$). Sin embargo, hubo una reducción significativa en el número medio de días de consumo de cannabis a favor del grupo de tratamiento de IMF, tanto a los 3 meses de seguimiento ($p=0,01$) como a los 15 meses de seguimiento ($p=0,01$) (101).

En lo que respecta a las intervenciones de carácter farmacológico, por una parte, una intervención de 6 semanas que comparó grupos tratados con dos medicamentos antipsicóticos de segunda generación (Risperidona u Olanzapina) no observó diferencias significativas en el número medio de porros consumidos por semana después de la intervención ($p=0,16$) (98). Por otra parte, Siris et al. (99) realizaron un ensayo farmacológico durante 9 semanas en las que evaluaron la presencia de cannabis en muestras de orina en pacientes que tomaron Imipramina vs. placebo. Los tres pacientes en el grupo de Imipramina cuyo análisis de orina fue positivo para el consumo de cannabis al inicio del estudio, también mostraron resultados positivos tras la intervención.

El craving por el cannabis se evaluó en dos ensayos farmacológicos (98,99) y en un ensayo psicosocial (101). Ningún ensayo farmacológico encontró diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los resultados del craving compulsivo. Sin embargo, en el ensayo que evaluó la IMF, hubo una reducción significativa en el craving que favoreció al grupo de IMF en ambos puntos de seguimiento ($p=0,01$) (101).

3.2.2. Intervenciones por ordenador o Internet

El porcentaje de adolescentes y adultos jóvenes que buscan intervenciones presenciales por consumo de cannabis permanece por debajo del 25% (102), siendo múltiples los impedimentos a los que se alude como el coste, la necesidad de transporte, la compatibilización con horarios de clases/laborales o el estigma asociado (42,103,104).

La mayor parte de estos impedimentos quedan resueltos al recurrir a una intervención on line, la cual garantiza la privacidad y confidencialidad, al mismo tiempo que flexibiliza la accesibilidad en cualquier momento y lugar (15,56,105–109).

Tait, Spijkerman y Riper (110) realizaron un metaanálisis en el que se evaluaba la eficacia de las intervenciones basadas en ordenador e internet para reducir la frecuencia del consumo de cannabis, incluyendo tanto, intervenciones de prevención, de prevención indicada y de tratamiento, en diversos entornos –escuela, universidad, clínicas, atención primaria-. Revisaron diferentes bases documentales -Medline, PubMed, PsycInfo (1806-2012), Embase- entre 1980 y 2012, seleccionando 10 estudios de los que tan solo tres eran de Prevención Indicada, uno realizado en Alemania y los otros dos en EE.UU. El primero incluía un chat en línea con un consejero capacitado en Entrevista Motivacional (103), y los americanos, un feedback personalizado por ordenador (61) y Entrevista Motivacional por ordenador junto con feedback personalizado, seguido de información y Manejo de Contingencias (106). En los tres casos la muestra tenía 17 años o más y las intervenciones fueron comparadas con un grupo control que recibía información o con un colectivo al que solo se le evaluaba el consumo de cannabis (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.4).

Esta revisión concluyó que el tamaño del efecto global era pequeño pero significativo en el postratamiento a favor de las intervenciones basadas en Internet/ordenador para reducir el consumo de cannabis. Además, encontraron escasa variación en la magnitud del efecto al considerar diferentes moderadores potenciales: intención (búsqueda de tratamiento o ambivalentes), grupo control (activo o lista de espera), edad (11-16 años o 17 o más), sexo, programas guiados o no, modo de entrega (internet u ordenador), individual o familiar, o lugar (hogar o laboratorio). Por todo ello, concluyeron que las intervenciones por internet y ordenador eran eficaces para reducir el consumo de cannabis en adolescentes y adultos a corto plazo, aunque se advertía de limitaciones en la calidad de los trabajos revisados, al tratarse de un número reducido, realizados con muestras diversas, en las que el consumo de cannabis se medía con autoinformes y en los que no existía como criterio de entrada la evaluación de un posible trastorno por cannabis.

Años más tarde Hotch, Preuss, Ferri y Simon (111) completaron la revisión de Tait et al. (110), evaluando la eficacia de las intervenciones digitales para reducir el consumo problemático de cannabis en consumidores adolescentes y adultos reclutados en entornos no clínicos y fuera del sistema sanitario -universidades, escuelas u on-line-. Para realizar

la revisión sistemática y metaanálisis consultaron diferentes bases de datos - Cochrane Central Register of Controlled Trials (2015), PubMed (2009–2015), Medline (2009–2015), Google Scholar (2015)- localizando cuatro ensayos controlados aleatorios de buena calidad en los que se aplicaba una Intervención Breve motivacional y Terapia Cognitivo-Conductual. Dos de los trabajos (61,103) ya fueron analizados en la revisión de Tait et al. (110) (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.4).

Los mayores efectos se encontraron cuando se realizaba un chat en línea con un psicoterapeuta capacitado, más un diario en línea con retroalimentación semanal personalizada y escrita basado en la TCC/EM (112), mientras que el menor efecto se encontró en la intervención de Lee et al (67) en la que se aplicaba un breve cribado a través de la web, seguido de una breve intervención de retroalimentación personalizada a través de la web. En general, Hoch et al. (111) obtuvieron pequeños efectos a los 3 meses de seguimiento a favor de las intervenciones digitales.

Olmos, Tirado-Muñoz, Farré y Torrens (113) actualizaron la evidencia sobre intervenciones con consumidores de cannabis administradas por Internet publicadas en Medline (1970 a 2015) y PsycInfo (1970 a 2015). Localizaron nueve ensayos, con un total de 1724 consumidores de cannabis en el grupo de intervención y 1239 en el grupo control (56,104,106,107,112,114–120) (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.4).

Los resultados generales mostraron que los participantes asignados a la intervención computarizada presentaban una reducción significativa en el uso de cannabis en comparación con las condiciones de control (DME: $-0,19$; IC del 95%: $-0,26$ - $-0,11$) sin heterogeneidad significativa entre los ensayos ($j_i = 5,55$, $gl = 8$, $p = 0,7$, $I^2 = 0\%$). La prueba del efecto general fue $Z = 4,94$ ($p < 0,001$). La eficacia de esta intervención se mantuvo en el tiempo, al menos durante 6 meses.

En este metaanálisis también se analizaron los efectos de algunas características de las intervenciones como los diferentes períodos de seguimiento, el grupo de edad, el tipo de análisis y el tipo de condición de control. Los resultados mostraron que, excepto en el caso del número de sesiones, el resto de variables no tenían un impacto sobre la eficacia de las intervenciones. Respecto al número de sesiones, aparecían resultados significativos entre la condición de intervención y la condición de control cuando se recibían 5 o más (DME: $-0,21$; IC del 95%: $-0,29$ - $-0,12$). Este último resultado está en la línea de trabajos anteriores como el de Porath-Waller, Beasley y Beirness (115), quienes informaron de mayor eficacia conforme se incrementaban el número de sesiones.

También en 2018 se llevó a cabo una revisión de intervenciones implementadas a través de dispositivos electrónicos (desde ordenadores personales a CD-ROM, dispositivos electrónicos portátiles y programas basados en Internet / web) por parte de Asuzu, Matin, Van Noord y Onigu-Otite (15), aunque en este caso la población evaluada se limitó a adolescentes y adultos jóvenes hasta 24 años. La búsqueda inicial se realizó en las bases PubMed, Embase, Cochrane, PsychINFO y Web of Science, incluyéndose trabajos anteriores a 2016 en los que figurase alguna medida del consumo de cannabis. Se seleccionaron trece artículos que incluían intervenciones por web ($n = 6$), de web y tableta ($n = 3$), web y CD-ROM ($n = 1$) o una actividad de refuerzo determinada por el profesor entregada después de la sesión vía web ($n = 1$). De las once intervenciones representadas en estos trabajos, dos eran programas universales, cinco selectivos y cuatro indicados (36,38,56,61,108,115,121–124) (ver descripción de trabajos en Tabla 3.2.4).

Cuatro de los programas de prevención selectiva se aplicaron solo con chicas (114,121–124), y el de Schwinn et al. (108) inscribió solo a minorías sexuales (gays, lesbianas, bisexuales, transgénero, etc). La edad de los jóvenes incluidos en estos trabajos osciló entre 10 y 16 años. Por otra parte, tres de estas intervenciones se basaban en la Teoría de la Interacción Familiar (121–124), y los otros dos en el trabajo de habilidades sociales y la Teoría de la Competencia (108,114).

Los programas implementados con chicas mostraron hallazgos significativos ($d = 0,07-0,66$; $Mdn = 0,2$) (114,121–124) en la reducción del consumo de cannabis. Concretamente, aquellas realizadas con jóvenes de 10 a 14 años que recibieron más de seis sesiones (rango = 9 a 12 sesiones) fueron las más efectivas. Además, estos resultados positivos se mantuvieron a los 6 meses, 1 y 2 años.

Respecto a las intervenciones de Prevención Indicada, se incluyeron 4 ensayos con jóvenes que mostraban un patrón de consumo diferente de cannabis (último año; mensual en el último trimestre; último mes). Uno de los estudios incluía menores de edad (12 a 18 años), y los otros jóvenes en la adolescencia tardía (17 a 23 años). Respecto al tipo de intervención llevada a cabo, tres estudios ofrecían comentarios personalizados (36,56,61), mientras que el otro (38) utilizó la Teoría de Mejora de la Motivación. En todos los casos, se realizó una única sesión de 20 a 45 minutos. Los resultados analizados muestran que ninguna de las intervenciones fue significativa.

Tabla 3.2.1. Intervenciones Breves

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Tamaño de muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable de CNN medida
Imtiaz et al. (2019) (29)	Bernstein et al. (2009) EE.UU. (30)	T: 210 consumidores CNN último mes de urgencias hospitalarias 14-21 años	IB basada en EM GC: información escrita y una lista de recursos	1 sesión de 20-30 min	3m /12m	Consumo de CNN en el último mes Conducir tras consumir CNN en el último mes
	Humeniuk et al. (2012), Brasil, Australia, India, EE.UU. (33)	T: 395 consumidores en AP con ASSIST = 4-26; 16-62 años	IB basada en EM GC: intervención diferida	1 sesión de 14 min aprox.	3m	Puntuación específica de CNN en el ASSIST
	Walton et al. (2013) EE.UU. (38)	T: 328 consumidores de CNN de AP 12-18 años (Md= 16,3)	1. IB basada en EM presencial 2. IB basada en EM por ordenador GC: información escrita y listado de recursos	En ambos casos 1 sesión (no consta tiempo)	3m/6m/12m	Frecuencia de uso de CNN en los últimos 3 meses. Nº de consecuencias en los últimos 3 meses relacionadas con este consumo. Frecuencia con la que se conduce bajo la influencia del CNN en los últimos 3 meses
	Saitz et al. (2014) EE.UU. (35)	T: 331 Consumidores drogas ilícitas y de prescripción en AP con ASSIST>4; 18 o más años	IB basada en EM GC: una lista de recursos	No consta	1,5m/6m	Puntuación específica de CNN en el ASSIST Días de consumo de CNN en el último mes y en los últimos 90 días
	Palfai et al. (2014) EE.UU. (36)	T: 123 universitarios consumidores de CNN los últimos 3 meses 19-20 años	IB basada en EM- Programa “eCHECKUP TO GO” GC: Información sobre sueño, ejercicio y nutrición implementado vía Web + tablets	1 sesión de 20-30 min	3m/6m	Días de consumo de CNN en los últimos 90 días Puntuación en la escala de problemas con la marihuana
	Bogenschutz et al. (2014) EE.UU. (32)	T: 567 pacientes de urgencias con consumo problemático de drogas 18 años o más	IB basada en EM GC: información escrita	1 sesión + 2 de refuerzo por teléfono	3m/6m/12m	Días de consumo de CNN en el último mes
	Poblete et al. (2017) Chile (37)	T: 287 consumidores de AP, urgencias y departamentos policía con ASSIST = 4 - 20 19-55 años (Md= 29)	IB basada en EM GC: información escrita	1 sesión presencial de 18 min	3m	Puntuación específica de CNN en el ASSIST

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Tamaño de muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable de CNN medida
	Mason et al. (2017) EE.UU. (34)	T: 46 consumidores de clínica ambulatoria y de salud pública 14-18 años	IB basada en EM GC: información escrita de salud	1 sesión	1m/3m/6m	Frecuencia de consumo de CNN durante el último mes
	Blow et al. (2017) EE.UU. (31)	T: 709 consumidores últimos 3 meses de drogas ilegales o medicamentos de urgencias 18-60 años	IB del terapeuta e IB informatizada basada en EM GC: información escrita y una lista de recursos	No consta	3m/6m/12m	Consumo de CNN en los últimos 90 días
Carney et al. (2016) (39)	McCambridge y Strang (2004) Reino Unido (40)	T: 179 consumidores con frecuencia semanal o superior 16-19 años	IB basada en EM GC: información y consejo	1 sesión de 60 min	3m/12m	Frecuencia de consumo de CNN Cantidad de CNN consumida Puntuación media de dependencia
	McCambridge et al. (2008) Reino Unido (41)	T: 326 estudiantes consumidores de frecuencia semanal o superior 16-19 años	IB basada en EM GC: información y consejo	1 sesión de 60 min	3m	Prevalencia de consumo de CNN Frecuencia de consumo de CNN Cantidad de CNN consumida Puntuación media de dependencia
	Walker et al. (2011) EE.UU. (42)	T: 310 estudiantes de secundaria 16-19 años Md=16 años	IB basada en EM GC activo (psicoeducación)	1 sesión presencial de 45-50 min	3m/12m	Frecuencia de consumo de CNN Dependencia de CNN Abuso de CNN
	Winters y Leitten (2007b) EE.UU. (43)	T: 53 jóvenes con uno o más abusos a sustancias 13-17 años	IB basada en EM Sesión con padres: abordar el problema del consumo, sus actitudes y comportamiento, control y supervisión GC: solo evaluación	Adolescentes: 2 sesiones de 1 hora Padres: 1 sesión de 1 hora	6m	Frecuencia de uso de drogas
	Winters et al. (2012) EE.UU. (44)	T: 315 jóvenes con uno o más abusos a sustancias (123 padres y adolescentes) 13-17 años	IB basada en EM Sesión con padres: abordar el problema del consumo, sus actitudes y comportamiento, control y supervisión GC: solo evaluación	Adolescentes: 2 sesiones de 1 hora Padres: 1 sesión de 1 hora	6m/12m	Dependencia al CNN Abuso de CNN
Li et al (2019) (45)	Fischer et al. (2012, 2013) CANADA	T: 134 universitarios con consumo diario	IB basada en EM (oral)- educación sanitaria general	1 sesión de 15-20 min	3m/12m	Frecuencia de consumo

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Tamaño de muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable de CNN medida
	(46,47)	18-28 años (Md= 20,6)	IB basada en EM (escrita)- educación sanitaria general GC: Información sobre nutrición, estrés y ejercicio (oral y escrita/2 grupos)			
	Lee et al. (2013) EE.UU. (48)	T: 212 universitarios consumidores frecuentes 18-25 años (Md=20)	IB basada en EM GC: solo evaluación	1 sesión de 1 hora	1m/2m	Frecuencia de consumo
	Palfai et al. (2014) EE.UU. (36)	T: 123 universitarios consumidores de CNN los últimos 3 meses 19-20 años	IB basada en EM- Programa “eCHECKUP TO GO” GC: Información sobre sueño, ejercicio y nutrición implementado vía Web + tablets	1 sesión de 20-30 min	3m/6m	Frecuencia consumo
	Werch et al. (2008, 2010) EE.UU. (49,50)	T: 303 universitarios de un servicio médico del campus 18-21 años	Brief image-based multiple- behavior intervention - MBI GC: atención estándar	1 sesión	3m/12m	Frecuencia de consumo
	White et al. (2006) EE.UU. (51)	T: 262 universitarios infractores de normas en un programa de drogas y alcohol 18-19 años	Feedback breve motivacional con un consejero GC: Feedback escrito	2 sesiones de 30 min	1m	Frecuencia de consumo
Halladay et al. (2019) (53)	Bernstein et al. (2009) EE.UU. (30)	T: 210 consumidores CNN último mes de urgencias hospitalarias 14-21 años	IB basada en EM GC: pasivo (información escrita y una lista de recursos)	1 sesión de 20-30 min	3m /12m	Frecuencia de CNN Abstinencia de CNN
	Copeland et al. (2017) Australia (70)	T: 287 consumidores de la comunidad 18-64 años	IB basada en EM 1.Feedback breve 2.Feedback amplio	Ambos 1 sesión online (no consta tiempo)	No consta	Frecuencia de consumo Consumo de CNN Dependencia de CNN
	Elliott et al. (2014) EE.UU. (56)	T: 162 universitarios 19-34 años	IB basada en EM GC pasivo	1 sesión de 20- 45 min on line	No consta	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN Abuso y Dependencia de CNN
	Feldstein Ewing et al. (2013) EE.UU. (57)	T: 43 adolescentes del sistema de justicia Md= 16 años	IB basada en EM GC: Resonancia Magnética Funcional	2 sesiones de 60 min presenciales	No consta	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN Dependencia de CNN

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Tamaño de muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable de CNN medida
	Fernandes et al. (2010) Brasil (71)	T: 1744 jóvenes de la comunidad Md= 25 años	IB basada en EM Establecimiento solo de objetivos	1 sesión de 20 min por teléfono	No consta	Abstinencia de CNN Reducción de CNN
	Fischer et al. (2013) Canadá (47)	T: 134 universitarios con consumo diario 18-28 años (Md= 20,6)	IB basada en EM (oral) - educación sanitaria general IB basada en EM (escrita)- educación sanitaria general GC: Información sobre nutrición, estrés y ejercicio (oral y escrita/2 grupos)	1 sesión de 15-20 min	3m/12m	Frecuencia de CNN
	De Gee et al. (2014) Países Bajos (72)	T: 119 jóvenes de entornos educativos Md= 18 años	IB basada en EM GC: sesión educativa	2 sesiones presenciales de 60-90 min. 1 sesión presencial de 56 min.	No consta	Consumo de CNN Frecuencia de consumo Dependencia de CNN Resultados de salud mental
	Hernandez-Meier (2016) EE.UU. (54)	T: 117 universitarios Md=18,4	Retroalimentación normativa GC activo: retroalimentación de alcohol y marihuana // solo de alcohol	1 sesión de 5 min on line	No consta	Frecuencia de consumo
	Hwang (2018) EE.UU. (58)	T: 167 universitarios Md=19,3 años	IB basada en EM GC pasivo	1 sesión presencial de 90 min	No consta	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN
	Jonas et al. (2012) Alemania (67)	GI: 33 consumidores de CNN reclutados on line GC: 34; Md= 24,2 años	Chat privado en línea con un consejero capacitado en EM GC: pasivo (información)	1 sesión de 30 min	1m	Frecuencia de CNN
	Lang et al. (2000) Australia (60)	T: 30 jóvenes en SSSS Md= 29 años	IB integrada GC Pre-post	1 sesión presencial de 2,5 horas	No consta	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN
	Laporte et al. (2017) Francia (68)	T: 262 jóvenes de AP Md= 20,6 años	IB basada en EM GC pasivo	1 sesión (no consta tiempo) presencial	No consta	Frecuencia de CNN
	Lee et al. (2010) EE.UU. (61)	T: 341 estudiantes Md=18,03 años	IB basada en EM GC pasivo	1 sesión (no consta tiempo) on line	No consta	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Tamaño de muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable de CNN medida
	Lee et al. (2013) EE.UU. (48)	T: 212 universitarios consumidores frecuentes 18-25 años (Md=20)	IB basada en EM GC: pasivo (solo evaluación)	1 sesión de 1 hora	1m/2m	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN
	Martin y Copeland (2008) Australia (62)	T: 54 adolescentes consumidor es último mes Md= 16,5 años	IB basada en EM GC pasivo	2 sesiones presenciales (no consta tiempo)	3m	Frecuencia de CNN Dependencia de CNN
	McCambridge et al. (2008) Reino Unido (41)	T: 326 estudiantes consumidores de frecuencia semanal o superior 16-19 años	IB basada en EM GC pasivo (información y consejo)	1 sesión presencial de 60 min	3m	Frecuencia de CNN Dependencia de CNN Consecuencias de CNN
	Palfai et al. (2014) EE.UU. (36)	T: 123 universitarios consumidores de CNN los últimos 3 meses 19-20 años	IB basada en EM- Programa “eCHECKUP TO GO” GC: Información sobre sueño, ejercicio y nutrición implementado vía Web + tablets	1 sesión de 20-30 min	3m/6m	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN
	Poblete et al. (2017) Chile (37)	T: 287 consumidores de AP, urgencias y departamentos policía (ASSIST = 4 - 20) 19-55 años (Md= 29)	IB basada en EM GC: información escrita	1 sesión presencial de 18 min	3m	Puntuación específica de CNN en el ASSIST
	Riggs et al. (2018) EE.UU. (55)	T: 301 universitarios No figura edad	IB basada en EM GC activo (estrategias de gestión del estrés en la salud)	1 sesión on line de 10-15 min	No consta	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN
	Sherman et al. (2017) EE.UU. (63)	T: 16 jóvenes de la comunidad Md=25,5 años	IB basada en EM GC Pre-post	3 sesiones presenciales de 45-60 min	No consta	Frecuencia de CNN
	Stein et al. (2011) EE.UU. (69)	T: 332 jóvenes de la comunidad Md= 20,5 años	IB basada en EM GC pasivo	2 sesiones presenciales de 45 min	No consta	Frecuencia de CNN (estimación indirecta) Consecuencias de CNN
	Towe y Stephens (2012) EE.UU. (64)	T: 82 universitarios Md=19,8 años	IB basada en EM GC pasivo	1 sesión on line (no consta tiempo)	No consta	Frecuencia de CNN Dependencia y abuso de CNN Puntuación CUPIT Consecuencias de CNN

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Tamaño de muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable de CNN medida
	Walker et al. (2006) EE.UU. (65)	T: 97 estudiantes de secundaria consumidores al menos 9 días en último mes Md=15,75 años	IB basada en EM – TBMM (individual) GC pasivo	2 sesiones presenciales de 30-60 min	3m	Frecuencia de CNN Dependencia de CNN Abuso de CNN
	Walker et al. (2011) EE.UU. (42)	T: 310 estudiantes de secundaria 16-19 años Md=16 años	IB basada en EM GC activo (psicoeducación)	1 sesión presencia 1 de 45-50 min	3m/12m	Frecuencia de CNN Dependencia de CNN Abuso de CNN Consecuencias de CNN Abstinencia de CNN
	Walton et al. (2013) EE.UU. (38)	T: 328 consumidores de CNN de AP 12-18 años (Md= 16,3)	1.IB basada en EM presencial 2.IB basada en EM por ordenador GC: información escrita y listado de recursos	En ambos casos 1 sesión (no consta tiempo)	3m/6m/12m	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN
	Walker et al. (2016) EE.UU. (66)	T: 252 estudiantes de secundaria Md=15,84 años	IB basada en EM GC Activo (IB basada en EM + chequeos motivacionales) GC pasivo	2 sesiones presenciales de 50 min	No consta	Frecuencia de CNN Consecuencias de CNN Trastorno por uso de CNN

AP: Atención primaria / CNN: cannabis / DdP: Diagnóstico de Psicosis / DEE: desorden esquizoafectivo / EM: entrevista motivacional / GC: Grupo control / GI: Grupo intervención / IBC: Intervención basada en computadora / IMB: Intervención Motivacional Breve / IMF: Intervención motivacional familiar / SSSS: Servicios de Salud / TBMM: Terapia breve de mejora de la motivación / T: Total / TC: Terapia conductual / TCC: Terapia Cognitivo Conductual / TFM: Terapia familiar multidimensional

Tabla 3.2.2. Intervenciones Familiares

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Tamaño Muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable medida
Bender et al. (2011) (28)	Azrin et al. (1994) EE.UU. (73)	T: 82 Consumidores en el último mes	TC (individual)	Media 19 sesiones (1x semana)	12m	Días con consumo de cannabis
	Baer et al. (2007) EE.UU. (74)	T: 117 Consumidores de al menos 4 veces en el último mes	IMB (individual)	4 semanas, (1x semana)	3m	Consumo de cannabis
	Braukmann et al. (1985) EE.UU. (75)	T: 185 Adolescentes en tratamiento residencial	Programa enseñar a la familia (grupos de padres)	289 días	12m	Días con consumo de cannabis
	D'Amico et al. (2008) EE.UU. (76)	T: 64 Jóvenes consumidores de otra sustancia (no cannabis), con CRAFFT positivo	IMB (individual)	1 sesión (más 1 de refuerzo al mes)	6m	Frecuencia de consumo de cannabis
	Liddle et al. (2001) EE.UU. (77)	T: 152 Consumidores de al menos tres veces a la semana	TFM (familiar)	16 semanas (3 sesiones x semana)	12m	Consumo de cannabis
	Liddle et al. (2004) EE.UU. (78)	T: 76 Adolescentes que abusan de alguna sustancia (no cannabis)	TFM (familiar)	2 sesiones por semana durante 12-16 semanas	No consta	Días con consumo de cannabis
	Martin y Copeland (2008) EE.UU. (62)	T: 54 adolescentes consumidores último mes Md= 16,5 años	TBMM (individual) GC pasivo	2 sesiones presenciales (no consta tiempo)	3m	Consumo de cannabis
	McGillicuddy et al. (2001) EE.UU. (79)	T: 22 jóvenes consumidores en los últimos 6 meses 12-21 años	Entrenamiento de habilidades de afrontamiento para padres (prevención indicada) GC: lista de espera	8 semanas, una sesión por semana	2m	Frecuencia de consumo de cannabis
	Santisteban et al. (2003) EEUU (80)	T: 155 consumidores en el mes anterior	Terapia breve familiar estratégica (familiar)	11 semanas de media (1 sesión x semana)	5m	Frecuencia de consumo de cannabis
	Walker et al. (2006) EEUU (65)	T: 97 estudiantes de secundaria consumidores al menos 9 días en último mes; Md=15,75 años	IB basada en EM – TBMM (individual) GC pasivo	2 sesiones presenciales de 30-60 min	3m	Días con consumo de cannabis
	Catalano et al. (1999) (88);	GI: 58 Jóvenes con padres en tratamiento con metadona	Programa Focus on families (formación familiar basada en	33 sesiones individuales/familiares	6m/12m	Consumo de cannabis durante el último mes

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Tamaño Muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable medida
Vermeulen-Smit et al. (2015) (11)	Haggerty et al. (2008) EE.UU. (89)	GC: 46 Md= 10,4 años	el modelo de desarrollo social) (Prevención Selectiva) GC: Tratamiento con metadona y asesoramiento individual y grupal			
	Connell et al. (2007) EE.UU. (90)	GI: 500 Jóvenes en riesgo de consumo de sustancias GC: 498 11 años	Programa Family Check-up (parte de un programa multinivel: ATP) (Prevención Selectiva) GC: otros jóvenes en riesgo que no entran en el programa	3 sesiones	5 años	Frecuencia de consumo de marihuana en el último mes
	DeGarmo et al. (2009) EE.UU. (91)	T: 348 Estudiantes en vecindarios de alto riesgo 5° grado	Programa LIFT (Prevención Selectiva) GC: servicios habituales	Varias visitas (no especificado)	7 años	Consumo de cannabis en los últimos 6 meses
	Dembo et al. (2000) EE.UU. (92)	GI: 81 Jóvenes delincuentes GC: 82	Family empowerment intervention (FEI) (Prevención Selectiva) GC: seguimiento telefónico	No consta	12m	Consumo de cannabis durante un año
	Fosco et al. (2013) (93), Stormshak et al. (2011) EE.UU. (94)	GI: 386 Jóvenes en riesgo de consumo GC: 207 6° grado	Programa Family Check-up (parte de un programa multinivel: EcoFIT) (Prevención Selectiva) GC: otros jóvenes en riesgo que no entran en el programa	3 sesiones	36m	Frecuencia de consumo de marihuana en el último mes
	McGillicuddy et al. (2001) EE.UU. (79)	GI: 14 Jóvenes GC: 8 12-21 años	Entrenamiento de habilidades de afrontamiento para padres (Prevención Indicada) GC: lista de espera	8 sesiones semanales de 2 horas	2m	Número de días de consumo (informados por los padres)
	Milburn et al. (2012) EE.UU. (81)	GI: 68 Jóvenes sin hogar GC: 83; 12-17 años	Programa STRIVE (Prevención Selectiva) GC: intervención estándar	5 sesiones	12m	Frecuencia de consumo de cannabis en los 3 meses anteriores

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Tamaño Muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable medida
	Prado et al. (2012) EE.UU. (82)	GI: 120 Jóvenes delincuentes GC: 122 12-17 años	Programa Familias Unidas (Prevención Selectiva) GC: actividades comunitarias	8 sesiones grupales de 2 horas y 4 visitas a las familias de 1 hora	12m	Consumo a los 90 días
	Rotheram-Borus et al. (2004) EE.UU. (83)	GI: 156 GC: 161	Programa TALC (Prevención Selectiva) GC: acceso a servicios	16 sesiones	6 años	Consumo de cannabis
	Rotheram-Borus et al. (2012) EE.UU. (84)	GI: 172 Jóvenes con padres con VIH GC: 167 11-21 años	Programa TALC (adaptación) (Prevención Selectiva) GC: lista de espera	16 sesiones	18m	Consumo de cannabis a los 6 meses Número de días de consumo en los últimos 90 días
	Soper et al. (2010a), (85) Wolchik et al. (2002, 2013) EE.UU. (86,87)	GI: 73-77 Hijos de padres recién divorciados GC: 68 12-17 años	Programa New beginnings (Prevención Selectiva) GC: libros de autoayuda	11 sesiones de 1h 45 min	6 años/15 años	Consumo de cannabis en el último mes y el último año
	Winters and Leitten (2007) EE.UU. (43)	GI: 26 jóvenes y sus padres 26 jóvenes solos GC: 27 Md 14,9 años	Intervención breve basada en Entrevista Motivacional (Prevención Indicada) GC: EM en el colegio	1 sesión de una hora	6m	Número de días con consumo
	Winters et al. (2012) EE.UU. (44)	T: 315 jóvenes con uno o más abusos a sustancias (123 padres y adolescentes) 13-17 años	IB basada en EM Sesión con padres: abordar el problema del consumo, sus actitudes y comportamiento, control y supervisión GC: solo evaluación	Adolescentes: 2 sesiones de 1 hora Padres: 1 sesión de 1 hora	6m/12m	Número de días de consumo de cannabis / Número de síntomas de abuso o dependencia

AP: Atención primaria / CNN: cannabis / DdP: Diagnóstico de Psicosis / DEE: desorden esquizoafectivo / EM: entrevista motivacional / GC: Grupo control / GI: Grupo intervención / IBC: Intervención basada en computadora / IMB: Intervención Motivacional Breve / IMF: Intervención motivacional familiar / SSSS: Servicios de Salud / TBMM: Terapia breve de mejora de la motivación / T: Total / TC: Terapia conductual / TCC: Terapia Cognitivo Conductual / TFM: Terapia familiar multidimensional

Tabla 3.2.3. Prevención con población de riesgo específica: pacientes con diagnóstico de psicosis

Revisión consultada	Trabajos evaluados	Muestra	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable medida
Coronado et al. (2020) (97)	Siris et al., (1993) EE.UU. (99)	GI: 3 Pacientes con DdP o DEE Md 30,7 años	Imipramina GC: placebo	9 semanas	No consta	Consumo de cannabis
	van Nimwegen et al., (2008) Países Bajos (98)	GI: 63 Pacientes con DdP GC: 65 Pacientes con DdP 18-30 años	Olanzapina GC: risperidona	6 semanas	No consta	Consumo de cannabis durante el mes anterior
	Bucci et al., (2010) Australia (100)	GI: 33 Pacientes con DdP o con un riesgo muy alto de padecerla GC: 25 Pacientes con psicosis o con un riesgo muy alto de padecerla; 12-27 años	EM o EM+TCC GC: Breve consejo	8 semanas 4-8 sesiones semanales	12m	Consumo diario de cannabis Abstinencia del cannabis
	Smeerdijk et al., (2012) Países Bajos (101)	GI: 53 Pacientes con DdP o DEE GC: 44 Pacientes con DdP o DEE; 16-35 años	IMF GC: apoyo familiar rutinario	12 sesiones (24 semanas)	3m	Días con consumo de cannabis Gramos consumidos Abstinencia
	Smeerdijk et al., (2015) Países Bajos (101)	GI: 49 Pacientes con DdP o DEE GC: 48 Pacientes con DdP o DEE; 16-35 años	IMF GC: apoyo familiar rutinario	24 semanas	15m	Días con consumo de cannabis Gramos consumidos Abstinencia

AP: Atención primaria / CNN: cannabis / DdP: Diagnóstico de Psicosis / DEE: desorden esquizoafectivo / EM: entrevista motivacional / GC: Grupo control / GI: Grupo intervención / IBC: Intervención basada en computadora / IMB: Intervención Motivacional Breve / IMF: Intervención motivacional familiar / SSSS: Servicios de Salud / TBMM: Terapia breve de mejora de la motivación / T: Total / TC: Terapia conductual / TCC: Terapia Cognitivo Conductual / TFM: Terapia familiar multidimensional

Tabla 3.2.4. Actuaciones por ordenador o Internet en prevención selectiva e indicada

Revisión consultada	Trabajos evaluados	n	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable medida
Tait et al. (2013) (110)	Jonas et al. (2012) Alemania (67)	GI: 33 consumidores de CNN reclutados on line GC: 34; Md= 24,2 años	Chat privado en línea con un consejero capacitado en EM GC: pasivo (información)	1 sesión de 30min	1m	Días de consumo de CNN en el último mes
	Lee et al. (2010) EE.UU. (61)	171 universitarios consumidores de CNN en los últimos tres meses; 17-19 años	Chat en línea con un consejero capacitado en EM GC no activo (información)	1 sesión	3m/6m	Días de consumo de CNN en los últimos 90 días
	Ondersma et al. (2007) EE.UU. (106)	GI: 39 Pacientes de un servicio de obstetricia de un hospital GC: 37; 25 años	IBC GC: solo evaluación	1 sesión de EM + emails + 1 MC	4m	Nº de veces que ha consumido en los últimos 3 meses
Hoch et al. (2016) (111)	Jonas et al. (2012) Alemania (67)	GI: 33 consumidores de CNN reclutados on line GC: 34; Md= 24,2 años	Chat privado en línea con un consejero capacitado en EM GC: pasivo (información)	1 sesión de 30min	1m	Días de consumo de CNN en el último mes
	Lee et al. (2010) EE.UU. (61)	171 universitarios consumidores de CNN en los últimos tres meses; 17-19 años	Chat en línea con un consejero capacitado en EM GC no activo (información)	1 sesión	3m/6m	Días de consumo de CNN en los últimos 90 días
	Rooke et al. (2013) Australia (120)	T:225 consumidores de CNN reclutados por anuncio Media de edad GI 31,9 (SD: 9,9); GC 30,2 (SD: 9,6)	IBC / Tratamiento por internet basado en EM y TCC GC: información sobre CNN	6 módulos	1,5m/3m	Consumo (mediante cuestionarios)
	Tossman et al. (2011) Alemania (112)	T: 1292 consumidores de CNN reclutados mediante anuncios on line Media de edad 24,7 (SD: 6,8)	Programa QTS- Chat en línea con un psicoterapeuta capacitado + un diario en línea con comentarios semanales personalizados y escritos basados en la TCC/EM GC: lista de espera	50 días	3m	Consumo (mediante cuestionarios)
Olmos et al., 2018 (113)	Becker et al. (2014) Suiza (117)	GI ¹ : 114 consumidores reclutados en una web GI ² : 102 GC: 109 29–30 años	Retroalimentación personalizada aplicada por computadora entrevista motivacional GC: psicoeducación	1	2m	Consumo (mediante cuestionarios)
	Elliott et al. (2014) EE.UU.	317 universitarios 18-23 años	Programa e-TOKE GC no activo (evaluación)	1 sesión de 20-45 min	1m	Consumo (mediante cuestionarios)

Revisión consultada	Trabajos evaluados	n	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable medida
	(56)					
	Kay-Lambkin et al. (2009) Australia (118)	T: 43 Consumidores reclutados en un centro de salud comunitario; 35 años	Intervención basada en terapeutas GC: IBC	10	3m/6m/12m	Consumo (mediante cuestionarios)
	Kay-Lambkin et al. (2011) Australia (116)	GI ¹ : 42 Consumidores reclutados en áreas rurales y urbanas GI ² : 33; GC: 34; 40 años	IIBC+EM+ computadora asistida por un médico IBC+EM GC: terapia centrada en la persona	10	3m	Consumo (mediante cuestionarios)
	Lee et al. (2010) EE.UU. (61)	171 universitarios consumidores de CNN en los últimos tres meses; 17-19 años	Chat en línea con un consejero capacitado en EM GC no activo (información)	1 sesión	3m/6m	Consumo
	Newton et al. (2010) Australia (119)	GI: 331 Estudiantes de enseñanzas medias GC: 275; 13 años	Climate course GC: educación	6	6m/12m	Consumo (mediante cuestionarios)
	Ondersma et al. (2007) EE.UU. (106)	GI: 39 Pacientes de un servicio de obstetricia de un hospital GC: 37 25 años	IBC GC: solo evaluación	1 sesión de EM + emails + 1 MC	4m	Consumo (mediante test de orina)
	Rooke et al. (2013) Australia (120)	T:225 consumidores de CNN reclutados por anuncio Media de edad GI 31,9 (SD: 9,9), GC 30,2 (SD: 9,6)	IBC / Tratamiento por internet basado en EM y TCC GC: información sobre CNN	6 módulos	1,5m/3m	Consumo (mediante cuestionarios)
	Schwinn et al. (2010) EE.UU. (108)	GI: 118 Chicas consumidoras reclutadas en una web GC: 118; 13-14 años	Programa Real Teen implementado vía Web GC: solo evaluación	12 sesiones de 25 minutos	6m	Consumo (mediante cuestionarios)
	Tossmann et al. (2011) Alemania (112)	T: 1292 consumidores de CNN reclutados mediante anuncios on line GI: 863 // GC: 429 Media de edad 24,7 (SD: 6,8)	Programa QTS- Chat en línea con un psicoterapeuta capacitado + un diario en línea con comentarios semanales personalizados y escritos basados en la TCC/EM GC: lista de espera	50 días	3m	Consumo (mediante cuestionarios)
	Walton et al. (2013) EE.UU.	328 consumidores de CNN de AP	1. IB basada en EM presencial 2. IB basada en EM por PC	En ambos casos 1 sesión	3m/6m/12m	Consumo (mediante cuestionarios)

Revisión consultada	Trabajos evaluados	n	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable medida
	(38)	12-18 años (Md= 16,3)	GC: información escrita y listado de recursos	(no consta tiempo)		
Asuzu et al. (2018). (15)	Fang et al. (2010) (121,122) Fang & Schinke, (2013) EE.UU.	T: 108 Chicas 10-14 años	Programa de prevención del consumo de sustancias adaptado a las diadas madre-hija (Teoría interacción familiar) implementado vía Web GC no activo	9 sesiones de 35-45 min más una sesión de recuerdo al año	1 año/2 años	Número de ocasiones de consumo en los últimos 30 días.
	Schinke et al. (2009a) EEUU (123)	T: 916 Chicas 11-13 años	Programa de prevención del consumo de sustancias adaptado a las diadas madre-hija (Teoría interacción familiar) implementado vía Web o CD-ROM GC no activo	9 sesiones de 45 min más dos de recuerdo anuales de 45 minutos	1 año/2 años	Número de ocasiones de consumo en los últimos 30 días.
	Schinke et al. (2009b) EE.UU. (124)	T: 591 Chicas 11-13 años	Programa de prevención del consumo de sustancias adaptado a las diadas madre-hija (Teoría interacción familiar) implementado vía Web GC no activo	9 sesiones de 45 min	1 año	Número de ocasiones de consumo en los últimos 30 días.
	Schwinn et al. (2015) EE.UU. (114)	T: 236 Adolescentes jóvenes de minorías sexuales 15-16 años	Programa de abuso de drogas para jóvenes de minorías sexuales (Desarrollo de competencias y habilidades sociales) implementado vía Web GC no activo	3 sesiones de 14 min	3m	Número de ocasiones de consumo en los últimos 30 días.
	Schwinn et al. (2010) (108)	T: 236 Chicas 13-14 años	Programa “RealTeen” (Autoeficacia, habilidades sociales) implementado vía Web GC no activo	12 sesiones de 25 min	6m	Número de días de consumo en el último mes.
	Elliott et al. (2014)	317 universitarios 18-23 años	Programa e-TOKE GC no activo (evaluación)	1 sesión de 20-45 min	1m	Número de días de consumo en el último mes.

Revisión consultada	Trabajos evaluados	n	Tipo	Sesiones	Seguimiento	Variable medida
	EE.UU. (56)					
	Lee et al. (2010) EE.UU. (61)	171 universitarios consumidores de CNN en los últimos tres meses; 17-19 años	Chat en línea con un consejero capacitado en EM GC no activo (información)	1 sesión	3m/6m	Número de días de consumo en los últimos 90 días.
	Palfai et al. (2014) EE.UU. (36)	T: 123 universitarios consumidores de CNN los últimos 3 meses 19-20 años	Programa “eCHECKUP TO GO” (Teoría de retroalimentación normativa personalizada y correctiva) implementado vía Web + tablets GC: Información sobre sueño, ejercicio y nutrición implementado vía Web + tablets	1 sesión de 20-30 min	3m/6m	Número de días de consumo en los últimos 90 días.
	Walton et al. (2013) EE.UU. (38)	328 consumidores de CNN de AP 12-18 años (Md= 16,3)	1. IB basada en EM presencial 2. IB basada en EM por ordenador GC: información escrita y listado de recursos	En ambos casos 1 sesión (no consta tiempo)	3m/6m/12m	Frecuencia de consumo en los últimos 3 meses

AP: Atención primaria / CNN: cannabis / DdP: Diagnóstico de Psicosis / DEE: desorden esquizoafectivo / EM: entrevista motivacional / GC: Grupo control / GI: Grupo intervención / IBC: Intervención basada en computadora / IMB: Intervención Motivacional Breve / IMF: Intervención motivacional familiar / SSSS: Servicios de Salud / TBMM: Terapia breve de mejora de la motivación / T: Total / TC: Terapia conductual / TCC: Terapia Cognitivo Conductual / TFM: Terapia familiar multidimensional

Tabla 3.2.5. Resumen de la evidencia sobre los proyectos de prevención para la reducción del consumo de cannabis y de sus consecuencias asociadas.

	Grado de recomendación
La Intervención Breve en entornos sanitarios, para población que no busca tratamiento, no es eficaz para controlar el consumo de cannabis a corto plazo	C
La Intervención Breve en entorno escolar y el ofrecer información muestran un efecto similar sobre el consumo de cannabis, su frecuencia y las conductas delictivas asociadas	B
La Intervención Breve en entorno escolar reduce la frecuencia de consumo de cannabis a corto y largo plazo y el abuso de cannabis a medio o largo plazo, comparado con sólo evaluar	C
La evidencia es débil e inconsistente sobre los beneficios a corto plazo de la Intervención Breve para reducir el consumo de cannabis, su frecuencia y los problemas asociados en adolescentes y adultos jóvenes	C
Recibir una Intervención Breve incrementa la probabilidad de abstenerse de cannabis a corto plazo	C
La Terapia Conductual y la Terapia Familiar Multidimensional reducen el consumo de cannabis en el seguimiento de 6 meses	A
Las intervenciones basadas en la familia y las intervenciones de carácter individual presentan efectos moderados similares sobre la reducción del consumo de cannabis en adolescentes	B
Los programas e intervenciones dirigidos a poblaciones muy específicas TALC para hijos de padres con VIH y STRIVE para jóvenes sin hogar no han mostrado efectos significativos o han sido inconsistentes sobre el consumo de cannabis	C
Los programas dirigidos a poblaciones muy específicas Focus on the Family (FoF) para hijos de padres en tratamiento con metadona y LIFT para jóvenes de vecindarios de alto riesgo, no muestran efecto sobre el inicio en el consumo de cannabis	D
Los programas de prevención selectiva “ <i>Familias Unidas</i> para jóvenes delincuentes // programa FI para jóvenes delincuentes // Programa New Beginnings para niños de 9 a 12 con padres recién divorciados y FCU (Family Check-up), muestran reducciones en la probabilidad o frecuencia de consumo de cannabis	C
Incluir sesiones para padres junto a sesiones individuales con los jóvenes, reduce a corto y medio plazo el número de días que consumen cannabis	C
En pacientes con diagnóstico de psicosis, la Intervención Motivacional Familiar y la Terapia Cognitivo Conductual muestran reducciones en la cantidad de consumo a corto y largo plazo	C
En pacientes con diagnóstico de psicosis, la Intervención Motivacional Familiar reduce la frecuencia de consumo y el craving de cannabis a corto y largo plazo	C
En pacientes con diagnóstico de psicosis, las intervenciones de carácter farmacológico no muestran resultados significativos sobre el consumo de cannabis ni sobre el craving	C
Las intervenciones por internet y ordenador parecen ser eficaces para reducir el consumo de cannabis en adolescentes y adultos a corto plazo	C

Mejora la efectividad de las intervenciones digitales a corto plazo incluir entre las actuaciones un chat con un profesional formado en Entrevista Motivacional	C
La eficacia de una intervención por ordenador se incrementa a partir de 6 o más sesiones	C
Sería importante que los futuros trabajos incluyesen: * consumidores más homogéneos en su patrón de consumo de cannabis (frecuencia y cantidad), * de diferentes países * con medidas más objetivas para recoger la información del patrón de consumo. * grupos control más homogéneos con los que comparar	

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Lize SE, Iachini AL, Tang W, Tucker J, Seay KD, Clone S, et al. A Meta-Analysis of the Effectiveness of Interactive Middle School Cannabis Prevention Programs. *Prev Sci* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Jul 10];18(1):50. Available from: /pmc/articles/PMC5680036/
2. Faggiano F, Minozzi S, Versino E, Buscemi D, Group CD and A. Universal school-based prevention for illicit drug use. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Jul 10];2014(12). Available from: /pmc/articles/PMC6483627/
3. Tremblay M, Baydala L, Khan M, Currie C, Morley K, Burkholder C, et al. Primary substance use prevention programs for children and youth: A systematic review. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jul 10];146(3). Available from: /record/2020-65598-001
4. Sociedad Europea para la Investigación en Prevención. Posicionamiento de la Sociedad Europea para la Investigación en Prevención (EUSPR) sobre enfoques ineficaces y potencialmente perjudiciales en la prevención del uso de sustancias [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 10]. Available from: https://euspr.org/wp-content/uploads/2019/10/Position-paper-EUSPR-long-version_ES.pdf
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2021 Jul 10];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
6. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* [Internet]. 2015 Jan 2 [cited 2021 Jul 10];349. Available from: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g7647>
7. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Page M, Welch V. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training* [Internet]. Cochrane. 2021 [cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>
8. MacArthur, G. J, Harrison, S, Caldwell, D. M, Hickman, M, and Campbell, R. Peer-led interventions to prevent tobacco, alcohol and/or drug use among young people aged 11–21 years: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Jul 10];111(3):391. Available from: /pmc/articles/PMC4833174/
9. MacArthur G, Caldwell DM, Redmore J, Watkins SH, Kipping R, White J, et al. Individual-, family-, and school-level interventions targeting multiple risk behaviours in young people. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Oct 5 [cited 2021 Jul 10];2018(10). Available from: /pmc/articles/PMC6517301/
10. Melendez-Torres GJ, Tancred T, Fletcher A, Thomas J, Campbell R, Bonell C. Does integrated academic and health education prevent substance use? Systematic review and meta-analyses. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jul 10];44(4):516–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cch.12558>
11. Vermeulen-Smit E, Verdurmen JEE, Engels RCME. The Effectiveness of Family Interventions in Preventing Adolescent Illicit Drug Use: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2015 183 [Internet]. 2015 May 22 [cited 2021 Jul 10];18(3):218–39. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10567-015-0185-7>
12. Espada JP, González MT, Orgilés M, Lloret D, Guillén-Riquelme A. Meta-Análisis de la eficacia de los programas de prevención escolares del abuso de sustancias en España. *Psicothema*. 2015;27(1):5–12.
13. Ariza C, Sánchez-Martínez F, Pérez A. School-Based Cannabis Prevention Programs. *Handb Cannabis Relat Pathol Biol Pharmacol Diagnosis, Treat* [Internet]. 2017 Jan 24 [cited 2021 Jul 10];1074–85. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/school-based-cannabis-prevention-programs>

14. Tanner-Smith EE, Durlak JA, Marx RA. Empirically Based Mean Effect Size Distributions for Universal Prevention Programs Targeting School-Aged Youth: A Review of Meta-Analyses. *Prev Sci* 2018 198 [Internet]. 2018 Aug 22 [cited 2021 Jul 10];19(8):1091–101. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11121-018-0942-1>
15. Asuzu K, Matin A, Van Noord M, Onigu-Otite E. Electronically-Delivered Interventions to Reduce Cannabis Use in Adolescents: A Systematic Review. *Adolesc Psychiatry (Hilversum)*. 2018 Dec 4;8(3):195–213.
16. Norberg MM, Kezelman S, Lim-Howe N. Primary Prevention of Cannabis Use: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 17 [cited 2021 Jul 10];8(1):e53187. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053187>
17. Champion KE, Newton NC, Barrett EL, Teesson M. A systematic review of school-based alcohol and other drug prevention programs facilitated by computers or the Internet. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2021 Jul 10];32(2):115–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1465-3362.2012.00517.x>
18. Champion KE, Newton NC, Teesson M. Prevention of alcohol and other drug use and related harm in the digital age: What does the evidence tell us? *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Jul 10];29(4):242–9. Available from: https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2016/07000/Prevention_of_alcohol_and_other_drug_use_and.4.aspx
19. Newton NC, Champion KE, Slade T, Chapman C, Stapinski L, Koning I, et al. A systematic review of combined student- and parent-based programs to prevent alcohol and other drug use among adolescents. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Jul 10];36(3):337–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dar.12497>
20. Agabio R, Trincas G, Floris F, Mura G, Sancassiani F, Angermeyer MC. A Systematic Review of School-Based Alcohol and other Drug Prevention Programs. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* [Internet]. 2015 Mar 30 [cited 2021 Jul 10];11(Suppl 1 M6):102. Available from: [/pmc/articles/PMC4378029/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378029/)
21. Flynn AB, Falco M, Hocini S. Independent Evaluation of Middle School-Based Drug Prevention Curricula: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Jul 10];169(11):1046. Available from: [/pmc/articles/PMC6528821/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2528821/)
22. Newton NC, Andrews G, Teesson M, Vogl LE. Delivering prevention for alcohol and cannabis using the internet: A cluster randomised controlled trial. *Prev Med (Baltim)*. 2009 Jun 1;48(6):579–84.
23. Vogl LE, Newton NC, Champion KE, Teesson M. A universal harm-minimisation approach to preventing psychostimulant and cannabis use in adolescents: a cluster randomised controlled trial. *Subst Abuse Treat Prev Policy* [Internet]. 2014 Jun 18 [cited 2021 Jul 10];9(1):24. Available from: [/pmc/articles/PMC4074146/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074146/)
24. Botvin GJ, Baker E, Dusenbury L, Tortu S, Botvin EM. Preventing Adolescent Drug Abuse Through a Multimodal Cognitive-Behavioral Approach: Results of a 3-Year Study. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 1990 [cited 2021 Jul 10];58(4):437–46. Available from: [/record/1991-02691-001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/102691001/)
25. Ellickson PL, McCaffrey DF, Ghosh-Dastidar B, Longshore DL. New Inroads in Preventing Adolescent Drug Use: Results From a Large-Scale Trial of Project ALERT in Middle Schools. *Am J Public Health* [Internet]. 2003 [cited 2021 Jul 10];93(11):1830. Available from: [/pmc/articles/PMC1448059/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448059/)
26. Bond L, Thomas L, Coffey C, Glover S, Butler H, Carlin JB, et al. Long-Term Impact of the Gatehouse Project on Cannabis Use of 16-Year-Olds in Australia. *J Sch Health* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2021 Jul 10];74(1):23–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1746-1561.2004.tb06597.x>
27. Faggiano F, Galanti MR, Bohrn K, Burkhardt G, Vigna-Taglianti F, Cuomo L, et al. The effectiveness of a school-based substance abuse prevention program: EU-Dap cluster randomised controlled trial. *Prev Med (Baltim)*. 2008 Nov 1;47(5):537–43.

28. Bender K, Tripodi SJ, Sarteschi C, Vaughn MG. A meta-analysis of interventions to reduce adolescent cannabis use. *Res Soc Work Pract*. 2011 Mar;21(2):153–64.
29. Imtiaz S, Roerecke M, Kurdyak P, Samokhvalov A V., Hasan OSM, Rehm J. Brief Interventions for Cannabis Use in Healthcare Settings: Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Trials. *J Addict Med* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jul 10];14(1):78–88. Available from: https://journals.lww.com/journaladdictionmedicine/Fulltext/2020/02000/Brief_Interventions_for_Cannabis_Use_in_Healthcare.11.aspx
30. Bernstein E, Edwards E, Dorfman D, Heeren T, Bliss C, Bernstein J. Screening and Brief Intervention to Reduce Marijuana Use Among Youth and Young Adults in a Pediatric Emergency Department. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Jul 10];16(11):1174. Available from: [/pmc/articles/PMC2910362/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1910362/)
31. Blow FC, Walton MA, Bohnert ASB, Ignacio R V., Chermack S, Cunningham RM, et al. A randomized controlled trial of brief interventions to reduce drug use among adults in a low-income urban emergency department: the HealthiER You study. *Addiction* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Jul 10];112(8):1395–405. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.13773>
32. Bogenschutz, MP, Donovan, DM, Mandler, RN, Perl, HI, Forcehimes, AA, et al. Brief intervention for patients with problematic drug use presenting in emergency departments: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Jul 10];174(11):1736–45. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC4238921>
33. Humeniuk R, Ali R, Babor T, Souza-Formigoni MLO, Lacerda RB de, Ling W, et al. A randomized controlled trial of a brief intervention for illicit drugs linked to the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in clients recruited from primary health-care settings in four countries. *Addiction* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2021 Jul 10];107(5):957–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2011.03740.x>
34. Mason MJ, Sabo R, Zaharakis NM. Peer Network Counseling as Brief Treatment for Urban Adolescent Heavy Cannabis Users. *J Stud Alcohol Drugs* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Jul 10];78(1):152. Available from: [/pmc/articles/PMC5148746/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148746/)
35. Saitz R, Palfai TPA, Cheng DM, Alford DP, Bernstein JA, Lloyd-Travaglini CA, et al. Screening and Brief Intervention for Drug Use in Primary Care: The ASPIRE Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Aug 6 [cited 2021 Jul 10];312(5):502. Available from: [/pmc/articles/PMC4667772/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466772/)
36. Palfai TP, Saitz R, Winter M, Brown TA, Kypri K, Goodness TM, et al. Web-based Screening and Brief Intervention for Student Marijuana Use in a University Health Center: Pilot Study to Examine the Implementation of eCHECKUP TO GO in Different Contexts. *Addict Behav* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 10];39(9):1346. Available from: [/pmc/articles/PMC4197812/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25197812/)
37. Poblete F, Barticevic N, Zuzulich M, Portilla R, Castillo-Carniglia A, Sapag J, et al. A randomized controlled trial of a brief intervention for alcohol and drugs linked to the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in primary health care in Chile. *Addiction* [Internet]. 2017 Apr 7 [cited 2021 Jul 10];112(8):1462–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/28239995>
38. Walton MA, Bohnert K, Resko S, Barry KT, Chermack ST, Zucker RA, et al. Computer and Therapist Based Brief Interventions among Cannabis-using Adolescents presenting to Primary Care: One Year Outcomes. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2021 Jul 10];132(3):646. Available from: [/pmc/articles/PMC3770780/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24770780/)
39. Carney T, Myers BJ, Louw J, Okwundu CI. Brief school-based interventions and behavioural outcomes for substance-using adolescents. In: Carney T, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. CD008969.
40. McCambridge J, Strang J. The efficacy of single-session motivational interviewing in reducing drug consumption and perceptions of drug-related risk and harm among young people: results from a multi-site cluster randomized trial. *Addiction* [Internet]. 2004 Jan 1

- [cited 2021 Jul 10];99(1):39–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2004.00564.x>
41. McCambridge J, Slym RL, Strang J. Randomized controlled trial of motivational interviewing compared with drug information and advice for early intervention among young cannabis users. *Addiction* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2021 Jul 10];103(11):1809–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2008.02331.x>
 42. Walker DD, Stephens R, Roffman R, DeMarce J, Lozano B, Towe S, et al. Randomized Controlled Trial of Motivational Enhancement Therapy with Non-treatment Seeking Adolescent Cannabis Users: A Further Test of the Teen Marijuana Check-Up. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2011 Sep [cited 2021 Jul 10];25(3):474. Available from: </pmc/articles/PMC3177997/>
 43. Winters KC, Leitten W. Brief Intervention for Drug-Abusing Adolescents in a School Setting. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Jul 10];21(2):249–54. Available from: </record/2007-08148-015>
 44. Winters KC, Fahnhorst T, Botzet A, Lee S, Lalone B. Brief Intervention for Drug Abusing Adolescents in a School Setting: Outcomes and Mediating Factors. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Jul 10];42(3):279. Available from: </pmc/articles/PMC3261339/>
 45. Li LY, Mann RE, Wickens CM. Brief Interventions for Cannabis Problems in the Postsecondary Setting: a Systematic Review. *Int J Ment Health Addict*. 2019 Jun 15;17(3):681–98.
 46. Fischer B, Jones W, Shuper P, Rehm J. 12-month follow-up of an exploratory ‘brief intervention’ for high-frequency cannabis users among Canadian university students. *Subst Abuse Treat Prev Policy* [Internet]. 2012 Apr 26 [cited 2021 Jul 10];7:15. Available from: </pmc/articles/PMC3504513/>
 47. Fischer B, Dawe M, McGuire F, Shuper PA, Capler R, Bilsker D, et al. Feasibility and impact of brief interventions for frequent cannabis users in Canada. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 Jul 10];44(1):132–8. Available from: <http://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740547212000529/fulltext>
 48. Lee CM, Kilmer JR, Neighbors C, Atkins DC, Zheng C, Walker DD, et al. Indicated Prevention for College Student Marijuana Use: A Randomized Controlled Trial. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 10];81(4):702. Available from: </pmc/articles/PMC3924720/>
 49. Werch CE (Chad), Moore MJ, Bian H, DiClemente CC, Huang I-C, Ames SC, et al. Are Effects from a Brief Multiple Behavior Intervention for College Students Sustained Over Time? *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2010 Jan [cited 2021 Jul 10];50(1–2):30. Available from: </pmc/articles/PMC2813923/>
 50. Werch C, Moore M, Bian B, DiClemente CC, Ames SC, Weiler RM, et al. Efficacy of a brief image-based multiple-behavior intervention for college students. *Ann Behav Med* [Internet]. 2008 Sep 18 [cited 2021 Jul 10];36(2):149–57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/18800217/?tool=EBI>
 51. White HR, Morgan TJ, Pugh LA, Celinska K, Labouvie EW, Pandina RJ. Evaluating two brief substance-use interventions for mandated college students. <http://dx.doi.org/1015288/jsa200667309> [Internet]. 2006 Jan 4 [cited 2021 Jul 10];67(2):309–17. Available from: <https://www.jsad.com/doi/abs/10.15288/jsa.2006.67.309>
 52. Cooper K, Chatters R, Kaltenthaler E, Wong R. Psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults: a systematic review short report. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015 Jul 22;19(56):1–130.
 53. Halladay J, Scherer J, MacKillop J, Woock R, Petker T, Linton V, et al. Brief interventions for cannabis use in emerging adults: A systematic review, meta-analysis, and evidence map. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Nov 1;204:107565.
 54. Hernandez-Meier JL. Concurrent Polysubstance Use in College Students: A Brief Social Norms Intervention to Abate Use [Internet]. Doctoral dissertation, The University of

- Wisconsin-Milwaukee; 2016 [cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://dc.uwm.edu/etd/1272>
55. Riggs NR, Conner BT, Parnes JE, Prince MA, Shillington AM, George MW. Marijuana eCHECKUPTO GO: Effects of a personalized feedback plus protective behavioral strategies intervention for heavy marijuana-using college students. *Drug Alcohol Depend.* 2018 Sep 1;190:13–9.
 56. Elliott JC, Carey KB, Venable PA. A preliminary evaluation of a web-based intervention for college marijuana use. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 10];28(1):288–93. Available from: /record/2014-12693-008
 57. Ewing SWF, McEachern AD, Yezhuvath U, Bryan AD, Hutchison KE, Filbey FM. Integrating Brain and Behavior: Evaluating Adolescents' Response to a Cannabis Intervention. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Jul 10];27(2):510. Available from: /pmc/articles/PMC6693491/
 58. Hwang VS. A Brief Motivational Intervention for Marijuana Use in College Students. State University of New York at Albany; 2017.
 59. Fried PJ, Schilberg L, Brem A-K, Saxena S, Wong B, Cypess AM, et al. Humans with Type-2 Diabetes Show Abnormal Long-Term Potentiation-Like Cortical Plasticity Associated with Verbal Learning Deficits. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(1):89–100.
 60. Lang E, Englander M, Brooke T. Report of an integrated brief intervention with self-defined problem cannabis users. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2021 Jul 10];19(2):111–6. Available from: <http://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S074054729900104X/fulltext>
 61. Lee CM, Neighbors C, Kilmer JR, Larimer ME. A Brief, Web-based Personalized Feedback Selective Intervention for College Student Marijuana Use: A Randomized Clinical Trial. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Jul 10];24(2):265. Available from: /pmc/articles/PMC2891541/
 62. Martin G, Copeland J. The adolescent cannabis check-up: Randomized trial of a brief intervention for young cannabis users. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2021 Jul 10];34(4):407–14. Available from: <http://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740547207001900/fulltext>
 63. Sherman BJ, Baker NL, McRae-Clark AL. Effect of oxytocin pretreatment on cannabis outcomes in a brief motivational intervention. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Jul 9];249:318. Available from: /pmc/articles/PMC5361569/
 64. Towe S, Stephens RS. The impact of personalized feedback on marijuana use: Examining a brief intervention delivered via the Internet. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Jul;140:e227.
 65. Walker DD, Roffman RA, Stephens RS, Berghuis J, Kim W. Motivational Enhancement Therapy for Adolescent Marijuana Users: A Preliminary Randomized Controlled Trial. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2021 Jul 10];74(3):628. Available from: /pmc/articles/PMC2587139/
 66. Walker DD, Stephens RS, Blevins CE, Banes KE, Matthews L, Roffman RA. Augmenting brief interventions for adolescent marijuana users: The impact of motivational check-ins. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Jul 10];84(11):983–92. Available from: /record/2016-50451-001
 67. Jonas B, Tossmann P, Tensil M, Leuschner F, Strüßer E. Effekte einer einmaligen chat-intervention auf problematischen substanzkonsum. *Sucht* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jul 10];58(3):173–82. Available from: /record/2012-18423-003
 68. Laporte C, Vaillant-Roussel H, Pereira B, Blanc O, Eschalier B, Kinouani S, et al. Cannabis and Young Users—A Brief Intervention to Reduce Their Consumption (CANABIC): A Cluster Randomized Controlled Trial in Primary Care. *Ann Fam Med* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];15(2):131. Available from: /pmc/articles/PMC5348230/
 69. Stein MD, Hagerty CE, Herman DS, Phipps MG, Anderson BJ. A brief marijuana intervention for non-treatment-seeking young adult women. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 Jul 10];40(2):189. Available from: /pmc/articles/PMC2996851/

70. Copeland J, Rooke S, Rodriquez D, Norberg MM, Gibson L. Comparison of brief versus extended personalised feedback in an online intervention for cannabis users: short-term findings of a randomised trial. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Jul 9];76:43–8. Available from: <https://researchers.mq.edu.au/en/publications/comparison-of-brief-versus-extended-personalised-feedback-in-an-o>
71. Fernandes S, Ferigolo M, Benchaya MC, Moreira T de C, Pierozan PS, Mazoni CG, et al. Brief Motivational Intervention and telemedicine: A new perspective of treatment to marijuana users. *Addict Behav*. 2010 Aug 1;35(8):750–5.
72. Gee EA de, Verdurmen JEE, Bransen E, Jonge JM de, Schippers GM. A randomized controlled trial of a brief motivational enhancement for non-treatment-seeking adolescent cannabis users. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Jul 10];47(3):181–8. Available from: <http://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740547214000828/fulltext>
73. Azrin NH, McMahon PT, Donohue B, Besalel VA, Lapinski KJ, Kogan ES, et al. Behavior therapy for drug abuse: A controlled treatment outcome study. *Behav Res Ther*. 1994 Nov 1;32(8):857–66.
74. Baer J, Garrett S, Beadnell B, Wells E, Peterson P. Brief motivational intervention with homeless adolescents: evaluating effects on substance use and service utilization. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 Jul 11];21(4):582–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18072842/>
75. Braukmann CJ, Bedlington MM, Belden BD, Braukmann PD, Husted JJ, Ramp KK, et al. Effects of Community-Based Group-Home Treatment Programs on Male Juvenile Offenders' Use and Abuse of Drugs and Alcohol. <https://doi.org/10.3109/00952998509016865> [Internet]. 2009 [cited 2021 Jul 11];11(3–4):249–78. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00952998509016865>
76. D'Amico EJ, Miles JNV, Stern SA, Meredith LS. Brief motivational interviewing for teens at risk of substance use consequences: A randomized pilot study in a primary care clinic. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2021 Jul 11];35(1):53–61. Available from: <http://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740547207002437/fulltext>
77. Liddle HA, Dakof GA, Parker K, Diamond GS, Barrett K, Tejeda M. Multidimensional family therapy for adolescent drug abuse: results of a randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1081/ADA-100107661> [Internet]. 2001 [cited 2021 Jul 11];27(4):651–88. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/ADA-100107661>
78. Liddle H, Rowe C, Dakof G, Ungaro R, Henderson C. Early intervention for adolescent substance abuse: pretreatment to posttreatment outcomes of a randomized clinical trial comparing multidimensional family therapy and peer group treatment. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2004 [cited 2021 Jul 11];36(1):49–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15152709/>
79. McGillicuddy NB, Rychtarik RG, Duquette JA, Morsheimer ET. Development of a skill training program for parents of substance-abusing adolescents. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];20(1):59–68. Available from: <http://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740547200001495/fulltext>
80. Santisteban DA, Perez-Vidal A, Coatsworth JD, Kurtines WM, Schwartz SJ, LaPerriere A, et al. Efficacy of Brief Strategic Family Therapy in Modifying Hispanic Adolescent Behavior Problems and Substance Use. *J Fam Psychol* [Internet]. 2003 [cited 2021 Jul 11];17(1):121. Available from: <https://pmc/articles/PMC1480818/>
81. Milburn NG, Iribarren FJ, Rice E, Lightfoot M, Solorio R, Rotheram-Borus MJ, et al. A Family Intervention to Reduce Sexual Risk Behavior, Substance Use, and Delinquency Among Newly Homeless Youth. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Jul 11];50(4):358. Available from: <https://pmc/articles/PMC3313467/>
82. Prado G, Cordova D, Huang S, Estrada Y, Rosen A, Bacio GA, et al. The Efficacy of Familias Unidas on Drug and Alcohol Outcomes for Hispanic Delinquent Youth: Main Effects and Interaction Effects by Parental Stress and Social Support. *Drug Alcohol*

- Depend [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 Jul 11];125(Suppl 1):S18. Available from: [/pmc/articles/PMC3435476/](#)
83. Rotheram-Borus MJ, Lee M, Lin Y-Y, Lester P. Six-Year Intervention Outcomes for Adolescent Children of Parents With the Human Immunodeficiency Virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2021 Jul 11];158(8):742–8. Available from: [https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/485791](#)
 84. Rotheram-Borus MJ, Rice E, Comulada WS, Best K, Elia C, Peters K, et al. Intervention Outcomes among HIV-affected Families Over 18 Months. *AIDS Behav* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Jul 11];16(5):1265. Available from: [/pmc/articles/PMC3338883/](#)
 85. Soper AC, Wolchik SA, Tein J-Y, Sandler IN. Mediation of a Preventive Intervention's Six-Year Effects on Health Risk Behaviors. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jul 11];24(2):300. Available from: [/pmc/articles/PMC2891550/](#)
 86. Wolchik SA, Sandler IN, Millsap RE, Plummer BA, Greene SM, Anderson ER, et al. Six-Year Follow-up of Preventive Interventions for Children of Divorce: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 2002 Oct 16 [cited 2021 Jul 11];288(15):1874–81. Available from: [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195412](#)
 87. Wolchik SA, Sandler IN, Tein J-Y, Mahrer NE, Millsap RE, Winslow E, et al. Fifteen-year Follow-up of a Randomized Trial of a Preventive Intervention for Divorced Families: Effects on Mental Health and Substance Use Outcomes in Young Adulthood. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 11];81(4):660. Available from: [/pmc/articles/PMC3805366/](#)
 88. Catalano RF, Gainey RR, Fleming CB, Haggerty KP, Johnson NO. An experimental intervention with families of substance abusers: one-year follow-up of the focus on families project. *Addiction* [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];94(2):241–54. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1360-0443.1999.9422418.x](#)
 89. Haggerty KP, Skinner M, Fleming CB, Gainey RR, Catalano RF. Long-Term Effects of Focus on Families on Substance Use Disorders Among Children of Parents in Methadone Treatment. *Addiction* [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Jul 11];103(12):2008. Available from: [/pmc/articles/PMC2728465/](#)
 90. Connell AM, Dishion TJ, Yasui M, Kavanagh K. An Adaptive Approach to Family Intervention: Linking Engagement in Family-Centered Intervention to Reductions in Adolescent Problem Behavior. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Jul 11];75(4):568–79. Available from: [/record/2007-11558-006](#)
 91. DeGarmo DS, Eddy JM, Reid JB, Fetrow RA. Evaluating Mediators of the Impact of the Linking the Interests of Families and Teachers (LIFT) Multimodal Preventive Intervention on Substance Use Initiation and Growth across Adolescence. *Prev Sci* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jul 11];10(3):208. Available from: [/pmc/articles/PMC2725222/](#)
 92. Dembo R, Shemwell M, Pacheco K, Seeberger W, Rollie M, Schmeidler J, et al. A longitudinal study of the impact of a family empowerment intervention on juvenile offender psychosocial functioning: An expanded assessment. *J Child Adolesc Subst Abuse* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2021 Jul 11];10(2):1–7. Available from: [/record/2001-17851-001](#)
 93. Fosco GM, Frank JL, Stormshak EA, Dishion TJ. Opening the “Black Box”: Family–School Intervention Effects on Self-Regulation That Prevent Growth in Problem Behavior and Substance Use. *J Sch Psychol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Jul 11];51(4):455. Available from: [/pmc/articles/PMC3717583/](#)
 94. Stormshak EA, Connell AM, Véronneau M-H, Myers MW, Dishion TJ, Kavanagh K, et al. An Ecological Approach to Promoting Early Adolescent Mental Health and Social Adaptation: Family-Centered Intervention in Public Middle Schools. *Child Dev* [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Jul 11];82(1):209. Available from: [/pmc/articles/PMC3035851/](#)
 95. Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, et al. Prevalence and correlates of DSM-5 cannabis use disorder, 2012–2013: Findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions-III. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):588–99.

96. McLellan A, Ware M, Boyd S, Chow G, Jesso M, Kendall P, et al. A framework for the legalization and regulation of cannabis in Canada. Vol. 8, Drug Testing and Analysis. Ottawa: John Wiley and Sons Ltd; 2016 Nov.
97. Coronado-Montoya S, Morissette F, Abdel-Baki A, Fischer B, Côté J, Ouellet-Plamondon C, et al. Preventive interventions targeting cannabis use and related harms in people with psychosis: A systematic review. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 11]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eip.13081>
98. Nimwegen LJ van, Haan L de, Beveren NJ van, Helm M van der, Brink W van den, Linszen D. Effect of Olanzapine and Risperidone on Subjective Well-Being and Craving for Cannabis in Patients with Schizophrenia or Related Disorders: A Double-Blind Randomized Controlled Trial: <http://dx.doi.org/10.1177/070674370805300610> [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];53(6):400–5. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674370805300610?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
99. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. Adjunctive imipramine in substance-abusing dysphoric schizophrenic patients. - *PsycNET. Psychopharmacol Bull* [Internet]. 1993 [cited 2021 Jul 11];29(1):127–33. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1994-06872-001>
100. Bucci S, Baker A, Halpin SA, Hides L, Lewin TJ, Carr VJ, et al. Intervention for cannabis use in young people at ultra high risk for psychosis and in early psychosis. <http://dx.doi.org/10.1080/17523280903523983> [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Jul 11];3(1):66–73. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17523280903523983>
101. Smeerdijk M, Keet R, Dekker N, Raaij B van, Krikke M, Koeter M, et al. Motivational interviewing and interaction skills training for parents to change cannabis use in young adults with recent-onset schizophrenia: a randomized controlled trial. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Jul 9];42(8):1627–36. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/motivational-interviewing-and-interaction-skills-training-for-parents-to-change-cannabis-use-in-young-adults-with-recentonset-schizophrenia-a-randomized-controlled-trial/FCAE66DB04A16A8C2423E79894F09A26>
102. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2016 National Survey on Drug Use and Health [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://www.samhsa.gov/data/data-we-collect/nsduh-national-survey-drug-use-and-health>
103. Priester MA, Browne T, Iachini A, Clone S, DeHart D, Seay KD. Treatment Access Barriers and Disparities Among Individuals with Co-occurring Mental Health and Substance Use Disorders: An Integrative Literature Review. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];61:47. Available from: </pmc/articles/PMC4695242/>
104. Walton MA, Resko S, Barry KL, Chermack ST, Zucker RA, Zimmerman MA, et al. A Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of a Brief Cannabis Universal Prevention Program among Adolescents in Primary Care. *Addiction* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 11];109(5):786. Available from: </pmc/articles/PMC3984620/>
105. Blankers M, Nabitz U, Smit F, Koeter MW, Schippers GM. Economic Evaluation of Internet-Based Interventions for Harmful Alcohol Use Alongside a Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jul 11];14(5). Available from: </pmc/articles/PMC3517375/>
106. Ondersma SJ, Svikis DS, Schuster CR. Computer-Based Brief Intervention: A Randomized Trial With Postpartum Women. *Am J Prev Med* [Internet]. 2007 [cited 2021 Jul 11];32(3):231. Available from: </pmc/articles/PMC1858656/>
107. Rooke S, Thorsteinsson E, Karpin A, Copeland J, Allsop D. Computer-delivered interventions for alcohol and tobacco use: a meta-analysis. *Addiction* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2021 Jul 11];105(8):1381–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2010.02975.x>

108. Schwinn TM, Schinke SP, Noia J Di. Preventing Drug Abuse Among Adolescent Girls: Outcome Data from an Internet-Based Intervention. *Prev Sci* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Jul 11];11(1):24. Available from: [/pmc/articles/PMC2822104/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2822104/)
109. Taylor CB, Luce KH. Computer- and Internet-Based Psychotherapy Interventions: <https://doi.org/10.1111/1467-8721.01214> [Internet]. 2016 Jun 24 [cited 2021 Jul 11];12(1):18–22. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/1467-8721.01214>
110. Tait RJ, Spijkerman R, Riper H. Internet and computer based interventions for cannabis use: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Dec 1;133(2):295–304.
111. Hoch E, Preuss UW, Ferri M, Simon R. Digital interventions for problematic cannabis users in non-clinical settings: findings from a systematic review and meta-analysis. 2016 [cited 2021 Jul 11]; Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/445716>
112. Tossmann DH-P, Jonas B, Tensil M-D, Lang P, Strüber E. A Controlled Trial of an Internet-Based Intervention Program for Cannabis Users. <https://home.liebertpub.com/cyber> [Internet]. 2011 Nov 28 [cited 2021 Jul 11];14(11):673–9. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/cyber.2010.0506>
113. Olmos A, Tirado-Muñoz J, Farré M, Torrens M. The efficacy of computerized interventions to reduce cannabis use: A systematic review and meta-analysis. *Addict Behav.* 2018 Apr 1;79:52–60.
114. Schwinn TM, Thom B, Schinke SP, Hopkins J. Preventing Drug Use Among Sexual-Minority Youths: Findings From a Tailored, Web-Based Intervention. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Jul 11];56(5):571–3. Available from: <http://www.jahonline.org/article/S1054139X15000087/fulltext>
115. Porath-Waller AJ, Beasley E, Beirness DJ. A Meta-Analytic Review of School-Based Prevention for Cannabis Use: <http://dx.doi.org/10.1177/1090198110361315> [Internet]. 2010 Jun 3 [cited 2021 Jul 11];37(5):709–23. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1090198110361315?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
116. Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Kelly B, Lewin TJ. Clinician-assisted computerised versus therapist-delivered treatment for depressive and addictive disorders: a randomised controlled trial. *Med J Aust* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 11];195(3 SUPPL.):S44–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/j.1326-5377.2011.tb03265.x>
117. Becker J, Haug S, Sullivan R, Schaub MP. Effectiveness of Different Web-Based Interventions to Prepare Co-Smokers of Cigarettes and Cannabis for Double Cessation: A Three-Arm Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Jul 11];16(12). Available from: [/pmc/articles/PMC4275498/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2475498/)
118. Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Lewin TJ, Carr VJ. Computer-based psychological treatment for comorbid depression and problematic alcohol and/or cannabis use: a randomized controlled trial of clinical efficacy. *Addiction* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];104(3):378–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2008.02444.x>
119. Newton NC, Teesson M, Vogl LE, Andrews G. Internet-based prevention for alcohol and cannabis use: final results of the Climate Schools course. *Addiction* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2021 Jul 11];105(4):749–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2009.02853.x>
120. Rooke S, Copeland J, Norberg M, Hine D, McCambridge J. Effectiveness of a Self-Guided Web-Based Cannabis Treatment Program: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 11];15(2). Available from: [/pmc/articles/PMC3636012/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636012/)
121. Fang L, Schinke SP, Cole KCA. Preventing Substance Use among Early Asian-American Adolescent Girls: Initial Evaluation of a Web-Based, Mother-Daughter Program. *J Adolesc Health* [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 Jul 11];47(5):529. Available from: [/pmc/articles/PMC2964276/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2964276/)

122. Fang L, Schinke SP. Two-Year Outcomes of a Randomized, Family-Based Substance Use Prevention Trial for Asian American Adolescent Girls. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Jul 11];27(3):788. Available from: [/pmc/articles/PMC4135055/](#)
123. Schinke SP, Fang L, Cole KC. Computer-Delivered, Parent-Involvement Intervention to Prevent Substance Use among Adolescent Girls. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Jul 11];49(5):429. Available from: [/pmc/articles/PMC2783411/](#)
124. Schinke SP, Fang L, Cole KC. Preventing Substance Use among Adolescent Girls: 1-Year Outcomes of a Computerized, Mother-Daughter Program. *Addict Behav* [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Jul 11];34(12):1060. Available from: [/pmc/articles/PMC2741484/](#)

Parte 3. Intervención

CAPÍTULO 4: Cribado y diagnóstico del trastorno por consumo de cannabis y las comorbilidades

4.1. Instrumentos de cribado del consumo de cannabis

Mercedes Balcells Oliveró, Maria Teresa Pons Cabrera, Clara Oliveras Salvà y Hugo López Pelayo

El consumo de riesgo de una sustancia es una entidad con una definición clara según la Organización Mundial de la Salud “Patrón de consumo de sustancias que eleva el riesgo de sufrir consecuencias nocivas para el consumidor”. Algunos autores limitan estas consecuencias a las de tipo físico y mental, mientras que otros incluyen también las consecuencias sociales. A diferencia del consumo perjudicial, el consumo de riesgo se refiere a modelos de consumo que tienen importancia para la salud pública, pese a que el consumidor individual no presenta ningún trastorno actual (1). En el caso del consumo de riesgo de cannabis no existe una traducción práctica consensuada y basada en la evidencia. En la literatura lo más habitual es considerar el consumo diario o semanal como un consumo de riesgo. El consumo de 20 ocasiones o más en un mes es considerado consumo de riesgo según el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2). Por otra parte, el consumo problemático o perjudicial, el trastorno por abuso o el trastorno por dependencia del cannabis ha quedado reintegrado en la clasificación DSM 5 como trastorno por consumo de cannabis y en el CIE-11 como “patrón nocivo de consumo de cannabis”, “episodio de consumo nocivo de cannabis” y “dependencia del cannabis”. En algunas situaciones se puede realizar un cribado previo (por ejemplo, en urgencias o atención primaria) para identificar precozmente el consumo de riesgo o los trastornos por consumo de cannabis, intervenir de forma precoz o derivar a un servicio especializado si corresponde.

Hasta 39 instrumentos diferentes se han contabilizado para el cribado, el diagnóstico o el seguimiento del trastorno por consumo de cannabis. De ellos 14 son específicos para cannabis y 11 son instrumentos para trastorno por consumo de sustancias de los que se disponen datos para la población consumidora de cannabis (tabla 4.1.1) (3–9). En la tabla 4.1.2 se recogen las principales características de los instrumentos validados en español.

Tabla 4.1.1. Instrumentos de evaluación del consumo de cannabis.

Escalas específicas	Escalas no específicas
Cannabis Problem Questionnaire (CPQ) - y las versiones reducidas de la misma (CPQ-A-S)	Severity Dependence Scale (SDS)
Cannabis Abuse Screening Test (CAST)	Car, Relax, Alone, Forget, Friends, Trouble (CRAFT)
Cannabis Use Disorder Identification Test (CUDIT), y la versión reducida CUDIT-R	Drug Use Disorder Identification Test (DUDIT)
Marijuana Screening Inventory (MSI-X)	Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)
Marijuana Problem Scale (MPS)	Drug and alcohol problem—quick (DAP)
Risk and Consequences Questionnaire-Marijuana (RCQ-M)	Relax-alone-friends-family member with alcohol/drug problem-trouble screen (RAFFT)
Cannabis Use Problems Identification Test (CUPIT)	Substance Abuse Screening Instrument (SASI)
Marijuana Adolescent Problems Inventory (MAPI)	Short inventory of problems—alcohol and drugs (SIP-AD)
Rutgers Marijuana Problem Index	Short Michigan alcohol screening test—adapted to include drugs (SMAST-AID)
Marijuana Consequences Questionnaire (MCQ) y la versión reducida (B-MCQ)	Single screening instrument for substance abuse/alcohol and other
CAGE-Cannabis. Cuatro de ellas tienen validación en español	Two-item conjoint screening
Problematic Use of Marijuana (PUM)	
Daily Sessions, Frequency, Age of Onset, and Quantity of Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU)	
Cannabis Assessment Tool (CAT-1)	

Tabla 4.1.2. Características psicométricas de los instrumentos validados en español

	Población	Número de ítems	Tiempo de evaluación	Fiabilidad (alpha de Cronbach)	Punto de corte	Validez	Referencia
CAST	Adolescentes y adultos jóvenes (con y sin patología psiquiátrica)	6	12 meses	0,84	5	S=0,83, E=0,87	(10–12)
CPQ-A-S	Adolescentes y adultos jóvenes	12	3 meses	0,70	3	S=0,83, E=0,78	(11,13)
CPQ-A	Adolescentes y adultos jóvenes	27	3 meses	0,86	4,5 (abuso) 5,5 (dependencia)	S=0,84, E=0,87 S=0,77, E=0,76	(11,13)
CUPIT	Estudiantes	16	12 meses	0,80	12	S=0,66, E=0,68	(14)
B-MCQ	Universitarios	21	6 meses	0,95	Sin datos	Sin datos	(15)
SDS	Adultos jóvenes	5	12 meses	0,82	3	S=0,86 E=0,56	(10)
ASSIST (diversas sustancias incluyendo cannabis)	Adultos	8	3 meses	0,87	4	S=0,98 E=0,91	(16,17)
CRAFFT (diversas sustancias incluyendo cannabis)	Adolescentes	9	12 meses	0,74	2	S=0,74 E=0,96	(18)

*S=Sensibilidad/E=Especificidad

Otros instrumentos validados en español, pero de los que no hay datos específicos de la población consumidora de cannabis, son la Drug Abuse Screening Test (DAST-10 y DAST-20) (19) y Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT) (20).

Existen instrumentos que no están pensados para el cribaje, pero pueden ser útiles para el seguimiento o el diagnóstico diferencial en pacientes consumidores de cannabis: son el Timeline Follow-back o las entrevistas semi-estructuradas como la MINI, la Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS), la SCID o la Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM), entre otras. La subescala sobre drogas de la Minnesota Multiphasic Personality Inventory-Adolescent (MMPI-A) también puede ser de utilidad (3).

De la tabla 4.1.2 se deduce que los instrumentos de cribaje más recomendables son CAST y SDS en adolescentes y adultos jóvenes, y ASSIST para adultos.

Finalmente, diversos grupos han intentado estandarizar la unidad de consumo de cannabis de igual modo que en los años 80 y 90 del siglo XX se hizo con la Unidad de Bebida Estándar. En España, la unidad de porro estándar (UPE) se ha establecido en 7 miligramos de THC o 250 mg de marihuana o hachís (21,22) y presenta validez externa incipiente. Otros investigadores han llegado a conclusiones similares revisando la bibliografía previa y han recomendado una unidad de THC estándar que incluye diversos tipos de administración (fumada, ingerida, etc.) fijada en 5 mg de THC (23). La implementación de la UPE es todavía un reto, y se espera que sea posible para el año 2030 (24). De igual modo que la Unidad de Bebida Estándar ha permitido definir mejor el consumo de riesgo de alcohol, la UPE pretende identificar precozmente aquellos usuarios de mayor riesgo de padecer problemas derivados del consumo de cannabis. El hecho de que sea una sustancia ilegal en nuestro país dificulta la estandarización, pero los estudios anteriormente citados han podido superar este reto.

4.2. Clasificaciones diagnósticas: comparativa y limitaciones

Mercedes Balcells Oliveró, Maria Teresa Pons Cabrera, Clara Oliveras Salvà y Hugo López Pelayo

4.2.1. Trastornos por uso de cannabis

Los trastornos por uso de cannabis se componen de un conjunto de cuadros clínicos con un distinto espectro de gravedad. La mayoría de los individuos en la población general no usan cannabis o, si lo usan, no es de forma habitual. Pero un porcentaje creciente llega a realizar un consumo diario y puede llegar a cumplir criterios de dependencia. Y será relevante tener en cuenta que, en esta proporción de usuarios de cannabis, el uso frecuente aumenta el riesgo de experimentar daño.

Podríamos decir que el uso problemático de cannabis está determinado por un empleo persistente de esta sustancia a pesar de los efectos nocivos (a nivel social, de salud física o mental individual o incluso para la salud de otros individuos) (25).

Actualmente encontramos dos clasificaciones diagnósticas que clasifican y definen la severidad de los trastornos por uso de cannabis: el DSM-5 de la American Psychiatric Association (26) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (la última revisión es la undécima, CIE-11) de la Organización Mundial de la Salud (27).

Hasta la quinta edición del DSM, tanto el DSM como la CIE incluían el concepto de “dependencia al cannabis”. Pero en la edición más reciente de la clasificación de la

American Psychiatric Association, el DSM-5, sólo incluye la categoría “Trastorno por consumo de cannabis”, en base a la evidencia que los síntomas de abuso y dependencia de cannabis pertenecerían a una misma dimensión no dicotómica de severidad (28,29).

Según el DSM-5 el diagnóstico de Trastorno por consumo de cannabis requiere la presencia de 2 de 11 síntomas que han producido un marcado deterioro clínico a lo largo de los últimos 12 meses. La severidad del trastorno se evalúa, entonces, según recuento de síntomas. Así mismo el sistema permite usar especificadores de “remisión”.

Por otro lado, las categorías diagnósticas equivalentes en la CIE-11 serían: 6C41.1 Patrón nocivo de consumo de cannabis y 6C41.2 Dependencia del cannabis (que se diferencia fundamentalmente de la anterior categoría por la desregulación del control del consumo a pesar de las consecuencias adversas). Como puntos en común en los criterios diagnósticos en ambas clasificaciones:

- Aparición de la sintomatología en un período de 12 meses.
- Fenómenos de abstinencia y tolerancia.
- Se mantiene un consumo reiterado a pesar de las consecuencias adversas.
- Deseo intenso de consumir la sustancia (“craving”)
- Se prioriza el consumo por encima de otras actividades importantes o anteriormente placenteras.

Como principales puntos diferenciales entre ambas clasificaciones, el DSM-5 admite una especificación de gravedad según el número de síntomas (Leve si 2-3 síntomas, Moderado si 4-5 o Grave si 6 o más).

Por otro lado, la CIE-11 también admite el diagnóstico si la sintomatología ha aparecido a lo largo de sólo 1 mes si el consumo durante este período es continuo (diario o casi diario).

Además, las guías de la CIE-11 ofrecen mayor flexibilidad al juicio clínico y a las variaciones culturales (30).

4.2.2. Abstinencia al cannabis

Ambas clasificaciones diagnósticas ofrecen criterios para el diagnóstico del síndrome de abstinencia al cannabis después que haya ido apareciendo evidencia de síntomas más específicos en los últimos años (31).

Para el diagnóstico de abstinencia a cannabis, ambas clasificaciones contextualizan la aparición de la sintomatología en el momento de cese del consumo de cannabis después de períodos de consumo intenso y prologado.

Ambas clasificaciones listan los siguientes síntomas: irritabilidad, ansiedad, inquietud, insomnio, trastornos del apetito, dolor abdominal, espasmos y temblores.

El DSM-5 incluye ánimo deprimido y también incluye síntomas físicos como fiebre, diaforesis, escalofríos y cefalea.

Por otro lado, la CIE-11 describe el ánimo característico de la abstinencia al cannabis como disfórico y también incluye como síntomas físicos típicos las mialgias.

4.3. Principales comorbilidades en salud mental

Mercedes Balcells Oliveró, Maria Teresa Pons Cabrera, Clara Oliveras Salvà y Hugo López Pelayo

El uso de cannabis se ha relacionado, a nivel de salud mental, con la aparición de psicosis, trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, juego patológico, trastornos de personalidad y dependencia al cannabis.

4.3.1. Cannabis y psicosis

La relación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos se ha descrito de forma clara en múltiples estudios (32–34). Comparados con no consumidores, los consumidores crónicos de cannabis tienen mayor riesgo de desarrollar tanto esquizofrenia (35) como otros trastornos psicóticos. Se han descrito varios patrones de consumo de cannabis que se relacionarían con la aparición de productividad psicótica, pero la evidencia sugiere que tanto la edad de inicio del consumo como la frecuencia y período de consumo influirían, con un riesgo que parece ser dosis-dependiente (36). El riesgo de aparición de psicosis aumenta con interacciones entre genética y ambiente (por ejemplo, con variantes de COMT 158Val y DRD2 rs1076560). La asociación entre consumo de cannabis y transición a un primer episodio psicótico está bien documentada (37). El consumo de cannabis impacta tanto en la incidencia como la prevalencia de experiencias psicóticas. En un estudio reciente, de hecho, el uso diario de cannabis se asoció con un aumento en la probabilidad de padecer un episodio psicótico de hasta 5 veces en aquellas personas que consumían variedades más potentes (de más de 10% de THC); además, observan que, si el cannabis de alta potencia dejara de estar disponible, parte de los casos de debut

psicótico podrían prevenirse (en porcentaje variable que, en algunos de los sitios estudiados, alcanzaba hasta el 30-50%). En los lugares en que se lleva a cabo este estudio (principalmente diferentes ciudades europeas) se concluye que cambios en el uso del cannabis (sobre todo de alta potencia) influirían en cambios en la incidencia de psicosis (37).

Además, la edad de inicio de la psicosis sería alrededor de 2,7 años menor en los usuarios de cannabis. No obstante, la evidencia sugiere un menor tiempo de psicosis no tratada en usuarios de cannabis que padecen un primer episodio psicótico (38).

La evidencia sugiere que el consumo de cannabis empeora el pronóstico de la psicosis, mientras que la abstinencia prolongada del cannabis se considera un factor protector de desarrollar tanto síntomas positivos como negativos, y desorganización. De hecho, se ha descrito que concretamente el Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) induciría síntomas psicóticos tanto positivos como negativos, así como otra psicopatología. No hay evidencia consistente que el cannabidiol (CBD) induzca síntomas o modere los efectos de THC (39). Por demás, el uso de cannabis se asocia con un mayor riesgo de recaída o rehospitalización y de una menor adherencia terapéutica (40). También, el uso de cannabis parece tener una moderada asociación con la aparición de conductas violentas en personas con diagnóstico de trastorno mental severo (41).

4.3.2. Cannabis y trastornos afectivos

Varios estudios sugieren que el consumo de cannabis sería un factor de riesgo para desarrollar depresión, sobre todo después de un consumo frecuente y prolongado (41). La evidencia apunta a que el uso de cannabis en el embarazo se relacionaría con un incremento del riesgo de desarrollar trastornos afectivos en la descendencia (42). Aún más, el consumo de cannabis durante la adolescencia incrementaría el riesgo de padecer depresión y conductas suicidas en posteriores fases de la vida (43). De hecho, en general el uso de cannabinoides se asocia con un mayor riesgo de realizar conductas autolesivas, si bien la regulación emocional y la impulsividad seguramente modulen esta asociación (44).

Asimismo, cualquier consumo de cannabis se ha asociado con la aparición de trastorno bipolar. Los estudios sugieren que la frecuencia de consumo se relacionaría con el nivel de este riesgo. Más aún, hay estudios que indican que el abuso y dependencia a cannabis serían factores de riesgo para el desarrollo de trastorno bipolar (39). De hecho, un metaanálisis reciente sugiere que tanto en población general como clínica la prevalencia de consumo de cannabis y trastorno por uso de cannabis se situaría en torno al 24% de

las personas con diagnóstico de trastorno bipolar. En cambio, la prevalencia de uso de cannabis en la población general oscilaría entorno al 2-7% (45). Otro metaanálisis reciente encontró una débil asociación entre el trastorno por uso de cannabis y la existencia de tentativas suicidas en el trastorno bipolar, aunque la inclusión de estudios solamente transversales impedía explorar inferencias causales (46). Hasta el momento la evidencia no indica de forma clara una asociación entre el consumo de cannabis con deterioro cognitivo significativo en el trastorno bipolar (47).

4.3.3. Cannabis y trastornos de ansiedad

Diferentes estudios muestran que el uso de cannabis se relaciona con el desarrollo de sintomatología ansiosa en la población general y también cuando hay comorbilidad entre consumo de tabaco y cannabis. El cannabis se ha descrito como factor de riesgo para desarrollar trastornos de ansiedad (40,49). Asimismo, el consumo de cannabis parece relacionarse con una peor evolución tanto en los trastornos de ansiedad como afectivos (50,51). Paradójicamente, parece que dos de los principales motivos por los que las personas reportarían consumir cannabis con finalidad medicinal serían, precisamente, la ansiedad y la depresión (52). Se han realizado múltiples estudios que relacionan el inicio del consumo con la ansiedad social. Este aspecto puede variar en función del género. En un estudio sobre el tema se observa que los hombres con ansiedad social podrían ser más vulnerables a consumir cannabis como estrategia de afrontamiento de este tipo de ansiedad. Entre las mujeres, en el estudio, era más habitual que quisieran consumirlo durante la situación social (no tanto antes o después) y no se observó un mayor deseo de consumo de cara a manejar la ansiedad anticipatoria previamente a la situación social. En la revisión del tema que realizan en este trabajo sugieren que las mujeres con ansiedad social parecen especialmente vulnerables a presentar problemas con el alcohol mientras que los hombres con ansiedad social presentan más habitualmente problemas relacionados con el cannabis (que usan más para afrontar estas situaciones o para encajar en ellas) (53).

4.3.4. Cannabis y juego patológico

Si bien esta relación no parece clara con la evidencia disponible por el momento, sí que parece que el uso de cannabis sería uno de los múltiples factores de riesgo que se relacionarían con el juego patológico (40).

4.3.5. Cannabis y trastornos de personalidad

Esta relación ha sido poco estudiada y hasta el momento los resultados no son concluyentes (40).

4.3.6. Dependencia al cannabis y otras sustancias

El uso de cannabis con frecuencia diaria o semanal, el inicio temprano del consumo (entre los 11 y los 15 años) y los efectos psicotrópicos positivos del cannabis son factores predictivos positivos de dependencia al cannabis. Además, la concurrencia de uso de tabaco y cannabis durante la adolescencia se asocian con abuso o dependencia de cannabis a los 24 años, y dependencia a la nicotina entorno los 23 y 27 años. También los usuarios de tabaco y cannabis serían más propensos a reportar clínica de abstinencia al cannabis, incluyendo ánimo bajo, cefalea, diaforesis, taquicardia, náuseas y bostezos.

Parece que el consumo comórbido de cannabis y tabaco se relacionaría con una menor media de abstinencia mantenida al cannabis durante el tratamiento en comparación con sujetos dependientes al cannabis que nunca fumaron cigarrillos de tabaco o eran exfumadores (40).

Los instrumentos actualmente disponibles para evaluar los trastornos por uso de cannabis aún admiten mucho margen de mejora (53). El consumo de cannabis se podría evaluar con mayor precisión con la definición de una unidad estandarizada de cannabis basada en la cantidad sustancia psicoactiva (54) y con el establecimiento del patrón de consumo de cannabis (frecuencia de consumo y cantidad consumida) que supone un incremento del riesgo de sufrir consecuencias adversas para la salud relacionadas con el consumo (55).

Por el momento, como se detalla en otro apartado de este capítulo, la entrevista clínica sigue siendo la técnica más útil y exhaustiva para evaluar los trastornos por uso de cannabis.

Más allá de los trastornos por uso de cannabis, es importante tener en cuenta que la comorbilidad entre consumo de cannabis y consumo de otras drogas está ampliamente descrita en la literatura (25). Aproximadamente 3 de cada 4 personas que solicitan tratamiento para el trastorno por uso de cannabis también padecen algún otro trastorno por uso de sustancias (26). En una muestra representativa de Estados Unidos, se halló que las personas que hubieran experimentado clínica compatible con trastorno por uso de cannabis en el último año eran más susceptibles de padecer de forma comórbida un trastorno por uso de alcohol (OR 6) o un trastorno por uso de cualquier otra sustancia (OR 9), después de ajustar por sexo, raza y otras variables sociodemográficas (56). Aproximadamente, se calcula que la prevalencia de consumo comórbido de alcohol y cannabis se situaría en torno al 20-34% (57). Si bien los mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos responsables de las interacciones entre el alcohol y el cannabis no se comprenden totalmente, sabemos que los efectos adversos derivados de mezclar el

consumo de alcohol con otras drogas como el cannabis pueden afectar con mayor gravedad que el consumo aislado de una única sustancia funciones mentales como el contenido del pensamiento, la capacidad de decisión u otras habilidades neurocognitivas (58).

Especialmente preocupante es la acumulación de evidencia en los últimos años que apunta a un incremento en el consumo comórbido de cannabis junto con otras drogas durante un período clave para el desarrollo neurocognitivo como es la adolescencia (59); de hecho, para el cannabis y el tabaco, en este grupo de edad el consumo comórbido de ambas sustancias parece ser más prevalente que el consumo de cada una de forma aislada (60).

También es de relevancia clínica tener en cuenta que los usuarios de cannabis que también consumen otras sustancias en policonsumo experimentan con mayor frecuencia productividad psicótica y con mayor gravedad, además de síntomas más pronunciados de depresión, ansiedad y manía respecto a los usuarios de cannabis no policonsumidores (61).

Hay varias hipótesis que podrían explicar los elevados índices de comorbilidad entre uso de cannabis y uso de otras drogas. Una posibilidad es la hipótesis de la “puerta de entrada”, de acuerdo con la cual el uso de cannabis y sus efectos farmacológicos generarían una mayor propensión en personas jóvenes de usar otras drogas y por tanto de desarrollar trastornos por uso de otras sustancias. Otra posible explicación alternativa sería que los usuarios de cannabis tienen más oportunidades de usar otras drogas a través de los mercados que los proveen o de otros usuarios que frecuentan. Podrían existir factores de riesgo compartidos que no sólo generaran una mayor tendencia al consumo de cannabis sino también al consumo de otras sustancias (62,63).

4.4. Principales comorbilidades en salud física

Mercedes Balcells Oliveró, Maria Teresa Pons Cabrera, Clara Oliveras Salvà y Hugo López Pelayo

El consumo regular de cannabis se ha relacionado con más de 40 problemas de salud incluyendo trastornos mentales, enfermedades médicas, lesiones intencionadas y no intencionadas, y problemas de salud materno-infantil perinatales (40,64).

Los aparatos o sistemas más afectados son el sistema nervioso central, el aparato cardiovascular, el sistema respiratorio y el sistema digestivo.

4.4.1. Cannabis y sistema nervioso central (40)

A parte de la relación existente con los trastornos de salud mental y el deterioro cognitivo (ver apartado correspondiente), el consumo regular de cannabis está asociado a mayor riesgo de accidente cerebrovascular (65), alteraciones del sueño y mareos. Sin embargo, estos estudios son retrospectivos.

4.4.2. Cannabis y aparato cardiovascular (39)

El infarto agudo de miocardio (66,67), diversos tipos de arritmias, miocarditis y pericarditis, muerte súbita, coagulopatías, tromboangeítis ocluyente e hipertensión arterial están asociadas al consumo regular de cannabis. Recientemente se ha relacionado con la cardiomiopatía de estrés o Síndrome de Tako-Tsubo (68). Estos estudios son retrospectivos, casos clínicos o series de casos. En una cohorte de mujeres embarazadas aquellas que padecían un trastorno por consumo de cannabis tenían más riesgo a largo plazo de padecer eventos cardiovasculares, especialmente accidente cardiovascular (68).

4.4.3. Cannabis y sistema respiratorio (40,64,70–72)

El consumo regular de cannabis se ha relacionado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, neumonía eosinofílica, bronquitis aguda y otras infecciones respiratorias (aspergillosis, legionelosis, tuberculosis), y neumotórax (72). Salvo para los síntomas compatibles con EPOC el resto de evidencia descansa sobre series de casos o estudios retrospectivos. Otros parámetros respiratorios parecen no verse afectados por el consumo de cannabis (ver apartado 4.5.2).

4.4.4. Cannabis y sistema digestivo (74)

Los síntomas gastrointestinales inespecíficos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, ardor) (75), el síndrome de hiperémesis cannábica (76–78), esofagitis, gastritis (75), las alteraciones en la glicemia (64), la cetoacidosis en la diabetes mellitus tipo I (79) y la progresión más rápida de la hepatopatía relacionada con el virus de la hepatitis C agrupan evidencia de una posible relación con el consumo de cannabis. Aunque en esta última patología los datos son insuficientes (80–82). Recientemente se ha relacionado con un riesgo mayor de hospitalizaciones por síndrome del intestino irritable (83). En pacientes afectados por enfermedad inflamatoria intestinal y que los usuarios de cannabis tienen más riesgo de fístulas, abscesos, hemorragia digestiva baja, e hipovolemia pero menor riesgo de cáncer colo-rectal, anemia y menor necesidad de nutrición parenteral (84). Los pacientes con hepatitis C tienen más riesgo de encefalopatía hepática si tienen un trastorno por consumo de cannabis (85). Los pacientes con cirrosis por hígado graso no alcohólico y que además consumen cannabis tienen mayor riesgo de descompensación ascítica (86).

4.4.5. Cannabis y cáncer

Tres tipos de cáncer se han relacionado con el consumo regular de cannabis; el cáncer de pulmón, de vía aérea superior y el cáncer de testículo tipo no seminoma (40).

4.4.6. Salud perinatal (43,69,87–96)

Se ha relacionado el consumo de cannabis con parto pretérmino, retraso en el crecimiento fetal, bajo peso y baja talla al nacer, disminución del perímetro craneal, aborto espontáneo y rotura prematura de membranas. También existen estudios que informan de mayor riesgo de problemas de conducta, cognitivos y de salud mental en la infancia y en la adolescencia y mayor riesgo de hospitalización por problemas oculares.

4.4.7. Otros problemas de salud

También se ha relacionado con problemas dentales (97), xerostomía, candidiasis e infecciones oportunistas en pacientes con VIH (40), así como disfunciones sexuales (disfunción eréctil y eyaculación precoz (98)), infertilidad (99) y mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual (100). Se ha relacionado el consumo de cannabis con mayor mortalidad por todas las causas (101) y por eventos cardiovasculares (104).

Limitaciones de los estudios

- 1) La diferenciación entre el impacto del tabaco y el cannabis sobre la salud física es complicada dado que en la mayoría de las ocasiones se consume en combinación.
- 2) El cannabis es una sustancia muy heterogénea con más de 60 cannabinoides y otras sustancias. Se requieren de estudios de ciencia básica que confirme qué molécula está implicada en cada daño concreto.
- 3) La calidad de los estudios es muy variable: desde casos clínicos a estudios longitudinales prospectivos.
- 4) La vía de administración fumada podría tener diferentes efectos sobre la salud que otras vías de consumo. Muchos estudios no especifican la vía de administración.
- 5) Muchos estudios solo tienen en cuenta la frecuencia de uso, no la dosis.

4.5. Principales consecuencias derivadas del consumo a corto, medio y largo plazo.

Patricia Motos Sellés y Sílvia Font Mayolas

4.5.1. Consecuencias psicosociales

Rendimiento académico y consumo de cannabis

Gran parte de la vida de los adolescentes transcurre en los centros de enseñanza. En los últimos años los estudios sobre el efecto del consumo de cannabis en la atención y el aprendizaje han derivado hacia el análisis de los resultados académicos en forma de abandono, peores calificaciones y absentismo (102,103).

En la revisión de la evidencia de Lorenzetti, Hoch y Hall (2020) (104) se hace referencia a la revisión sistemática de Friemel (2019) (105) sobre logros académicos y uso de cannabis. Los resultados indican una relación consistente entre el consumo reciente de cannabis y el abandono prematuro de los estudios en adolescentes. También en la detallada revisión sistemática de Campeny y cols. (2020) (40) se expone la relación existente entre el consumo de cannabis y la reducción de los logros académicos en los adolescentes junto con el abandono prematuro de los estudios.

Estos datos se encuentran en la línea de revisiones previas y de estudios de gemelos que detectan relación entre el inicio temprano al consumo de cannabis y el abandono escolar (106–108).

Por otro lado, algunos estudios informan que el consumo de cannabis y el fracaso escolar están también relacionados con otros factores de confusión. Entre estos factores se encontrarían la situación económica y social familiar, el entorno de convivencia, así como la estimulación para seguir estudios. Estos factores marcarían una línea base distinta entre los estudiantes que deciden consumir cannabis y los que no (109).

En consecuencia, una vía protectora del consumo de cannabis, tal y como se propone para el consumo de alcohol (110), podría ser estimular el rendimiento escolar, reforzar la asistencia a clase y la satisfacción escolar durante la adolescencia y como forma de inversión personal futura en salud.

Violencia física y consumo de cannabis

Entre las posibles consecuencias psicosociales del consumo de cannabis se ha estudiado la violencia física en adolescentes y jóvenes. En un amplio metaanálisis de Dellazizzo y cols. (2020) (111) se detecta una asociación moderada entre el consumo de cannabis y la perpetración de violencia física en adolescentes y en jóvenes, relación que se mantiene estable independientemente del diseño de los trabajos revisados y de las posibles variables de confusión como el consumo de otras drogas y el nivel socioeconómico. En la misma línea, en la revisión sistemática de Campeny y cols. (2020) (40) se informa de evidencia de relación entre el consumo de cannabis y la violencia en forma de violencia de pareja y de maltrato infantil. Estos resultados se encuentran en consonancia con la revisión sistemática previa de Johnson y cols. (2017) (112) en la que se detecta una asociación entre el consumo de cannabis y la violencia de pareja en adolescentes y en jóvenes, siendo esta asociación más intensa en los adolescentes que en los jóvenes y en las chicas que en los chicos.

Además en la revisión de Dellazizzo y cols. (2020) (111) se apunta que el consumo de cannabis puede conducir a la perpetración de violencia física más adelante entre adolescentes y adultos, una consecuencia a largo plazo que se ha intentado explicar por los efectos del consumo de cannabis en los estados fisiológicos y psicológicos como podrían ser los sentimientos de ansiedad y de paranoia, y por características del contexto como hogares violentos (113).

Accidentes de Tráfico

En un amplio metaanálisis sobre uso de cannabis y accidentes con vehículo de motor, los autores concluyen que el consumo de cannabis por parte de los conductores se asocia de forma significativa a un incremento del riesgo de verse involucrados en accidentes con vehículo de motor. Más concretamente el riesgo de verse involucrados en accidentes de tráfico (114) con resultados graves o muerte (115) se dobla si el conductor ha consumido cannabis. Rogeberg y Elvik (2016) (116) replican los dos trabajos previos mencionados y concluyen también que el consumo de cannabis por parte de conductores se encuentra relacionado con mayor riesgo de accidente de tráfico en comparación a los conductores no consumidores. No obstante, consideran que en los dos trabajos previos se ha sobredimensionado el efecto del consumo de cannabis y matizan a partir de una revisión sistemática adicional que el incremento de riesgo de accidente sería de una magnitud baja a media. En cambio, en el metaanálisis de Hostiuc, Moldoveanu, Negoï y Drima (2018)

(117) sobre consumo de cannabis y accidentes de tráfico, no se detectan diferencias estadísticamente significativas, resultado que los autores relacionan con la diversidad metodológica de los estudios revisados y a las distintas formas de evaluar el tamaño del efecto. En una posterior revisión sistemática y metaanálisis de Els y cols. (2019) (118) se aprecia de nuevo que el consumo de cannabis incrementa en más del doble el riesgo de verse implicado en un accidente de tráfico. Finalmente, en la revisión sistemática de Campeny y cols. (2020) (40) sobre consumo de cannabis y daños relacionados con la salud, también se recoge la existencia de clara evidencia de asociación entre el consumo de cannabis y el doble de riesgo de accidentes de tráfico. Tampoco se han detectado variaciones en los perjuicios asociados a la conducción en consumidores de cannabis, con mayor relación de dosis de cannabidiol (CBD) que de delta-9- tetrahidrocannabinol (THC) (Arkell y cols., 2019) (119).

Los citados estudios (40,114,115,117–119) recogen en sus limitaciones algunas variables que podrían tener un efecto de sesgo en los resultados entre las que se encuentran: estilos de personalidad, policonsumo de drogas, y variaciones en la forma de evaluar el consumo de cannabis.

Exposición pasiva al consumo de cannabis

El análisis del consumo pasivo de cannabis se ha focalizado principalmente en las estrategias de detección en tests. Así se han utilizado medidas como el análisis de THC en el cabello (120), en la orina (121) y en la sangre (122) en situaciones reales como coffee shops (123) o artificiales (124). En la única revisión sistemática localizada sobre este tema, Berthet y cols. (2016) (125) analizan las diversas medidas del consumo pasivo de cannabis y concluyen que la medida apropiada del consumo pasivo de cannabis es la detección de THC en sangre. En la mencionada revisión sistemática se alerta del riesgo que pueden sufrir los fumadores pasivos de cannabis de ser confundidos por falsos consumidores en situaciones que requieran habilidades psicomotoras y que puedan tener consecuencias legales. Por ello Berthet y cols. (2016) (125) apuntan la necesidad por parte de los no consumidores de cannabis de evitar los entornos poco ventilados con alto índice de consumo de esta sustancia.

Por lo que se refiere a efectos de la salud del consumo pasivo de cannabis, en un estudio de Wang y cols. (2016) (126) se analizan los efectos de la exposición de ratas al consumo pasivo de cannabis. Dichos autores concluyen que tan sólo en un minuto de exposición ya son observables los efectos de empeoramiento de la función vascular endotelial a lo

largo de 90 minutos, con lo que equiparan la nocividad del humo de segunda mano de cannabis al de tabaco. No obstante este tipo de investigación no se ha realizado todavía con humanos (127).

4.5.2. Consecuencias en la práctica deportiva

Con la creciente liberalización de las leyes relacionadas con el cannabis y la expansión de su uso terapéutico, un número cada vez mayor de personas considera que el cannabis puede ofrecer ventajas en la práctica deportiva, por ejemplo una mejor capacidad de resistencia y de fuerza, alivio del dolor, así como una sensación de calma y relajación, produciendo un mayor disfrute del ejercicio (128–130). No obstante, una gran parte de la literatura científica advierte que el cannabis actúa en la mayoría de ocasiones como un obstaculizador en la mejora del rendimiento deportivo (131).

A día de hoy, todavía existen pocos datos científicos relacionados con los efectos del cannabis en el rendimiento del ejercicio, ya sean efectos ergogénicos (incremento del rendimiento) o ergolíticos (disminución del rendimiento). Posiblemente sea debido a la existencia de una amplia heterogeneidad en las variables incluidas en las investigaciones sobre el tema, como el nivel deportivo (aficionado o de competición), el tipo de deporte (levantamiento de pesas, carreras de larga distancia, tiro con arco, etc.), el tamaño de las muestras, el patrón de consumo (cantidad y frecuencia), la edad de los participantes, el tipo de población (atletas, sujetos activos físicamente, trabajadores, estudiantes, etc.), y las herramientas utilizadas para medir las variables del rendimiento físico (cintas de correr, bicicletas, dinamómetro de agarre manual, etc.). Todo ello dificulta las comparaciones y la extracción de conclusiones generales.

La mayoría de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas analizadas coinciden en que el consumo agudo de cannabis incrementa la frecuencia cardíaca antes, durante y después del ejercicio entre los consumidores de cannabis, en comparación con el grupo de los no consumidores y con los que se les administró placebo (132–134). Esta implicación sobre la capacidad cardíaca va en consonancia con las valoraciones de los participantes cuando se les pregunta sobre la dificultad del ejercicio, ya que afirman que les resulta más difícil después de consumir THC (132). No obstante, algunos no han encontrado diferencias significativas entre los grupos en función del rendimiento cardiovascular (133).

Los trabajos que evalúan los efectos del consumo crónico del cannabis no han observado diferencias significativas en el ritmo cardíaco durante el ejercicio físico respecto a los no consumidores de cannabis (135).

Entre las pruebas que miden la presión arterial se observa que el grupo de participantes que fuma marihuana antes de la actividad física experimenta un aumento de la presión arterial antes del ejercicio y una disminución durante y después de la actividad física, en comparación con los grupos de los no consumidores y los que se les administró placebo (133,134).

En otros estudios donde se evalúan los efectos del consumo crónico de cannabis no han encontrado diferencias significativas en la presión arterial entre los diferentes grupos (135). Únicamente, en un estudio donde se ha administrado dosis de THC de manera creciente en consumidores crónicos se observa que la respuesta de la presión arterial se ve afectada en las presiones sistólica (115,8 a 107,9 mm) y diastólica (62,8 a 53,3 mm, $p < 0,01$). Debido a ello, algunos participantes han reconocido que no han podido completar todas las fases del estudio debido a los mareos (132).

Asimismo, la mayoría de trabajos que han analizado la capacidad pulmonar en consumidores de cannabis no han encontrado diferencias significativas en diversas mediciones, incluida la tasa de flujo espiratorio, el consumo de oxígeno, la ventilación por minuto, la frecuencia respiratoria, la absorción de oxígeno, el nivel de carboxihemoglobina, la producción de dióxido de carbono, el volumen corriente y salida espiratoria forzada (134,135). Sin embargo, la broncodilatación y el volumen espiratorio forzado en un 1 segundo (FEV1, volumen de aire expulsado durante el primer segundo de la espiración forzada) son más elevados en el grupo de consumidores agudos de cannabis durante (134) y después del ejercicio (132), permitiendo la obtención de un mayor flujo de aire. Este efecto repercute en la mejora del rendimiento durante la práctica deportiva. En este sentido, algunas investigaciones han asignado estos efectos como terapéuticos para la mejora del rendimiento físico. No obstante, actualmente el efecto broncodilatador inducido por el THC no está suficientemente respaldado por la evidencia científica, ya que en algunos estudios se ha podido observar que el THC inhalado a veces causa broncoconstricción, tos o molestias en el pecho (132). Además, tiene un escaso valor para los deportistas, independientemente de si sufren asma o no, ya que en la actualidad se dispone de agentes más eficaces que tienen un perfil de reacciones adversas más bajo (136).

Respecto a la capacidad de trabajo físico en función del tiempo que se haya estado consumiendo cannabis, la literatura presenta resultados dispares. Mientras que los estudios sobre los efectos del consumo agudo de cannabis informan de una caída significativa en la capacidad de trabajo físico, en comparación con los no consumidores y con los que se administró placebo (Kennedy, 2017; Docter, et al., 2020; Trinh, et al., 2016; Kramer, et al., 2018), las investigaciones sobre los efectos del consumo crónico no han observado tales diferencias entre los grupos (134,135).

También, la evidencia indica que no hay diferencias significativas entre los grupos de consumidores de cannabis, no consumidores y grupo placebo para la fuerza de agarre, tanto en estudios que analizan los efectos del consumo crónico (135), como en los que trabajan con consumos agudos de la sustancia (132,134).

Por otro lado, existe evidencia científica de que fumar marihuana reduce significativamente la duración del ejercicio entre los consumidores de cannabis (134). Concretamente, en un estudio incluido en la revisión sistemática realizada por Docter et al. (2020) (133) se muestra una disminución en la duración máxima del trabajo físico ($16,1 \text{ min} \pm 4$ Vs $15,2 \text{ min} \pm 3,3$, $p < 0,05$) como resultado de la fatiga en las piernas en sujetos que han fumado un cigarrillo de THC 17 minutos antes de hacer ejercicio, respecto a los sujetos que no han fumado antes de hacer ejercicio. Otros trabajos incluidos en la revisión de Kennedy (2017) (132) informan que los consumidores de marihuana reducen el tiempo de ejercicio en un 48% ($p < 0,001$), en comparación con los que fuman cigarrillos placebo que disminuyen el tiempo del ejercicio físico en un 8,6% ($p < 0,001$). Probablemente, esto se deba a un aumento de la demanda de oxígeno causado por un incremento de la frecuencia cardíaca que comienza a los pocos minutos de la inhalación de THC.

En relación a los efectos psicológicos del consumo de cannabis, algunas investigaciones sostienen que el THC posee efectos ansiolíticos en dosis bajas, que pueden llevar a los atletas a usarlo para aliviar la ansiedad antes, durante y después del entrenamiento o de una competición (137). En estos estudios se observa que, aunque la mayoría de atletas cree que el THC puede afectar negativamente a su rendimiento deportivo, algunos acaban consumiendo cannabis porque sienten una mayor relajación, placer y un sueño más reparador, factores que podrían afectar positivamente al rendimiento. No obstante, hay que ser cautelosos a la hora de interpretar estos resultados, ya que estas variables psicológicas se han registrado a través de autoinformes (133).

Existe una considerable literatura que sugiere que los cannabinoides tienen un efecto positivo moderado en el manejo del dolor después de una lesión (138) por sus efectos analgésicos (139).

Actualmente, la marihuana medicinal ha sido aprobada en algunos países para tratar el dolor de algunas enfermedades, incluido el dolor crónico severo, una afección que padecen muchos deportistas. Por tanto, el uso de cannabinoides podría ayudar a los atletas y deportistas a seguir practicando ejercicio con un menor grado de dolor (139). Estos hallazgos son consistentes con los resultados de recientes investigaciones en las que se observa que la mayoría de participantes deportistas que consumen cannabis antes del ejercicio informan de una reducción del dolor y un mayor disfrute de la actividad física (128–130). En este sentido, algunos sectores de la producción de cannabis con fines medicinales tienen la esperanza de que pueda servir como una alternativa más segura al tratamiento del dolor basado en fármacos. No obstante, una parte de la literatura advierte que hay que ir con cautela dentro de las políticas de legalización del cannabis, ya que estos efectos sobre el dolor en el ejercicio solo se obtienen con un consumo agudo y controlado de cannabis, pero no con el consumo crónico (135).

Aunque actualmente existe una falta de evidencia sólida para llegar a conclusiones definitivas sobre los efectos del consumo de cannabis en el rendimiento deportivo, la mayoría de la literatura coincide en que el consumo agudo de cannabis tiene efectos adversos sobre el rendimiento deportivo: reduce la duración del ejercicio, altera la frecuencia cardíaca y la presión arterial, empeora la capacidad de trabajo físico e incrementa la sensación de cansancio.

También, se han identificado ciertos efectos ergogénicos del consumo de cannabinoides en el manejo del dolor y de la ansiedad. Este último efecto fue recogido a través de autoinformes, por lo que no se asegura la objetividad total de los datos obtenidos. En este sentido, la investigación futura debería centrarse en comprender mejor cómo influye el cannabis en el manejo de la ansiedad asociada con la participación en el deporte en los atletas (133).

4.5.3. Impulsividad

Aunque es bien conocido por la literatura que el comportamiento impulsivo es un rasgo de personalidad preexistente que puede promover el consumo de cannabis (140,141), también se ha demostrado que el consumo de esta sustancia puede provocar cambios de comportamiento, como la impulsividad (142).

En la revisión sistemática de Wrege et al. (2014) (143), las investigaciones que estudian los efectos agudos del cannabis sobre la actividad cerebral funcional han observado un aumento del metabolismo cerebral en varias regiones de la corteza prefrontal durante la realización de tareas relacionadas con la impulsividad. Concretamente, las regiones activadas son la corteza prefrontal inferior y medial, córtex cingulado anterior, córtex prefrontal dorso-lateral, y cortex orbitofrontal. También, se han observado patrones de activación significativos en las regiones parietal, temporal, hipocampal, occipital o cerebelosa según la tarea utilizada.

Estos patrones de mayor activación en algunas áreas cerebrales muestran que los consumidores de cannabis tienen que realizar un mayor esfuerzo cognitivo para desempeñar tareas ejecutivas (Go-/No-Go task, Stop signal task, Iowa gambling task, etc.), en comparación con los participantes no consumidores (144). También, han obtenido tiempos de reacción más rápidos, con tasas de errores más altas que los no consumidores (145,146).

En la tarea de Go-/No-Go task, se observa déficits del control inhibitorio en consumidores de cannabis que han recibido una administración aguda de THC (147,148) y en consumidores habituales después de un periodo de abstinencia (149–151). Ello implica que estas poblaciones de consumidores muestran mayores dificultades para mantener la atención lo suficiente en el tiempo como para poder inhibir o frenar respuestas automatizadas, originando una mayor dificultad para emitir una respuesta más adaptativa a las demandas del ambiente. No obstante, en un metaanálisis reciente realizado por Lee, Hoppenbrouwers y Franken, (2019) (152) con consumidores crónicos de cannabis no se han observado resultados homogéneos respecto a los déficits del control inhibitorio.

En la tarea de Iowa Gambling Task (IGT) los participantes que consumen cannabis, tanto en condiciones agudas como no agudas, toman decisiones de manera más impulsiva, eligiendo cartas más arriesgadas con mayores oportunidades de recompensa (150,151,153,154). En el estudio de Bolla, Brown, Eldreth, Tate y Cadet (2002) (149), los participantes que realizan consumos de cannabis más intensivos, a diferencia de los consumidores más moderados, muestran anomalías significativas en el rendimiento y no desarrollan ningún comportamiento de aprendizaje durante los ensayos. Ello indica una mayor dificultad para realizar cambios adaptativos en la toma de decisiones y una baja capacidad para equilibrar la obtención de recompensas y castigos. No obstante, algunos

estudios no han encontrado diferencias significativas en la toma de decisiones entre los grupos consumidores frente a los no consumidores (155,156).

Las investigaciones que han medido la impulsividad con autoinformes, como la escala de impulsividad de Barrat (BIS-11) han encontrado puntuaciones significativamente más altas en los consumidores agudos de cannabis en las dimensiones de impulsividad cognitiva y motora (145,157) y en la impulsividad no planeada (158). Esto significa que estos sujetos presentan una mayor tendencia a tomar decisiones más rápidas y a actuar sin pensar. También, muestran una orientación hacia el presente en la obtención de recompensas, lo que implica que prefieren obtener recompensas inmediatas más pequeñas que esperar un tiempo para lograr recompensas mayores.

Entre los consumidores crónicos solo se observan puntuaciones significativamente más elevadas en la subescala de impulsividad no planeada del BIS-11. Estos datos se mantienen incluso después de una abstinencia prolongada (157). Ello da a entender que los efectos perjudiciales del cannabis sobre la impulsividad no planificada permanecen tiempo después de haber dejado de consumir la sustancia.

Dos metaanálisis recientes que han analizado los efectos neurocognitivos del consumo crónico de cannabis han identificado una baja asociación entre el consumo crónico de cannabis y la impulsividad cognitiva y motora, así como en otros procesos cognitivos como la atención y la memoria a corto plazo y a largo plazo (152,159).

Otras variables que se han evaluado son la edad de inicio, el tiempo de consumo y la cantidad total de cannabis consumido a lo largo de la vida. Las tres han mostrado que tienen un impacto perjudicial en las funciones ejecutivas (160,161). Cuanto más temprano se inicia en el consumo de cannabis, más años se lleva consumiendo y en mayores cantidades las tareas ejecutivas implicadas en la impulsividad (control inhibitorio, atención y toma de decisiones) se ven más afectadas.

Por otro lado, los estudios de imágenes estructurales han encontrado alteraciones en la morfología cerebral en consumidores de cannabis (162). Estas modificaciones cerebrales se han detectado en algunas regiones prefrontales (córtex prefrontal inferior y medial; córtex cingulado anterior; córtex prefrontal dorso-lateral; córtex orbitofrontal) y en la materia blanca. También, se ha detectado una reducción de la materia gris en las áreas límbicas (163,164). Todas estas alteraciones estructurales del cerebro parecen ser más

fuertes en sujetos que presentan consumos más prolongados e intensivos y cuando se inician antes de los 16 años (165).

Hay que mencionar que son pocos los estudios que han analizado las diferencias entre sexos en los efectos del cannabis sobre la impulsividad. En un metaanálisis reciente (166) se muestra que cuanto mayor es la proporción de hombres en una muestra, mayor es el efecto negativo de los cannabinoides sobre la impulsividad. Ello puede deberse, en parte, a que una mayor impulsividad se asocia con un mayor número de agonistas parciales del receptor CB1 en la corteza prefrontal. En este sentido, por lo general, los hombres muestran una mayor disponibilidad del receptor CB1 en las regiones del cerebro de la red frontoestriatal, por ello, el consumo de cannabis puede producir en ellos efectos más perjudiciales sobre las funciones psicomotoras y la impulsividad, a pesar de que en el TUC estos receptores se encuentren disminuidos. Dichos resultados son consistentes con las observaciones de revisiones sistemáticas previas sobre el tema (167,168).

Por otro lado, en la revisión sistemática de Ganzer, Bröning, Kraft, Sack y Thomasius (2016) (169) en la que se recopila información sobre los efectos a largo plazo del consumo de cannabis en el funcionamiento neurocognitivo después de un período prolongado de abstinencia de al menos 14 días, se hallan resultados mixtos con respecto a la existencia de deficiencias en la inhibición de la respuesta, en la impulsividad y en la toma de decisiones. Aún así, todos los estudios revisados muestran una tendencia hacia un peor desempeño en tareas ejecutivas relacionadas con la impulsividad (atención, aprendizaje, memoria, control inhibitorio y toma de decisiones) entre los consumidores de cannabis.

En resumen, la mayoría de las investigaciones mencionadas coinciden en la peligrosidad del consumo de cannabis sobre algunos procesos cognitivos relacionados con la impulsividad, como la pérdida de atención, reflexión y control inhibitorio. Estos déficits desencadenan la emisión de respuestas más impulsivas y automáticas, que llevan a la persona consumidora de cannabis a tener dificultades para adaptarse a las diferentes situaciones. Pero el conocimiento del que se dispone hasta ahora sobre la relación entre los efectos del cannabis y aspectos cognitivo-comportamentales relacionados con la impulsividad se cimienta principalmente en investigaciones transversales, lo que limita su capacidad predictiva. Ello conduce a la necesidad futura de poner el foco en la realización de estudios longitudinales para obtener mayor capacidad predictiva sobre la peligrosidad del cannabis en las funciones ejecutivas relacionadas con la impulsividad.

4.5.4. Calidad de vida

Se ha detectado una falta de evidencia científica en los últimos tres años del impacto del consumo de cannabis sobre la calidad de vida de los consumidores de cannabis. Los estudios que se han encontrado se centran principalmente en evaluar la efectividad del uso terapéutico de los cannabinoides en la mejora de ciertas dolencias asociadas a enfermedades crónicas o graves (dolor crónico, cáncer, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, etc.) para mejorar el bienestar y la calidad de vida de los pacientes.

No obstante, se ha hallado una revisión sistemática realizada recientemente por Goldenberg, IsHak y Danovitch (2017) (170), en la que recoge los resultados de catorce estudios que miden la calidad de vida tanto psicológica (mental) como física, según el tipo de consumidor: consumidores recreativos de cannabis, consumidores habituales o frecuentes (heavy users), usuarios diagnosticados con un trastorno por consumo de cannabis (TUC) y consumidores con enfermedades mentales concurrentes.

Al analizar la relación entre el cannabis y calidad de vida psicológica entre consumidores recreativos de marihuana, solo cinco estudios han encontrado una asociación negativa entre ambas variables (171–175). También, otras dos investigaciones han demostrado que el cannabis se asocia significativamente con una menor calidad de vida física (171,172). Por el contrario, el trabajo de Lev-Ran et al. (2012) (175) revela que el consumo de esta sustancia se asocia con una mejor calidad de vida física. Pero, hay que advertir que el grupo de consumidores son más jóvenes que el grupo no consumidor. En este caso, la variable edad podría estar explicando la presencia de puntuaciones más altas entre los participantes consumidores.

Los estudios que se centran en evaluar la existencia de una relación entre el consumo de cannabis y la calidad de vida en participantes que cumplen los criterios de un trastorno por consumo cannabis (TUC), muestran que la población con TUC experimenta disminuciones significativas en la calidad de vida respecto a los grupos de no consumidores y consumidores que no cumplen los criterios de TUC. Este empobrecimiento de la calidad de vida se mantiene en el tiempo incluso después de haber dejado de fumar (Lev-Ran et al., 2012; Rubio, et al., 2013). Asimismo, en un estudio longitudinal realizado con población diagnosticada por TUC ha podido demostrar una mejoría de la ansiedad, depresión y calidad del sueño tras la reducción o abandono del consumo de cannabis, no detectándose una mayor percepción de la calidad de vida de estos pacientes (176).

Otros trabajos que analizan el impacto de la frecuencia del consumo de cannabis en la calidad de vida de consumidores habituales (identificados como heavy users por los estudios revisados) afirman que el aumento de la frecuencia del consumo se asocia con una menor calidad de vida mental (172–174). Concretamente, en el estudio longitudinal realizado por el equipo de Caldeira (2012) han encontrado que los consumidores crónicos de cannabis (aquellos que han informado de una mayor frecuencia de consumo durante todo el estudio) y el grupo de participantes clasificados como late increase (aquellos que consumían 3 veces al mes o menos al inicio del estudio pero que han acabado consumiendo cannabis con más frecuencia al final del estudio) presentan una calidad de vida mental y física más baja al final del estudio que el grupo de los no consumidores y el grupo de consumidores esporádicos que no han aumentado su bajo nivel de consumo durante los 7 años del estudio. Caldeira et al. (2012) (172) también ha investigado el impacto que puede tener el cese de un consumo frecuente de cannabis sobre la calidad de vida. Los resultados indican que reducir la frecuencia de consumo de cannabis se asocia con mejoras en la calidad de vida. Específicamente, el grupo denominado early-decline que ha iniciado el estudio con niveles moderados de consumo de cannabis (de 7 a 8 días por mes) y luego ha disminuido de manera constante hasta el sexto año, informa de una calidad de vida mental y física significativamente más alta que el grupo de participantes que no ha disminuido su consumo durante todo el estudio (consumo crónico). Aunque la calidad de vida de aquellos que han dejado de fumar cannabis ha mejorado significativamente en comparación con aquellos que han continuado fumando, no ha alcanzado el nivel de aquellos que nunca han consumido esta sustancia.

Hasta ahora existen pocos estudios que analicen la relación de los efectos del consumo de cannabis sobre la calidad de vida en personas que presentan una enfermedad mental concurrente. De los cuatro estudios que se han identificado en la revisión de Goldenberg et al. (2017) (170), solo dos han demostrado que la calidad de vida se asocia negativamente con el cannabis, la investigación de Lev-Ran, Le Foll, McKenzie, y Rehm (2012) (175) que incluye población consumidora habitual de cannabis con ansiedad subyacente, y el trabajo de Pencer, Addington y Addington (2004) (177) que utiliza sujetos con psicosis. En ambos trabajos, los consumidores que padecen una enfermedad mental reconocen con mayor frecuencia que los problemas emocionales o físicos interfieren en sus actividades sociales y laborales, en comparación con los no consumidores.

A pesar de la variabilidad en los resultados de los estudios revisados sobre los efectos perjudiciales del cannabis en la calidad de vida, ningún estudio ha podido probar que el uso de esta sustancia mejora la calidad de vida física y psicológica entre los distintos tipos de consumidores (consumidores recreativos, consumidores habituales -heavy users-, usuarios diagnosticados con un trastorno por consumo de cannabis (TUC) y consumidores con enfermedades mentales concurrentes).

Además, uno de los hallazgos encontrados en los estudios revisados es que existe un efecto de umbral, en el que los consumidores frecuentes (heavy users) y los diagnosticados con TUC tienen más probabilidades de informar de una peor calidad de vida que los no consumidores. Estas conclusiones son consistentes con estudios previos que informan de la existencia de una relación dosis-respuesta entre la variable cantidad de consumo de cannabis y las consecuencias negativas psicosociales y laborales de las personas consumidoras de esta sustancia (178).

Hay que advertir que la mayoría de estos estudios son de corte transversal, lo que dificulta determinar si la relación de los resultados es causal. Es posible que aquellas personas que tienen una menor calidad de vida tiendan a adoptar comportamientos de alto riesgo, como incrementar la frecuencia del consumo de cannabis, o por el contrario que sea el cannabis en sí mismo el que haga que la calidad de vida disminuya. Por ello, se necesitan más estudios de corte longitudinal para descubrir la direccionalidad de la relación entre el consumo de esta sustancia y la calidad de vida.

Además, dada la heterogeneidad de los criterios utilizados para identificar a los diferentes tipos de consumidores de cannabis en los estudios revisados, hay que tomar con cautela los resultados sobre los efectos de esta sustancia en la calidad de vida. Por ello, se precisa incluir en futuras investigaciones medidas de evaluación del patrón de consumo (cantidad, frecuencia, tiempo de consumo, forma de consumo, tipo de presentación del cannabis) que en su conjunto incrementen la sensibilidad para detectar con mayor precisión diferentes poblaciones de consumidores y así obtener datos más ajustados a la realidad.

Tabla 4.5.1. Resumen de la evidencia sobre las consecuencias a corto, medio y largo plazo derivadas del consumo de cannabis.

Conclusiones	Grado de recomendación
El consumo de cannabis en adolescentes se encuentra relacionado con el abandono prematuro de los estudios y con menores logros académicos.	C
El consumo de cannabis en adolescentes y en jóvenes se muestra vinculado a la perpetración de violencia física.	C
El consumo de cannabis en los conductores de vehículos de motor dobla el riesgo de involucración en accidentes de tráfico.	B
El consumo pasivo de cannabis puede ser detectado de forma fiable en el análisis de la sangre. Se recomienda que los fumadores pasivos eviten las salas mal ventiladas con altos niveles de consumo de cannabis.	C
Existen discrepancias sobre los efectos adversos del cannabis en el rendimiento cardiovascular en la práctica de ejercicio físico. En cambio, existe suficiente evidencia de las consecuencias negativas sobre la presión arterial.	C
Fumar THC antes del ejercicio empeora la capacidad de trabajo, reduciendo significativamente la duración del ejercicio físico	C
Existe poca evidencia científica que asigne como efecto terapéutico la broncodilatación inducida por el THC sobre la práctica deportiva.	C
El THC tiene efectos ansiolíticos en bajas dosis, que puede llevar a los atletas a usarlo para aliviar la ansiedad antes, durante y después del entrenamiento o de una competición.	C
Los cannabinoides poseen efectos analgésicos, por lo que podrían desempeñar un papel en el manejo del dolor después de una lesión.	D
La administración aguda o crónica de cannabis aumenta el metabolismo cerebral en algunas regiones de la corteza prefrontal y otras áreas subcorticales. Esta activación metabólica se asocia con un mayor esfuerzo cerebral durante la realización de tareas ejecutivas.	C
Los resultados de los estudios de neuroimagen evidencian efectos perjudiciales del cannabis sobre el control inhibitorio, la atención y la toma de decisiones. Ello implica manifestar mayores dificultades para inhibir respuestas automatizadas y para tomar decisiones adaptativas a las diferentes situaciones del ambiente.	C
Los estudios que evalúan la impulsividad a través de la escala de Barrat (BIS-11) concluyen que los consumidores agudos de cannabis presentan una mayor tendencia a tomar decisiones rápidas (impulsividad cognitiva), a actuar sin pensar (impulsividad motora), y a tener mayor preferencia por obtener recompensas inmediatas más pequeñas que esperar un tiempo para lograr recompensas mayores (impulsividad no planeada). Los consumidores crónicos solo destacaron en impulsividad no planeada.	C
Existe un efecto de umbral, puesto que se observan mayores alteraciones funcionales y estructurales con consumos prolongados e intensivos y con una edad de inicio más temprana (antes de los 16 años).	C
Los hombres presentan mayores déficits en la impulsividad que es inducida por agonistas parciales del receptor CB1 en la corteza prefrontal, ya que poseen mayor densidad de receptores CB1 en la corteza prefrontal que las mujeres.	C

Conclusiones	Grado de recomendación
La literatura científica coincide en la existencia de una tendencia hacia un peor desempeño en tareas ejecutivas relacionadas con la impulsividad entre los consumidores de cannabis.	B
La calidad de vida es menor entre las personas que consumen cannabis, siendo más prominente este empeoramiento entre los consumidores frecuentes o heavy users y entre los sujetos que cumplen los criterios de un TUC. Este hallazgo refleja un efecto de umbral sobre el impacto del cannabis en la calidad de vida.	C
A pesar de mostrar mejoras en la calidad de vida los usuarios frecuentes (heavy users) o los diagnosticados con un TUC después de dejar de consumir, no alcanza el nivel de la calidad de vida de los no consumidores.	C
La literatura no identifica ninguna población de consumidores en la que el consumo de cannabis esté asociado con una mejor calidad de vida.	C
Se desconoce si una menor calidad de vida lleva hacia el consumo de cannabis, o si el consumo de cannabis deriva en una peor calidad de vida (ausencia de una relación causal).	C

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

4.6. La entrevista clínica en el trastorno por consumo de cannabis

Mercedes Balcells Oliveró, Maria Teresa Pons Cabrera, Clara Oliveras Salvà y Hugo López Pelayo

Cuando se habla de entrevista clínica hablamos de la relación y de los estilos de comunicación que se establecen entre el terapeuta y el paciente.

En este capítulo se adjunta en forma de tabla un conjunto de preguntas y áreas temáticas a explorar en la entrevista clínica de un usuario consumidor de cannabis (Tabla 4.6.1), y como gold standard en la comunicación terapeuta-paciente, en el área de las adicciones, nos centraremos en la combinación de la entrevista clínica con la entrevista motivacional (EM).

El marco teórico de la EM se estructura con una filosofía concreta de entender la relación que se establece entre terapeuta y paciente que viene sistematizada en lo que se llama el Espíritu Motivacional. Tiene 4 componentes que son: i) Colaboración (versus Confrontación) y que habla de cómo formamos una alianza terapéutica; ii) Evocación (versus educación) que permite al paciente generar sus propias soluciones y trabajar la autoeficacia; iii) Aceptación (versus imposición) que reconoce las propuestas del paciente y lo hace responsable de su propio cambio; y iv) Compasión (versus indiferencia) entendida como el interés en promover el bienestar del otro. También dispone de una serie de micro-habilidades o estrategias (preguntas abiertas, reflejos, afirmaciones, resúmenes, ofrecer información) que nos permiten conducir la entrevista de forma acorde a estos principios básicos de relación. Además, la Entrevista Motivacional se estructura en cuatro procesos secuenciales: vincular, enfocar, evocar y planificar (179). En la siguiente tabla se expone una adaptación de la EM junto con la entrevista clínica que requiere de la anamnesis clásica.

Tabla 4.6.1. Propuesta de áreas temáticas a explorar en la entrevista clínica de los pacientes con trastornos por uso de cannabis

Evaluar motivo de consulta	Motivo de consulta del paciente (principal preocupación) o terceros (familia, otros profesionales sanitarios, etc.)	
Vinculación	Crear un clima de confianza que permita conocer y trabajar con el sujeto con respeto y sin juzgar. Explorar circunstancias que le han llevado a la consulta, circunstancias en las que vive en el día a día, valores, aficiones, relaciones familiares, sociales y trabajo	
Enfocar y entender la situación actual	Discernir diferentes problemas del paciente en las diversas esferas (psicológica, social, económica, familiar, médica, psiquiátrica)	
	Explorar patrones de consumo	a) frecuencia b) cantidad c) tipo de preparado d) vía de administración e) desencadenantes de consumo
	Explorar sintomatología	a) afectiva (ánimo, energía, hedonía, orexia, sueño...) b) ansiosa c) productividad psicótica (suspensión, autoreferencialidad, ideación delirante...)
	Explorar consumo de otras drogas	
	Discernir la prioridad que el paciente otorga a cada una de las problemáticas detectadas	
	Discernir en cuáles de ellas podemos intervenir en nuestro dispositivo	
Evocar y entender el contexto global	Evaluar apoyo psicosocial Percibido y real (informadores externos)	
	Evaluar importancia	Importancia que da el paciente al consumo, abstinencia, reducción de consumo, etc.
	Evaluar motivación	Razones, motivos o deseos por los que el paciente se plantea o plantearía (uno o más) a) Realizar tratamiento b) Dejar de consumir Reducir el consumo
	Evaluar autoeficacia y expectativa del tratamiento	Percepción del paciente sobre su capacidad de: a) Lograr la abstinencia a corto plazo b) Lograr la abstinencia a medio/largo plazo Qué partes del tratamiento percibe como más útiles (Trabajo Social, Educadora Social, Enfermería, Psicología, Farmacología, Psiquiatría, etc.)
Planificar y negociar tratamiento	Preferencia del paciente	a) Terapia individual b) Terapia grupal c) Hospital de día d) Comunidad Terapéutica
	Tratamientos previos	Lugar, efectividad, componentes que le ayudaron, etc
	Pactar y explicar componentes del tratamiento	

Después de cada entrevista puede ser de utilidad hacerse las siguientes preguntas:

- ¿El paciente se ha sentido cómodo, escuchado y en un ambiente agradable? En caso afirmativo: ¿qué he hecho para que así sea? En caso negativo: ¿Qué puedo hacer en la siguiente entrevista para que sea diferente?
- ¿Cómo me he sentido yo? ¿Qué podría hacer para que la siguiente entrevista me haga sentir más cómodo?
- ¿Creo que la entrevista ha contribuido a mejorar alguno de sus problemas de salud? ¿Por qué?
- ¿Creo que la entrevista ha contribuido a mejorar las posibilidades de que el paciente cambie su patrón de consumo? ¿Por qué?

4.7. Exploraciones complementarias: neuroimagen y neuropsicología

Mercedes Balcells Oliveró, Maria Teresa Pons Cabrera, Clara Oliveras Salvà y Hugo López Pelayo

4.7.1. Neuroimagen y trastorno por uso de cannabis

Uno de los modos de estudiar las consecuencias del consumo regular de cannabis sobre la estructura cerebral (sistema endocannabinoide, sistema de recompensa, aprendizaje, estrés, emociones, adicción o la memoria) es la resonancia magnética estructural (sMRI) (180). Ésta aporta información sobre la integridad anatómica de estas áreas. Los hallazgos son en general heterogéneos. En un estudio metaanalítico se concluye una reducción en el volumen del hipocampo en consumidores regulares en relación con controles. También se observan disminuciones en el volumen cerebral del córtex orbitofrontal (OFC). De los estudios hallados inicialmente en la revisión, 30 de ellos se incluyeron en el metaanálisis. Se usó la duración del consumo o la dosis como predictores de volumen cerebral diferencial entre consumidores y controles. El análisis incluyó a 717 consumidores regulares y 778 controles. Las áreas afectadas presentan roles fundamentales en los procesos de motivación, memoria y recompensa, cruciales en la etiología y desarrollo de la dependencia a sustancias. Sin embargo, a pesar de la noción de que la duración del consumo o la dosis dirigen estas alteraciones neuroanatómicas, los cálculos de meta-regresión de un metaanálisis reciente no encuentran esta relación. Se sugiere que otras medidas relacionadas con el consumo (como la dependencia, la gravedad del trastorno por uso de cannabis o la potencia del cannabis) podrían ser los factores asociados con las mencionadas alteraciones. Los autores, entre otras limitaciones, señalan los diseños transversales de los estudios. Los resultados, además, son heterogéneos y, en algunos

casos, se solapan con los obtenidos para los controles (181). Por otro lado, los efectos anatómicos del uso regular de cannabis son más modestos que los observados para la exposición regular al alcohol (182). En un estudio reciente, en el que se trata de discernir si efectivamente la gravedad de la dependencia se asocia con la neuroanatomía de las áreas de la recompensa y el estrés, se observan diferencias en los volúmenes en la sustancia blanca cerebelosa y el hipocampo. Los volúmenes de ambas áreas eran menores en los pacientes con dependencia a cannabis. En este mismo estudio, se sugiere que la gravedad de la dependencia también afecta al volumen del núcleo caudado, aunque se trata de un hallazgo menos conclusivo (183). En relación con esto último, un estudio de casos y controles sobre la neuroimagen de 14 grandes consumidores de cannabis también revela diferencias en el volumen de los ganglios basales con respecto a dos grupos diferentes de controles. En concreto, se hallan aumentos de volumen en el caudado, putamen, pálido y núcleo accumbens. No encuentran, sin embargo, cambios hallados en otros estudios, como cambios morfológicos en la amígdala o el hipocampo (110).

También es importante la alteración en los volúmenes de sustancia blanca y sustancia gris cerebelosa encontrada en estudios en adolescentes y adultos consumidores. Concretamente, en una revisión sistemática reciente, se hallan 5 estudios en los que se observa alteraciones en el volumen del cerebelo, mientras que en otros dos no se reportan dichas diferencias. El hallazgo más consistente en el uso crónico de cannabis fue el incremento en el volumen de la sustancia gris cerebelosa. En este estudio, señalan sin embargo el uso concomitante de tabaco como posible factor de confusión (184).

En cuanto a la neuroimagen funcional, comprende fundamentalmente estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) y de tomografía por emisión de positrones (PET), principalmente.

Se sabe que los receptores cannabinoides de tipo 1 se encuentran disminuidos en individuos con trastorno por uso de cannabis. Incluso, en algunos estudios se ha encontrado una asociación entre la densidad de estos receptores en el neocórtex y la corteza límbica y la duración del consumo (185). También se ha reportado una disminución de la disponibilidad del receptor en el lóbulo temporal, en el córtex cingulado y en el núcleo accumbens en comparación con controles en la primera semana tras el último consumo de cannabis (186). Tras iniciar un periodo de abstinencia, la densidad del receptor comienza a aumentar de nuevo (187).

Respecto a la neurotransmisión dopaminérgica, se han observado respuestas bajas con la administración de metilfenidato (estimulante que induce un aumento de la dopamina en el cerebro), lo que traduce una disminución de la reactividad cerebral a la dopamina en áreas estriatales (188). Los anteriores estudios, muestran los efectos del consumo de cannabis sobre la neuroimagen funcional en el cerebro en estado de reposo. A éstos, se han de sumar las alteraciones también observadas de la actividad cerebelosa en reposo (184).

La neuroimagen funcional también se puede explorar durante la realización de diferentes tipos de tareas cognitivas. Aquí, los estudios sobre el tema son también heterogéneos. En un metaanálisis reciente, se observa una disminución en la activación del córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal dorsolateral. Contrariamente, hay un aumento en la activación del estriado (189). Estos resultados se complementan con los de otro estudio, que observa una respuesta aumentada del estriado ventral y del estriado frontal en consumidores con y sin dependencia. Sin embargo, sólo en el grupo de pacientes con dependencia a cannabis se observó un aumento en la conectividad del estriado dorsal, así como supresión de la conectividad estriatolímbica. Este estudio concluye que la sensibilización del sistema de recompensa del estriado ventral puede promover el uso excesivo de drogas, mientras que las adaptaciones en los sistemas del estriado dorsal, involucrados en la formación de hábitos, pueden promover la transición a un uso adictivo (190).

La evidencia que se resume en el presente apartado proviene de estudios experimentales. El papel de la neuroimagen, estructural o funcional, para la práctica clínica habitual en el trastorno por uso de cannabis no está aún establecido.

4.7.2. Efectos sobre la neurocognición y evaluaciones neuropsicológicas

Los estudios sobre las evaluaciones neuropsicológicas en el uso crónico de cannabis concluyen la presencia de alteraciones cognitivas en dominios variados. A continuación, se dan datos procedentes de un metaanálisis que revisa los efectos del consumo crónico de cannabis sobre diferentes dominios cognitivos. Entre paréntesis se registra el tamaño medio del efecto, el intervalo de confianza al 95% (IC) y el error estándar (EE). Algunas de las alteraciones significativas halladas afectan a la impulsividad (0,3, IC 0,02-0,58, EE 0,14) y flexibilidad cognitiva (0,33, CI 0,12-0,54, EE 0,11), la atención (0,16, IC 0,02-0,3, EE 0,07) y la memoria a corto (0,48, IC 0,31-0,65, DE 0,08) y largo plazo (0,43, IC 0,16-0,69, EE 0,14). Aunque la magnitud del efecto es mayor en la memoria a largo plazo,

en general, los tamaños del efecto de las alteraciones son bajos en todos los dominios neurocognitivos. Esto llama la atención, dados los hallazgos, previamente mencionados de estudios de neuroimagen, que informan del impacto del cannabis sobre sustratos neuronales importantes para la memoria, como la alteración en el hipocampo (159). Se ha de tener en cuenta que, de los 13 estudios incluidos para análisis cuantitativo, sólo uno era longitudinal (el resto realizaban análisis de tipo transversal). Otro metaanálisis reciente, confirma que, en la mayoría de los dominios cognitivos, la magnitud del déficit en pacientes con un uso prolongado y habitual de cannabis fue pequeño aunque significativo, excepto para la toma de decisiones, en la que observaron un déficit moderado (191). Hasta la fecha, la mayoría de los estudios concluyen que para poder catalogar de crítico el inicio del consumo en la adolescencia o en un patrón determinado se necesitan más estudios sobre cognición y uso regular (o trastorno por uso) de cannabis (192).

De hecho, son excepcionales los estudios prospectivos y con un periodo de seguimiento largo, lo que hace complicado obtener resultados concluyentes sobre las asociaciones estudiadas. Uno de estos estudios, lleva a cabo el seguimiento de una gran muestra de individuos nacidos en Nueva Zelanda y seguidos durante décadas (Estudio Dunedin), llegando a asociar el uso persistente de cannabis con un declive neuropsicológico, más evidente para consumidores más persistentes y concentrado en aquellos individuos con un inicio de uso en la adolescencia (antes de los 18 años). El seguimiento continuo durante tantos años permite descartar los déficits premórbidos como nexo entre el uso persistente de cannabis y el deterioro neurocognitivo. El diseño del estudio permite concluir que el declive no sólo se explica porque los consumidores completaban menos años de estudios. También se observó que el deterioro era todavía evidente tras 1 año o más de haber cesado el consumo (193).

Aún con lo anterior, dada la plasticidad del cerebro humano, se podría anticipar una recuperación funcional tras el abandono del consumo de forma sostenida. Son menos las evidencias que apuntan a que las alteraciones de aprendizaje verbal y la memoria podrían mejorar tras un periodo prolongado de abstinencia, pues existen nuevas evidencias sobre la persistencia de las alteraciones cognitivas. Además, se requiere de más estudios controlados, prospectivos y con observación tras periodos largos de abstinencia (194).

Como sucede con otras exploraciones complementarias, la mayoría de la evidencia existente sobre la evaluación neuropsicológica en el campo de las adicciones consiste en

aproximaciones experimentales sin traducción práctica en la clínica. Sin embargo, se han llevado a cabo esfuerzos que tratan de estimular la aparición de evidencias prácticas sobre el abordaje los síntomas y diagnósticos mentales basándose en dimensiones neuropsicológicas biológicamente validadas (195).

Como anteriormente se resumía, se han observado alteraciones en diferentes dominios neurocognitivos en consumidores de cannabis de forma persistente. Estas funciones, y por tanto su evaluación, son relevantes de cara a los resultados derivados del tratamiento de estos pacientes (con importancia para la adherencia, las recaídas y la calidad de vida). Por ejemplo, las alteraciones en la memoria de trabajo e inhibición de respuesta se han asociado con un aumento en las recaídas en pacientes con uso de cannabis. También predicen una más difícil recuperación y peor calidad de vida. También, la evidencia sugiere que la velocidad de procesamiento, atención y razonamiento son esenciales en el tratamiento, y las funciones ejecutivas de alto orden son críticas para el mantenimiento de la abstinencia. Otro tema ya mencionado y relevante es si los déficits se mantienen o no con la abstinencia, pues éstos pueden complicar los esfuerzos de tratamiento sobre todo en los primeros meses (cuando sería más difícil que hubiera una recuperación) (195).

La mayoría de los datos sobre el uso del screening cognitivo en contexto de trastornos por consumo de sustancias se han centrado en tres pruebas, comúnmente utilizados en el campo de la demencia: el Mini-Mental State Examination (MMSE), Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) y el Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Muchos estudios destacan la superior sensibilidad de las escalas MoCA y ACE con respecto al MMSE. Sin embargo, no hay que olvidar que son test para aplicación en demencia y, por ello, ponen énfasis en la memoria, atención, lenguaje y funcionamiento visoespacial. Evidentemente, se puede argüir que un cribado cognitivo para su uso en una consulta de adicciones tendría más interés si se centrara en aquellos dominios relevantes en estos trastornos. Sería, pues, interesante seleccionar y validar baterías cognitivas de elección para usar de rutina en la práctica clínica. En la investigación en adicciones con frecuencia se ha usado una aproximación mediante una batería flexible de pruebas. Los dominios que evalúan con más frecuencia son la atención, memoria, funciones ejecutivas y aquellas relacionadas con la toma de decisiones, aunque con gran discrepancia entre las pruebas utilizadas para evaluar estos constructos. Otra aproximación es aquella que se basa en el uso de una batería de tests fijos y estandarizados que recogen perfiles generales de daño cognitivo. El problema de éstos es la falta de (o escasa) evaluación de las funciones

ejecutivas y que no han sido diseñados para medir alteraciones cognitivas en pacientes con trastornos por uso de sustancias (TUS). Por ello, puede que enfaticen la evaluación de áreas irrelevantes en el contexto de TUS y pasen por alto la valoración de otras fundamentales. Una forma emergente para monitorizar y evaluar la cognición es el uso de evaluaciones vía móviles, y aunque todavía es muy pronto para sacar conclusiones sobre su coste-eficiencia la evidencia presente los sitúa en un lugar prometedor (195).

Cabe mencionar otro obstáculo relacionado con la aplicación e interpretación de las pruebas cognitivas en la práctica clínica: el requerimiento de su aplicación por especialistas. En la práctica del tratamiento de las adicciones, además, su función esencial sería la de identificar individuos que requieren un tratamiento más específico. Este no es el único aspecto pragmático que se debe considerar. También hay que tener en cuenta su complejidad, el tiempo disponible en los contextos clínicos, la molestia que se genera al paciente, etc. (195).

Como conclusión, en la actualidad, se trata de hallar un consenso entre expertos en el campo de las adicciones para evaluar constructos transdiagnósticos, relevantes a nivel teórico y clínico - según los modelos neurobiológicos de los trastornos por uso de sustancias- que tengan aplicaciones directas en la evaluación, diagnóstico y tratamiento de las adicciones. Para tender puentes entre la investigación en neurociencias y práctica clínica, la evaluación cognitiva ha de identificar constructos que actúen como predictores de resultados clínicos relevantes (calidad de vida, predicción de recaídas, menor adherencia, etc.), que sean fácilmente administrables, ecológicamente válidos y seguros. En particular, en los pacientes con uso de cannabis serían particularmente interesantes las evaluaciones de la memoria episódica y de trabajo (196).

4.8. Exploraciones complementarias: pruebas de laboratorio y otras pruebas diagnósticas

Mercedes Balcells Oliveró, Maria Teresa Pons Cabrera, Clara Oliveras Salvà y Hugo López Pelayo

4.8.1. Composición del cannabis, farmacocinética y farmacodinámica

Los preparados del cannabis proceden en gran medida de la planta *Cannabis sativa* (197). El cannabis tiene una composición compleja: contiene más de 500 compuestos de casi todas las clases químicas, como por ejemplo mono- y sesquiterpenos, azúcares,

hidrocarburos, esteroides, flavonoides, compuestos nitrogenados y aminoácidos, ácidos grasos simples, entre otros (198,199). Las fitocannabinoides son exclusivos del cannabis, siendo el Delta-9-tetrahidrocannabinol (9-THC, THC), el cannabinoide naturalmente presente con la mayor potencia psicoactiva. Este compuesto no se identificó hasta 1964 y entre otros efectos se ha descrito que produce taquicardia, euforia, relajación, fallos mnésicos agudos, así como alteraciones cognitivas y psicomotoras (200). Delta-8-Tetrahydrocannabinol (8-THC) y Cannabinol (CBN) producen efectos psicoactivos en los seres humanos, pero con menor intensidad que el 9-THC. Se estimó una proporción de potencia de 8-THC de entre 1:2 y 2:3 (8-THC: 9-THC). Se observaron efectos psicoactivos del 8-THC después de la administración intravenosa y oral. El CBN tiene una proporción de potencia de 1:10 (CBN: 9-THC), pero no se presentaron efectos psicoactivos después de la administración oral. Un metabolito del 9-THC -el 11-OH-THC- tiene efectos psicoactivos por sí mismo si se inyecta puro por vía intravenosa, observando efectos psicoactivos más rápidos y fuertes que después de la administración de 9-THC. Otro cannabinoide que influye en los efectos psicoactivos del 9-THC es el Δ-9-tetrahidrocannabivarin (THCV), cuya potencia se estimó en 25% de la potencia psicoactiva del 9-THC.

El CBD no tiene efectos psicoactivos pero presenta un efecto modulador sobre la actividad psicoactiva del 9-THC, que ha demostrado depender de varios factores (198).

El THC es lipofílico y se absorbe inicialmente por órganos elevadamente perfundidos como los pulmones, el corazón, el cerebro y el hígado. Entre el 95 y el 99% se transporta unido a proteínas plasmáticas, sobretodo lipoproteínas. Una parte del THC que se une a proteínas se encuentra acoplado a las células sanguíneas. Sólo el 3% del THC circula libre en el plasma, lo que explica que sólo una pequeña proporción penetre en el sistema nervioso central (alrededor del 1%). Además, con la exposición prolongada al cannabis, el THC se acumula en tejidos de alto contenido lipídico (tejido adiposo, pulmones, riñones, hígado, corazón, bazo y glándula mamaria), que se comportan como reservorios y posteriormente liberan lentamente el THC al torrente circulatorio a lo largo del tiempo, lo cual comporta una semivida de eliminación larga. En fumadores de cannabis crónicos se ha descrito el hallazgo de THC a bajas concentraciones en sangre hasta durante 30 días después de iniciar la abstinencia (197,201).

El THC experimenta una primera metabolización a nivel pulmonar y hepático, transformándose en 11-hidroxi-THC (11-OH-THC). Este metabolito es activo y posee

una potencia ligeramente superior al Δ^9 -THC. Además, el 11-OH-THC atraviesa más fácilmente la barrera hematoencefálica. Después de una segunda metabolización hepática el 11-OH-THC se convierte en varios metabolitos inactivos como el 11-nor-carboxi- Δ^9 -THC (THC-COOH), que es el metabolito más abundante en plasma y en orina. Existen otras rutas metabólicas alternativas; se han identificados más de 80 metabolitos distintos del THC. Estos metabolitos sufren diversos procesos de metabolización que incluyen la conjugación con ácidos grasos de cadena larga. Los metabolitos del THC se excretan principalmente por la bilis y las heces (65-70%); el resto se elimina por la orina. La eliminación urinaria tiene mayor importancia en consumidores crónicos, siendo los metabolitos urinarios fundamentalmente ácidos como el THC- COOH (197).

Las concentraciones de THC en plasma o en otros fluidos biológicos dependerán en gran medida de la procedencia de la planta, de la forma de preparar la droga y de la vía de administración. La forma más frecuente de consumir el cannabis en nuestro medio es fumado en cigarrillos (“porros”) o pipas, mezclándolo con tabaco, si bien en los últimos años han proliferado otras vías de uso, como los vaporizadores, los aceites o la ingesta oral. Esta proliferación de nuevos preparados y formas de consumo en los últimos años plantea también nuevos retos a la hora de identificar compuestos derivados del cannabis en líquidos biológicos.

Tradicionalmente, el THC y su metabolito sin actividad psicoactiva 11-nor-9-carboxi-THC (THCCOOH) eran los analitos primarios que se monitorizaban para identificar el consumo de cannabis en los servicios de urgencias, en casos sospechosos de conducción bajo la influencia de drogas, en el ámbito laboral, en la justicia penal y en los controles de consumo de sustancias en el ámbito del manejo del dolor, porque el consumo por vía fumada era la ruta primaria de administración.

Con el aumento del consumo por vía ingerida (productos comestibles de cannabis), se hicieron necesarias la identificación y cuantificación del 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), un metabolito activo equipotente con el THC. Después del consumo de cannabis por vía fumada, cuando se alcanzan concentraciones pico de THC, las concentraciones máximas de 11-OH-THC son aproximadamente un 10% de las de THC. En cambio, después de la ingesta oral de cannabis, las concentraciones de THC y 11-OH-THC son aproximadamente iguales.

Durante muchos años, estos analitos fueron los únicos 3 que se monitorizaban para identificar y cuantificar el uso de cannabis.

En los últimos años, en el contexto del potencial interés terapéutico de los preparados de CBD, se ha potenciado el análisis de esta molécula, y tal vez en un futuro próximo, sus metabolitos 7-hidroxi-CBD (7-OH-CBD) y carboxi-CBD (CBDCOOH) puedan ser útiles para monitorización en tratamientos e investigación de interacciones farmacológicas.

Por último, el precursor del THC en la planta de cannabis, el ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico (THCAA), y los más de 100 otros fitocannabinoides menores, como el cannabigerol (CBG), el cannabicromeno (CBC) y tetrahidrocannabivarin (THCV) presentan nuevos potenciales efectos tanto terapéuticos como tóxicos, que pueden requerir su identificación y cuantificación.

4.8.2. Matrices biológicas y métodos analíticos utilizados para la determinación de cannabinoides

Las matrices biológicas tradicionalmente utilizadas para el análisis de cannabinoides son la sangre (completa, plasma y suero) y la orina. En los últimos años también ha habido grandes avances en la determinación de cannabinoides en otras matrices biológicas (200) como fluido oral o saliva (201,202), pelo, aire espirado y matrices neonatales-maternas (meconio, cordón umbilical, leche materna) (199). Aunque fluido oral y saliva no son exactamente sinónimos, vamos a utilizar el término saliva para simplificar.

A grandes rasgos, los métodos analíticos más utilizados en los últimos años para la determinación de cannabinoides en fluidos biológicos son:

- Cromatografía de Gases con Espectrometría de Masas (GC-MS) (200): la cromatografía de gases se basa en calentar la muestra orgánica hasta la ebullición y analizarla mediante una columna de cromatografía que separa los componentes en función de sus características fisicoquímicas. Esta técnica se puede complementar con la espectrometría de masas que consigue una precisión del 100% y detecta cantidades muy pequeñas de cannabinoides.

Cromatografía líquida con espectrometría de masas (LS-MS/MS) (203): combina dos procesos diferentes para separar, identificar y medir la cantidad de varias sustancias en una muestra. Combina el poder de separación de la cromatografía líquida (HPLC) con la gran selectividad, sensibilidad y precisión en la determinación de la masa molecular de la espectrometría de masas. Los componentes de la muestra separados en el HPLC pasan al espectrómetro de masas a través de una interfaz donde son ionizados. Los equipos de LC-MS pueden tener dos tipos distintos de interfases que se incluyen dentro de la denominada ionización a presión atmosférica (API), denominadas electrospray (ESI) e ionización

química a presión atmosférica (APCI), ambas son compatibles con la mayoría de los solventes volátiles utilizados como fase móvil en HPLC.

Sangre, plasma y sérum

Los análisis se centran en la determinación de THC y sus metabolitos 11-OH-THC y THCCOOH. Las concentraciones sanguíneas de THC disminuyen rápidamente después de la inhalación: aproximadamente un 74% a los 30 minutos y un 90% a las 1,4 horas.

A pesar de ello, en consumidores habituales de cannabis se han llegado a detectar niveles de THC en sangre hasta después de 33 días del último consumo ya que los tejidos adiposos actúan como reservorio.

El THCCOOH y sus metabolitos de glucuronidación de fase II son los metabolitos primarios no psicoactivos de THC: documentan consumo de cannabis previo e incrementan la ventana de detección, ya que tienen semividas de eliminación mucho más largas en comparación con el THC y el 11-OH-THC (200).

Orina

Es el fluido biológico principalmente utilizado en ámbitos como la toxicología de urgencias o el tratamiento de las adicciones. Los cannabinoides en orina tienen una ventana de detección más amplia que en sangre o saliva. Fundamentalmente se identifican o cuantifican THCCOOH y THCCOOH-glucurónido (200).

Saliva

Si bien la determinación de cannabinoides en orina es útil para la monitorización del consumo a largo plazo, la determinación en saliva es más útil para la detección de consumo reciente (201). El THC es el analito primario incluido en la mayoría de los métodos publicados para la determinación de cannabinoides en fluido oral. También se han descrito determinación de 11-OH-THC, THCCOOH, CBD y cannabinol (CBN). En las determinaciones en saliva hay que tener en cuenta la contaminación de la mucosa oral que se produce sólo con la ingesta o inhalación de cannabis. El THCCOOH se puede monitorizar para confirmar la ingesta de cannabis, ya que no se encuentra presente en el humo del cannabis (202).

Aire exhalado

Los estudios principalmente se centran en la determinación de THC. El aire exhalado ofrece tiempos de detección de THC más cortos que la saliva y tal vez podría reflejar mejor la ventana de intoxicación por cannabis (200).

Pelo

Es un tipo de muestra fácilmente accesible y no invasiva. Ofrece una ventana de detección mucho más larga. En este tipo de muestra es necesario monitorizar THCCOOH en lugar de THC, ya que hay riesgo de contaminación por THC del pelo a través del humo del cannabis o de material de la planta de cannabis, además de potencial de alteración de la muestra por cosméticos, sudor y sebo. Estudios recientes sugieren analizar 11-OH-THC a concentraciones bajas como un marcador adicional de consumo activo de cannabis (199,200).

Matrices neonatales-maternas

El CBD, CBN, THC, 8-OH-THC, 11-OH-THC, 8,11-diOH-THC, THCCOOH, y el THCCOOH-glucurónido se han usado como biomarcadores de exposición perinatal al cannabis. La detección de cannabinoides en meconio, cordón umbilical y placenta sugieren exposición prenatal; la detección en leche materna puede ser útil para monitorizar exposición neonatal; el pelo tanto del neonato como de la madre pueden ser útiles para determinar exposición tanto prenatal como neonatal (199).

En resumen, el análisis de cannabinoides en muestras biológicas y la interpretación de los datos obtenidos son complejos. No obstante, las ventanas de detección de los fitocannabinoides y los rangos de concentración esperables para cada metabolito en varias matrices biológicas permiten afinar la interpretación de los resultados (200).

Tabla 4.8.1. Resumen de la evidencia

Afirmación	Grado de recomendación
La escala CAST y la escala SDS son útiles en el cribado de trastorno por consumo de cannabis en adolescentes y adultos jóvenes	B
La escala ASSIST es útil en el cribado de trastorno por consumo de cannabis en adultos	B
La Unidad de Porro Estándar y la Unidad de Cannabis Estándar se pueden utilizar para el seguimiento del consumo de cannabis	B
La utilidad en la práctica clínica de las clasificaciones diagnósticas CIE-11 y DSM5 es similar	D
Se recomienda combinar la entrevista motivacional con la entrevista médica (incluida anamnesis)	D
Se debe realizar una anamnesis y exploración psicopatológica dirigida a síntomas psicóticas tanto positivos como negativos en todo usuario regular de cannabis	A
Se debe intervenir sobre el consumo de cannabis en cualquier paciente con esquizofrenia u otro trastorno psicótico relacionado	A
Se debe realizar una anamnesis y exploración psicopatológica dirigida a síntomas depresivos en todo usuario regular de cannabis	B
Se debe intervenir sobre el consumo de cannabis en cualquier paciente con depresión	B
Se debe realizar una anamnesis y exploración psicopatológica dirigida a síntomas maníacos o hipomaniacos en todo usuario regular de cannabis	B
Se debe intervenir sobre el consumo de cannabis en cualquier paciente con trastorno bipolar	B
Se debe realizar una anamnesis y exploración psicopatológica dirigida a síntomas ansiosos en todo usuario regular de cannabis	C
Se debe intervenir sobre el consumo de cannabis en cualquier paciente con trastorno ansiedad	C
Se debe explorar el juego patológico en todo usuario regular de cannabis	C
Se debe explorar el consumo de tabaco en todos los pacientes usuarios de cannabis	A
Se debe intervenir sobre el consumo de tabaco en todos los pacientes usuarios de cannabis	A
Se debe explorar el consumo de alcohol en todos los pacientes usuarios de cannabis	B
Se debe explorar el consumo de otras sustancias en todos los pacientes usuarios de cannabis	B
En los usuarios de cannabis se debe evaluar y abordar otros factores de riesgo cardiovascular	B
En los pacientes afectados de accidentes cerebrovasculares u otras afectaciones cardiovasculares se debe intervenir sobre el consumo de cannabis	B
En los usuarios de cannabis se debe evaluar y abordar los síntomas compatibles con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente si son usuarios de tabaco	A
En los pacientes afectados por EPOC se debe intervenir sobre el consumo de cannabis, especialmente si la vía de administración es fumada	A
En los pacientes afectados por neumotórax se debe evaluar el consumo de cannabis e intervenir si existe un consumo regular	C
En los pacientes afectados por enfermedad inflamatoria intestinal se debe evaluar el consumo de cannabis e intervenir en caso de consumo regular	C
En los pacientes con infección del virus de la hepatitis C se debe evaluar el consumo de cannabis e intervenir en caso de consumo regular	B

Afirmación	Grado de recomendación
En los pacientes con cirrosis por hígado graso no alcohólico se debe evaluar el consumo de cannabis e intervenir en caso de consumo regular	C
En los pacientes con diabetes mellitus tipo I u alteraciones de la glicemia se debe evaluar el consumo de cannabis e intervenir en caso de consumo regular	A
En los pacientes con colon irritable se debe evaluar el consumo de cannabis e intervenir en caso de consumo regular	C
El síndrome de hiperemesis cannábica y otros síntomas gastrointestinales inespecíficos deben ser evaluados en los usuarios regulares de cannabis	B
En los pacientes con vómitos cíclicos de etiología no clara o síntomas digestivos inespecíficos sin etiología definida se debe evaluar el consumo de cannabis	B
En pacientes afectados por cáncer de vía área superior, pulmón o testículo no seminoma se debe evaluar el consumo de cannabis e intervenir	C
En los usuarios regulares de cannabis se debe evaluar el riesgo de cáncer de vía área superior, pulmón o testículo no seminoma	C
No está recomendado el uso de cannabis durante el embarazo	A
No está recomendado el uso de cannabis durante la lactancia	A
Se debe evaluar el consumo de cannabis en las mujeres de edad fértil e intervenir en caso de sospecha de embarazo o embarazo confirmado	A
Se debe evaluar el consumo de cannabis en usuarios con problemas periodontitis e intervenir	A
Se debe evaluar el consumo de cannabis en usuarios con disfunción eréctil e intervenir	C
Se debe evaluar el consumo de cannabis en usuarios con infertilidad e intervenir	C
Se debe evaluar el consumo de cannabis en usuarios con enfermedades de transmisión sexual e intervenir	C
El uso de las pruebas de neuroimagen no está recomendado de forma rutinaria en la evaluación del trastorno por consumo de cannabis	A
El uso de las pruebas de neuroimagen puede estar indicada en el caso de diagnóstico diferencial de los trastornos comórbidos (psicosis, depresión, etc.) en la presencia de atipicidad	D
A pesar de la importancia de la evaluación neuropsicológica en el TUC, su uso no está de forma rutinaria en la evaluación del trastorno por consumo de cannabis	A
El uso de las evaluaciones neuropsicológicas, especialmente la memoria episódica y de trabajo, puede considerarse en caso de existir mala respuesta al tratamiento o trastornos comórbidos (psicosis, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, etc.)	D
La detección de 9-delta-THC y sus metabolitos en orina tiene una ventana de detección más amplia (semanas) que la detección en sangre (días/semanas), saliva o aire espirado (horas). La detección de 9-delta-THC y sus metabolitos en pelo permite identificar consumo incluso en meses previos	A
Para detectar consumo reciente (<72h) de cannabis es más adecuado la detección en saliva o en el aire espirado	A
Para detectar consumo a largo plazo (>72h) de cannabis es preferible una muestra de orina o de pelo.	A

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Glosario de términos de alcohol y drogas. 1994.
2. Casajuana C, López-Pelayo H, Balcells MM, Miquel L, Colom J, Gual A. Definitions of Risky and Problematic Cannabis Use: A Systematic Review. *Subst Use Misuse*. 2016 Nov;51(13):1760–70.
3. López-Pelayo H, Batalla A, Balcells MM, Colom J, Gual A. Assessment of cannabis use disorders: a systematic review of screening and diagnostic instruments. *Psychol Med*. 2015 Apr;45(6):1121–33.
4. Pearson MR. A meta-analytic investigation of the associations between cannabis use and cannabis-related negative consequences. *Psychol Addict Behav*. 2019 May;33(3):190–6.
5. Artigaud L, Fener C, Bisch M, Schwan R, Schwitzer T, De Ternay J, et al. Screening tools for cannabis use disorders and their adaptation to DSM-5: A literature review. *Encephale*. 2020 Oct;46(5):382–9.
6. EMCDDA. A cannabis reader: global issues and local experiences. Lisbon; 2008 Jun.
7. Annaheim B, Legleye S. Short Instruments to Screen for “Problematic” Cannabis Use in General Population Surveys. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. Elsevier Inc.; 2017. p. e168–84.
8. Knapp AA, Babbitt SF, Budney AJ, Walker DD, Stephens RS, Scherer EA, et al. Psychometric assessment of the marijuana adolescent problem inventory. *Addict Behav*. 2018 Apr;79:113–9.
9. Keyhani S, Abraham A, Cohen B, Vali M, Yoo SR, Dollinger C, et al. Development of a Cannabis Assessment Tool (CAT-1) to measure current and lifetime marijuana use among older Veterans. *BMJ Open*. 2020 Jan;10(1).
10. Cuenca-Royo AM, Sánchez-Niubó A, Forero CG, Torrens M, Suelves JM, Domingo-Salvany A. Psychometric properties of the CAST and SDS scales in young adult cannabis users. *Addict Behav*. 2012 Jun;37(6):709–15.
11. Fernández-Artamendi S, Fernández-Hermida JR, García-Cueto E, Secades-Villa R, García-Fernández G, Barrial-Barbén S. Adaptación y validación española del adolescent-cannabis problems questionnaire (CPQ-A). *Adicciones*. 2012;24(1):41–9.
12. Cuenca-Royo AM, Sánchez-Niubó A, Torrens M, Suelves JM, Domingo-Salvany A. The Cannabis Abuse Screening Test (CAST) for psychiatric disorders diagnosis in young cannabis users. Vol. 25, *Adicciones*. Edita Socidrogalcohol; 2013. p. 87–8.
13. Fernandez-Artamendi S, Fernández-Hermida JR, Muñoz-Fernández J, Secades-Villa R, García-Fernández G. Screening of cannabis-related problems among youth: the CPQ-A-S and CAST questionnaires. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2012 Jan;7(1):13.
14. Cantillano V, Del Villar P, Contreras L, Martínez D, Zuzulich MS, Ramírez C, et al. Psychometric properties of the Spanish version of the Cannabis Use Problems Identification Test among Chilean university students: A validation study. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Jan;170:32–6.
15. Bravo AJ, Pearson MR, Pilatti A, Mezquita L. Negative marijuana-related consequences among college students in five countries: measurement invariance of the Brief Marijuana Consequences Questionnaire. *Addiction*. 2019 Oct;114(10):1854–65.
16. Soto-Brandt G, Huidobro RP, Artigas DH, Rivera-Rei Á, Escobar MJ, Guzmán NS, et al. Evidencia de validez en Chile del alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST). *Adicciones*. 2014 Dec;26(4):291–302.
17. Valladolid GR, Martínez-Raga J, Martínez-Gras I, Alfaro GP, Bértolo J de la C, Barba RJ, et al. Validación de la versión española del Test de Detección de Uso de Alcohol, Tabaco y otras Sustancias (ASSIST). *Psicothema*. 2014;26(2):180–5.
18. Rial A, Harris SK, Knight JR, Araujo M, Gómez P, Braña T, et al. Empirical validation of the crafft abuse screening test in a spanish sample. *Adicciones*. 2019 Jan;31(2):160–9.
19. Pérez Gálvez B, García Fernández L, Pura de Vicente Manzanaro M, Angustias Oliveras Valenzuela M, Lahoz Lafuente M, Bartolomé Pérez Gálvez C. Validación española del Drug Abuse Screening Test (DAST-20 y DAST-10). *Heal Addict*. 2010;10(1):35–50.
20. Araujo M, Golpe S, Braña T, Varela J, Rial Boubeta A. Validación psicométrica del

- POSIT para el cribado del consumo de riesgo de alcohol y otras drogas entre adolescentes. *Adicciones*. 2018 Apr;30(2):130–9.
21. Casajuana Kögel C, Balcells-Olivero MM, López-Pelayo H, Miquel L, Teixidó L, Colom J, et al. The Standard Joint Unit. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Jul;176:109–16.
 22. Casajuana C, López-Pelayo H, Miquel L, Balcells-Olivero MM, Colom J, Gual A. Quantitative Criteria to Screen for Cannabis Use Disorder. *Eur Addict Res*. 2018;
 23. Freeman TP, Lorenzetti V. “Standard THC Units”: a proposal to standardise dose across all cannabis products and methods of administration. *Addiction*. 2019 Oct;
 24. López-Pelayo H, Matrai S, Balcells-Olivero M, Campeny E, Braddick F, Bossong MG, et al. Supporting Future Cannabis Policy – Developing a Standard Joint Unit: A Brief Back-Casting Exercise. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2021 Jul 11];12:606. Available from: www.frontiersin.org
 25. Connor JP, Stjepanovi D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2021;7(16):1–24.
 26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 2013.
 27. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades*, 11a revisión (CIE-11).
 28. Hasin DS. US Epidemiology of Cannabis Use and Associated Problems. 2017;43(1):195–212.
 29. Hasin DS, O’Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug;170(8):834–51.
 30. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental , behavioural and neurodevelopmental disorders. 2019;(February):3–19.
 31. Schlienz NJ, Budney AJ, Lee DC, Vandrey R. Cannabis Withdrawal: A Review of Neurobiological Mechanisms and Sex Differences. *Curr Addict Reports*. 2017;4(2):75–81.
 32. Sideli L, Quigley H, Cascia C La, Murray RM, Sideli L, Quigley H, et al. Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders. *J Dual Diagn*. 2020;16(1):22–42.
 33. Wilson L, Szigeti A, Kearney A, Clarke M. Clinical characteristics of primary psychotic disorders with concurrent substance abuse and substance-induced psychotic disorders: A systematic review. *Schizophr Res*. 2018;197:78–86.
 34. Sorkhou M, Bedder RH, George TP, George TP. The Behavioral Sequelae of Cannabis Use in Healthy People : A Systematic Review. 2021;12(February).
 35. Patel SJ, Khan S, Saipavankumar M, Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia : Causative or Curative ? A Systematic Review Methodology. 2020;12(7).
 36. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(4):403–12.
 37. Farris MS, Shakeel MK, Addington J. Cannabis use in individuals at clinical high - risk for psychosis : a comprehensive review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2020;55(5):527–37.
 38. K. Burns J. Cannabis use and Duration of Untreated Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2012 Sep;18(32):5093–104.
 39. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, Mccutcheon R, Kleinloog D, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents : a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):344–53.
 40. Campeny E, López-Pelayo H, Nutt D, Blithikioti C, Oliveras C, Nuño L, et al. The blind men and the elephant: Systematic review of systematic reviews of cannabis use related health harms. Vol. 33, *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier B.V.; 2020. p. 1–35.

41. Dellazizzo L, Potvin S, Beaudoin M, Luigi M, Yi B. Cannabis use and violence in patients with severe mental illnesses: A meta-analytical investigation. *Psychiatry Res.* 2019;274(February):42–8.
42. Onaemo VN, Fawehinmi TO, Arcy CD. Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys. *J Affect Disord.* 2021;281(October 2020):467–75.
43. Roncero C, Valriberas-Herrero I, Mezzatesta-Gava M, Villegas JL, Aguilar L, Grau-López L. Cannabis use during pregnancy and its relationship with fetal developmental outcomes and psychiatric disorders. A systematic review. Vol. 17, *Reproductive Health.* BioMed Central Ltd.; 2020.
44. Ware M, Marmorstein N, Cipriani A, Dendukuri N, Mayo N. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood A Systematic Review and Meta-analysis. 2021;76(4):426–34.
45. Escelsior A, Belvederi M, Pietro G, Serafini G, Aguglia A, Zampogna D, et al. Cannabinoid use and self-injurious behaviours: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021;278(July 2020):85–98.
46. Vinícius J, Simão L, Santana G, Eduardo C, Oliveira S De, Alexandre J, et al. The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;101(April):78–84.
47. Bartoli F, Crocarno C, Carrà G. Cannabis use disorder and suicide attempts in bipolar disorder: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;103(December 2018):14–20.
48. Walter TJ, Pocuca N, Young JW, Geyer MA, Minassian A, Perry W. The relationship between cannabis use and cognition in people with bipolar disorder: A systematic scoping review. *Psychiatry Res.* 2021;297(April 2020):113695.
49. Xue S, Husain MI, Zhao H, Ravindran A V. Cannabis Use and Prospective Long-Term Association with Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies: Usage du cannabis et association prospective à long terme avec l'anxiété: une revue systématique et une méta-analyse d'études l. Vol. 66, *Canadian Journal of Psychiatry.* SAGE Publications Inc.; 2020.
50. Mammen G, Rueda S, Roerecke M, Bonato S, Lev-Ran S, Rehm J. Association of cannabis with long-term clinical symptoms in anxiety and mood disorders: A systematic review of prospective studies. Vol. 79, *Journal of Clinical Psychiatry.* Physicians Postgraduate Press Inc.; 2018.
51. Botsford SL, Yang S, George TP. Cannabis and Cannabinoids in Mood and Anxiety Disorders: Impact on Illness Onset and Course, and Assessment of Therapeutic Potential. 2020;9–26.
52. Kosiba JD, Maisto SA, Ditre JW. Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety, and depression symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med.* 2019;233(June):181–92.
53. López-Pelayo H, Batalla A, Balcells MM, Colom J, Gual A. Assessment of cannabis use disorders: A systematic review of screening and diagnostic instruments. Vol. 45, *Psychological Medicine.* Cambridge University Press; 2015. p. 1121–33.
54. Casajuana Kögel C, Balcells-Olivero MM, López-Pelayo H, Miquel L, Teixidó L, Colom J, et al. The Standard Joint Unit. *Drug Alcohol Depend.* 2017;176.
55. Campeny E, López-Pelayo H, Gual A, Balcells-Oliveró M. Cannabis and harm. The relevance of patterns of use: A pilot study. *Adicciones.* 2021;((aceptado para publicación)).
56. Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, et al. Prevalence and correlates of DSM-5 cannabis use disorder, 2012-2013: Findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions-III. *Am J Psychiatry.* 2016;173(6):588–99.
57. Romaguera A, Torrens M, Papaseit E, Arellano AL, Farré M. Concurrent Use of Cannabis and Alcohol: Neuropsychiatric Effect Consequences. *CNS Neurol Disord - Drug Targets.*

- 2017 Apr;16(5).
58. Singh AK. Alcohol interaction with cocaine, methamphetamine, opioids, nicotine, cannabis, and γ -hydroxybutyric acid. *Biomedicines*. 2019;7(1).
59. Hines LA, Freeman TP, Gage SH, Zammit S, Hickman M, Cannon M, et al. Association of High-Potency Cannabis Use with Mental Health and Substance Use in Adolescence. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(10):1044–51.
60. Schlienz NJ, Lee DC. Co-use of cannabis, tobacco, and alcohol during adolescence: policy and regulatory implications. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30(3):226–37.
61. Connor JP, Gullo MJ, Chan G, Young RMD, Hall WD, Feeney GFX. Polysubstance use in cannabis users referred for treatment: Drug use profiles, psychiatric comorbidity and cannabis-related beliefs. *Front Psychiatry*. 2013;4(AUG):1–7.
62. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Cannabis use and other illicit drug use: Testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*. 2006;101(4):556–69.
63. Hall WD, Lynskey M. Is cannabis a gateway drug? Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and the use of other illicit drugs. *Drug Alcohol Rev*. 2005 Jan;24(1):39–48.
64. Washington DTNAP, editor. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. 2017.
65. Desai R, Singh S, Patel K, Goyal H, Shah M, Mansuri Z, et al. Stroke in young cannabis users (18–49 years): National trends in hospitalizations and outcomes. *Int J Stroke*. 2020 Jul;15(5):535–9.
66. Patel RS, Manocha P, Patel J, Patel R, Tankersley WE. Cannabis Use Is an Independent Predictor for Acute Myocardial Infarction Related Hospitalization in Younger Population. *J Adolesc Heal*. 2020 Jan;66(1):79–85.
67. Mansour H, Rayan M, Shnoda M, Kamal D. Cannabis and tramadol addiction: Do they imply additive risk for acute myocardial infarction in adults younger than 45 years? *Anatol J Cardiol*. 2020 Nov;24(5):316–25.
68. Abstract 14100: Marijuana (Cannabis) Use is an Independent Predictor of Stress Cardiomyopathy in Younger Men | *Circulation*.
69. Auger N, Paradis G, Low N, Ayoub A, He S, Potter BJ. Cannabis use disorder and the future risk of cardiovascular disease in parous women: a longitudinal cohort study. *BMC Med*. 2020 Dec;18(1):328.
70. Winhusen T, Theobald J, Kaelber DC, Lewis D. Regular cannabis use, with and without tobacco co-use, is associated with respiratory disease. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Nov;204.
71. Braymiller JL, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM, Islam T, Kechter A, Krueger EA, et al. Assessment of Nicotine and Cannabis Vaping and Respiratory Symptoms in Young Adults. *JAMA Netw open*. 2020 Dec;3(12):e2030189.
72. Rosoff DB, Yoo J, Lohoff FW. A genetically-informed study disentangling the relationships between tobacco smoking, cannabis use, alcohol consumption, substance use disorders and respiratory infections, including COVID-19. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. medRxiv; 2021.
73. Stefani A, Aramini B, Baraldi C, Pellesi L, della Casa G, Morandi U, et al. Secondary spontaneous pneumothorax and bullous lung disease in cannabis and tobacco smokers: A case-control study. *PLoS One*. 2020;15(3).
74. Suhre W, O'Reilly-Shah V, Van Cleve W. Cannabis use is associated with a small increase in the risk of postoperative nausea and vomiting: A retrospective machine-learning causal analysis. *BMC Anesthesiol*. 2020 May;20(1).
75. Parikh M, Sookal S, Ahmad A. Cannabis Use in Patients Presenting to a Gastroenterology Clinic: Associations with Symptoms, Endoscopy Findings, and Esophageal Manometry. *Gastrointest Disord*. 2019 Jul;1(3):301–7.
76. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *J Med Toxicol*. 2017 Mar;13(1):71–87.
77. Venkatesan T, Levinthal DJ, Li BUK, Tarbell SE, Adams KA, Issenman RM, et al. Role

- of chronic cannabis use: Cyclic vomiting syndrome vs cannabinoid hyperemesis syndrome. Vol. 31, *Neurogastroenterology and Motility*. Blackwell Publishing Ltd; 2019.
78. Zhu JW, Gonsalves CL, Issenman RM, Kam AJ. Diagnosis and Acute Management of Adolescent Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Systematic Review. Vol. 68, *Journal of Adolescent Health*. Elsevier Inc.; 2021. p. 246–54.
 79. Akturk HK, Taylor DD, Camsari UM, Rewers A, Kinney GL, Shah VN. Association Between Cannabis Use and Risk for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 Diabetes. Vol. 179, *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association; 2019. p. 115–8.
 80. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):63–71.
 81. Wijarnpreecha K, Panjawanatnan P, Ungprasert P. Use of cannabis and risk of advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2018 Nov;11(4):272–7.
 82. Sobotka LA, Mumtaz K, Hinton A, Kelly SG, Conteh LF, Michaels AJ, et al. Cannabis use may reduce healthcare utilization and improve hospital outcomes in patients with cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2021 Jul;23.
 83. Patel RS, Goyal H, Satodiya R, Tankersley WE. Relationship of Cannabis Use Disorder and Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Analysis of 6.8 Million Hospitalizations in the United States. *Subst Use Misuse*. 2020 Jan;55(2):281–90.
 84. Desai R, Patel U, Goyal H, Rimu AH, Zalavadia D, Bansal P, et al. In-hospital outcomes of inflammatory bowel disease in cannabis users: a nationwide propensity-matched analysis in the United States. *Ann Transl Med*. 2019 Jun;7(12):252–252.
 85. Rashid W, Patel V, Ravat V, Madireddy S, Jaladi PR, Tahir M, et al. Problematic Cannabis Use and Risk of Complications in Patients with Chronic Hepatitis C. *Cureus*. 2019 Aug;
 86. Choi CJ, Weiss SH, Nasir UM, Pyrsopoulos NT. Cannabis use history is associated with increased prevalence of ascites among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A nationwide analysis. *World J Hepatol*. 2020 Nov;12(11):993–1003.
 87. Haight SC, King BA, Bombard JM, Coy KC, Ferré CD, Grant AM, et al. Frequency of cannabis use during pregnancy and adverse infant outcomes, by cigarette smoking status – 8 PRAMS states, 2017. *Drug Alcohol Depend*. 2021 Mar;220.
 88. Luke S, Hutcheon J, Kendall T. Cannabis Use in Pregnancy in British Columbia and Selected Birth Outcomes. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2019 Sep;41(9):1311–7.
 89. Corsi DJ, Walsh L, Weiss D, Hsu H, El-Chaar D, Hawken S, et al. Association between Self-reported Prenatal Cannabis Use and Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019 Jul;322(2):145–52.
 90. Corsi DJ. The Potential Association Between Prenatal Cannabis Use and Congenital Anomalies. *J Addict Med*. 2020 Dec;14(6):451–3.
 91. Corsi DJ, Donelle J, Sucha E, Hawken S, Hsu H, El-Chaar D, et al. Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1536–40.
 92. Singh S, Filion KB, Abenhaim HA, Eisenberg MJ. Prevalence and outcomes of prenatal recreational cannabis use in high-income countries: a scoping review. Vol. 127, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 8–16.
 93. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Kunin-Batson A, Nordin JD, Olsen A, Romitti PA. Birth and early developmental screening outcomes associated with cannabis exposure during pregnancy. *J Perinatol*. 2020 Mar;40(3):473–80.
 94. Badowski S, Smith G. Cannabis use during pregnancy and postpartum. Vol. 66, *Canadian Family Physician*. College of Family Physicians of Canada; 2020. p. 98–103.
 95. González-Sala F, Ciudad-Fernández V, Haba-Osca J, Osca-Lluch J. Effects of dual cannabis-tobacco consumption on pregnancy and offspring: A systematic review. *Rev Iberoam Psicol y Salud*. 2020 Jul;11(2):68–81.
 96. Gabrhelik R, Mahic M, Lund IO, Bramness J, Selmer R, Skovlund E, et al. Cannabis use

- during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: A longitudinal cohort study. *Eur Addict Res*. 2020;
97. Chisini LA, Cademartori MG, Francia A, Mederos M, Grazioli G, Conde MCM, et al. Is the use of Cannabis associated with periodontitis? A systematic review and meta-analysis. Vol. 54, *Journal of Periodontal Research*. Blackwell Munksgaard; 2019. p. 311–7.
 98. Pizzol D, Demurtas J, Stubbs B, Soysal P, Mason C, Isik AT, et al. Relationship Between Cannabis Use and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, *American Journal of Men's Health*. SAGE Publications Inc.; 2019.
 99. Rajanahally S, Raheem O, Rogers M, Brisbane W, Ostrowski K, Lendvay T, et al. The relationship between cannabis and male infertility, sexual health, and neoplasm: a systematic review. Vol. 7, *Andrology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 139–47.
 100. Chambers RS, Littlepage S, Rompalo A, Lee A, Slimp A, Melgar L, et al. Predictors of Sexually Transmitted Infection Positivity among Substance-Using Native American Adults. *Sex Transm Dis*. 2020 Apr;47(4):211–6.
 101. Gilmore D, Zorland J, Akin J, Johnson JA, Emshoff JG, Kuperminc GP. Mortality risk in a sample of emergency department patients who use cocaine with alcohol and/or cannabis. *Subst Abus*. 2018 Jul;39(3):266–70.
 102. Cebrián Fernández N. Consumo de cannabis en universitarios: etapas de adquisición. TDX (Tesis Dr en Xarxa) [Internet]. 2013 Mar 12 [cited 2021 Jul 8]; Available from: <https://dugi-doc.udg.edu/handle/10256/7914>
 103. Matalí Costa JL. Motius de consum de cànnabis dels adolescents amb trastorn dual: Relació amb variables clíniques i conseqüències acadèmiques. 2015 [cited 2021 Jul 9]; Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=117323&info=resumen&idioma=SPA>
 104. Lorenzetti V, Hoch E, Hall W. Adolescent cannabis use, cognition, brain health and educational outcomes: A review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jul 9];36:169–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268974/>
 105. Hoch E, Niemann D, Keller R von, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019 2691 [Internet]. 2019 Jan 31 [cited 2021 Jul 9];269(1):87–105. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-019-00984-4>
 106. Townsend L, Flisher A, King G. A systematic review of the relationship between high school dropout and substance use. *Clin Child Fam Psychol Rev* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 Jul 9];10(4):295–317. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636403/>
 107. Horwood L, Fergusson D, Hayatbakhsh M, Najman J, Coffey C, Patton G, et al. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Jul 9];110(3):247–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456872/>
 108. Verweij KJH, Huizink AC, Agrawal A, Martin NG, Lynskey MT. Is the relationship between early-onset cannabis use and educational attainment causal or due to common liability? *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2021 Jul 9];133(2):580–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2456872/>
 109. McCaffrey D, Pacula R, Han B, Ellickson P. Marijuana use and high school dropout: the influence of unobservables. *Health Econ* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jul 9];19(11):1281–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19937639/>
 110. Guardia J, Becoña E, Florez G, Bustos T. Etiopatogenia: factores de vulnerabilidad hacia el alcoholismo. . In: Pascual F, Guardia J, César S, Gómez P, Bobes J, editors. *Alcoholismo Alcoholismo Guías Clínicas SOCIDROGALCOHOL basadas en la EVIDENCIA CIENTÍFICA*. 2013. p. 15–34.
 111. Dellazizzo L, Potvin S, Dou B, Beaudoin M, Luigi M, Giguère C, et al. Association Between the Use of Cannabis and Physical Violence in Youths: A Meta-Analytical Investigation. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jul 9];177(7):619–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456503/>

112. Johnson RM, LaValley M, Schneider KE, Musci RJ, Pettoruto K, Rothman EF. Marijuana use and physical dating violence among adolescents and emerging adults: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Jul 9];174:47–57. Available from: /record/2017-17678-008
113. Temple J, Shorey R, Fite P, Stuart G, Le V. Substance use as a longitudinal predictor of the perpetration of teen dating violence. *J Youth Adolesc* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Jul 9];42(4):596–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23187699/>
114. Li M, Brady J, DiMaggio C, Lusardi A, Tzong K, Li G. Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Jul 9];34(1):65–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976636/>
115. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012 Feb 9 [cited 2021 Jul 9];344(7846). Available from: <https://www.bmj.com/content/344/bmj.e536>
116. O R, R E. The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised. *Addiction* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Jul 9];111(8):1348–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878835/>
117. Hostiuc S, Moldoveanu A, Negoii I, Drima E. The Association of Unfavorable Traffic Events and Cannabis Usage: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Feb 12 [cited 2021 Jul 9];9(FEB):99. Available from: www.frontiersin.org
118. Els C, Jackson TD, Tsuyuki RT, Aidoo H, Wyatt G, Sowah D, et al. Impact of Cannabis Use on Road Traffic Collisions and Safety at Work: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Addict*. 2019 Mar 1;10(1):8–15.
119. Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, Vandrey R, Irwin C, et al. Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Jul 18];236(9):2713–24. Available from: /record/2019-25000-001
120. Pichini S, Garcia-Algar O, Alvarez A, Mercadal M, Mortali C, Gottardi M, et al. Pediatric exposure to drugs of abuse by hair testing: monitoring 15 years of evolution in Spain. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014 Aug 14 [cited 2021 Jul 9];11(8):8267–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25153461/>
121. Cone E, Bigelow G, Herrmann E, Mitchell J, LoDico C, Flegel R, et al. Non-smoker exposure to secondhand cannabis smoke. I. Urine screening and confirmation results. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Jul 9];39(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326203/>
122. Herrmann E, Cone E, Mitchell J, Bigelow G, LoDico C, Flegel R, et al. Non-smoker exposure to secondhand cannabis smoke II: Effect of room ventilation on the physiological, subjective, and behavioral/cognitive effects. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];151:194–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957157/>
123. Röhrich J, Schimmel I, Zörntlein S, Becker J, Drobnik S, Kaufmann T, et al. Concentrations of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and 11-Nor-9-Carboxytetrahydrocannabinol in Blood and Urine After Passive Exposure to Cannabis Smoke in a Coffee Shop. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2021 Jul 9];34(4):196–203. Available from: <https://academic.oup.com/jat/article/34/4/196/785276>
124. Moosmann B, Roth A, Auwärter V. Hair analysis for THCA-A, THC and CBN after passive in vivo exposure to marijuana smoke. *Drug Test Anal* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Jul 9];6(1–2):119–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589391/>
125. Berthet A, De Cesare M, Favrat B, Sporkert F, Augsburger M, Thomas A, et al. A systematic review of passive exposure to cannabis. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2016 Nov 16 [cited 2021 Jul 9];269:97–112. Available from: <https://europepmc.org/article/med/27883985>
126. Wang X, Derakhshandeh R, Liu J, Narayan S, Nabavizadeh P, Le S, et al. One Minute of Marijuana Secondhand Smoke Exposure Substantially Impairs Vascular Endothelial Function. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Jul 9];5(8). Available

- from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27464788/>
127. National Institute on Drug Abuse (NIDA). ¿Cuáles son los efectos de la exposición secundaria al humo de la marihuana? [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/cuales-son-los-efectos-de-la-exposicion-secundaria-al-humo-de-la-marihuana>
 128. Lisano JK, Phillips KT, Smith JD, Barnes MJ, Stewart LK. Patterns and perceptions of cannabis use with physical activity. *bioRxiv* [Internet]. 2018 May 22 [cited 2021 Jul 9];328732. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/328732v1>
 129. YorkWilliams SL, Gust CJ, Mueller R, Bidwell LC, Hutchison KE, Gillman AS, et al. The New Runner's High? Examining Relationships Between Cannabis Use and Exercise Behavior in States With Legalized Cannabis. *Front Public Heal* [Internet]. 2019 Apr 30 [cited 2021 Jul 9];7(APR):99. Available from: www.frontiersin.org
 130. Zeiger J, Silvers W, Fleegler E, Zeiger R. Cannabis use in active athletes: Behaviors related to subjective effects. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31251769/>
 131. Pesta D, Angadi S, Burtcher M, Roberts C. The effects of caffeine, nicotine, ethanol, and tetrahydrocannabinol on exercise performance. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2013 Dec 13 [cited 2021 Jul 9];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330705/>
 132. Kennedy M. Cannabis: Exercise performance and sport. A systematic review. *J Sci Med Sport* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Jul 9];20(9):825–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392338/>
 133. Docter S, Khan M, Gohal S, Ravi B, Bhandari M, Gandhi R, et al. Cannabis Use and Sport: A Systematic Review. *Sports Health* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jul 9];12(2):189–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023171/>
 134. Trinh K, Diep D, Robson H. Marijuana and Its Effects on Athletic Performance: A Systematic Review. *Clin J Sport Med* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jul 9];28(4):350–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28767469/>
 135. Kramer A, Sinclair J, Sharpe L, Sarris J. Chronic cannabis consumption and physical exercise performance in healthy adults: a systematic review. *J cannabis Res* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jul 9];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33526096/>
 136. Miguel Chatkin J, Zabert G, Zabert I, Chatkin G, Andrés Jiménez-Ruiz C, Ignacio de Granda-Orive J, et al. Artículo especial Patología pulmonar asociada al consumo de marihuana Lung Disease Associated With Marijuana Use. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 9];53(9):510–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.0190300-2896/>
 137. Berrendero F, Maldonado R. Involvement of the opioid system in the anxiolytic-like effects induced by Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2002 [cited 2021 Jul 9];163(1):111–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12185408/>
 138. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *Pharm Ther* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Jul 9];42(3):180. Available from: <http://pmc/articles/PMC5312634/>
 139. Ware M, Jensen D, Barrette A, Vernec A, Derman W. Cannabis and the Health and Performance of the Elite Athlete. *Clin J Sport Med* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 9];28(5):480–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153174/>
 140. Martínez-Fernández V, Lloret-Irles D, Segura-Heras JV. Impulsividad y búsqueda de sensaciones como predictores del consumo de drogas en adolescentes: Un estudio longitudinal. *Rev Psicol Clínica con Niños y Adolesc* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 9];5(3). Available from: record/2018-67042-001
 141. VanderVeen J, Hershberger A, Cyders M. UPPS-P model impulsivity and marijuana use behaviors in adolescents: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];168:181–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682358/>
 142. Dalley J, Everitt B, Robbins T. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control.

- Neuron [Internet]. 2011 Feb 24 [cited 2021 Jul 9];69(4):680–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21338879/>
143. Wrege J, Schmidt A, Walter A, Smieskova R, Bendfeldt K, Radue E, et al. Effects of cannabis on impulsivity: a systematic review of neuroimaging findings. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2014 May 10 [cited 2021 Jul 9];20(13):2126–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23829358/>
 144. Roberts G, Garavan H. Evidence of increased activation underlying cognitive control in ecstasy and cannabis users. *Neuroimage* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Jul 9];52(2):429–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20417713/>
 145. Gruber S, Silveri M, Dahlgren M, Yurgelun-Todd D. Why so impulsive? White matter alterations are associated with impulsivity in chronic marijuana smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Jul 9];19(3):231–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21480730/>
 146. Hester R, Nestor L, Garavan H. Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2009 Oct [cited 2021 Jul 9];34(11):2450–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553917/>
 147. Hunault C, Mensinga T, Böcker K, Schipper C, Kruidenier M, Leenders M, 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 (Berl)* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Jul 9];204(1):85–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19099294/>
 148. Ramaekers J, Kauert G, Theunissen E, Toennes S, Moeller M. Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Jul 9];23(3):266–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18719045/>
 149. BollaKI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet J. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* [Internet]. 2002 Nov 12 [cited 2021 Jul 9];59(9):1337–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12427880/>
 150. Moreno M, Estevez A, Zaldivar F, Montes J, Gutiérrez-Ferre V, Esteban L, et al. Impulsivity differences in recreational cannabis users and binge drinkers in a university population. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Jul 9];124(3):355–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425410/>
 151. Weinstein A, Brickner O, Lerman H, Greemland M, Bloch M, Lester H, et al. A study investigating the acute dose-response effects of 13 mg and 17 mg Delta 9-tetrahydrocannabinol on cognitive-motor skills, subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2021 Jul 9];22(4):441–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635724/>
 152. Lee R, Hoppenbrouwers S, Franken I. A Systematic Meta-Review of Impulsivity and Compulsivity in Addictive Behaviors. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 9];29(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927147/>
 153. Lane S, Cherek D, Tcheremissine O, Lieving L, Pietras C. Acute marijuana effects on human risk taking. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Jul 9];30(4):800–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15775958/>
 154. Ramaekers J, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen E, Schneider E, Moeller M. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2006 Oct 7 [cited 2021 Jul 9];31(10):2296–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16572123/>
 155. Griffith-Lendering M, Huijbregts S, Vollebergh W, Swaab H. Motivational and cognitive inhibitory control in recreational cannabis users. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Jul 9];34(7):688–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22439979/>
 156. Vadhan NP, Hart CL, Gorp WG van, Gunderson EW, Haney M, Foltin RW. Acute effects of smoked marijuana on decision making, as assessed by a modified gambling task, in experienced marijuana users*. <http://dx.doi.org/101080/13803390600693615> [Internet].

- 2007 May [cited 2021 Jul 9];29(4):357–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13803390600693615>
157. Silveri MM, Jensen JE, Rosso IM, Sneider JT, Yurgelun-Todd DA. Preliminary evidence for white matter metabolite differences in marijuana dependent young men using 2D J-resolved magnetic resonance spectroscopic imaging at 4 Tesla. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 Mar 31 [cited 2021 Jul 9];191(3):201. Available from: [/pmc/articles/PMC3065822/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/215822/)
158. Churchwell JC, Lopez-Larson M, Yurgelun-Todd DA. Altered Frontal Cortical Volume and Decision Making in Adolescent Cannabis Users. *Front Psychol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jul 9];1(DEC). Available from: [/pmc/articles/PMC3153830/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2153830/)
159. Figueiredo PR, Tolomeo S, Steele JD, Baldacchino A. Neurocognitive consequences of chronic cannabis use: a systematic review and meta-analysis. Vol. 108, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2020. p. 358–69.
160. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An Evidence Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions. *J Addict Med* [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 Jul 9];5(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC3037578/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037578/)
161. Solowij N, Pesa N. Chapter 8: Cannabis and cognition: short-and long-term effects. In: D. C, R. M, DC DS E, editor. *Marijuana and madness*. 2nd ed. 2012. p. 91–102.
162. Martín-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, et al. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Jul 9];40(3):383–98. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/neuroimaging-in-cannabis-use-a-systematic-review-of-the-literature/91472C0CBBAC3A81E7CF199E23F15C60>
163. Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, Van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Grey matter alterations associated with cannabis use: Results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage*. 2012 Feb 15;59(4):3845–51.
164. Lorenzetti V, Lubman DI, Whittle S, Solowij N, Yücel M. Structural MRI Findings in Long-Term Cannabis Users: What Do We Know? <http://dx.doi.org/10.3109/108260842010482443> [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Jul 9];45(11):1787–808. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10826084.2010.482443>
165. Solowij N, Yücel M, Lubman D, Lorenzetti V. Structural brain alterations in cannabis users: association with cognitive deficits and psychiatric symptoms — Monash University. In: Ritsner M, editor. *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes, and Genes* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jul 9]. p. 215–25. Available from: <https://research.monash.edu/en/publications/structural-brain-alterations-in-cannabis-users-association-with-c>
166. Zhornitsky S, Pelletier J, Assaf R, Giroux S, Li C shan R, Potvin S. Acute effects of partial CB1 receptor agonists on cognition – A meta-analysis of human studies. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2021 Jan 10;104:110063.
167. Broyd SJ, Van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition—A Systematic Review. *Biol Psychiatry*. 2016 Apr 1;79(7):557–67.
168. Oomen PP, Van Hell HH, Bossong MG. The acute effects of cannabis on human executive function. *Behav Pharmacol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Jul 9];29(7):605–16. Available from: https://journals.lww.com/behaviouralpharm/Fulltext/2018/10000/The_acute_effects_of_cannabis_on_human_executive.7.aspx
169. Ganzer F, Bröning S, Kraft S, Sack P-M, Thomasius R. Weighing the Evidence: A Systematic Review on Long-Term Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Abstinent Adolescents and Adults. *Neuropsychol Rev* 2016 262 [Internet]. 2016 Apr 28 [cited 2021 Jul 9];26(2):186–222. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11065-016-9316-2>
170. Goldenberg M, IsHak WW, Danovitch I. Quality of life and recreational cannabis use. *Am J Addict* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Jul 9];26(1):8–25. Available from:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajad.12486>
171. Baumann M, Chau K, Kabuth B, Chau N. Association Between Health-Related Quality of Life and Being an Immigrant Among Adolescents, and the Role of Socioeconomic and Health-Related Difficulties. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014 Jan 30 [cited 2021 Jul 9];11(2):1694. Available from: [/pmc/articles/PMC3945562/](#)
 172. Caldeira KM, O'Grady KE, Vincent KB, Arria AM. Marijuana use trajectories during the post-college transition: Health outcomes in young adulthood. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2021 Jul 9];125(3):267. Available from: [/pmc/articles/PMC3390463/](#)
 173. Dey M, Gmel G, Studer J, Mohler-Kuo M. Health-risk behaviors and quality of life among young men. *Qual Life Res* 2013 233 [Internet]. 2013 Sep 24 [cited 2021 Jul 9];23(3):1009–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-013-0524-4>
 174. Dey M, Gmel G, Mohler-Kuo M. Body mass index and health-related quality of life among young Swiss men. *BMC Public Heal* 2013 131 [Internet]. 2013 Oct 30 [cited 2021 Jul 9];13(1):1–9. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-1028>
 175. Lev-Ran S, Imtiaz S, Taylor BJ, Shield KD, Rehm J, Le Foll B. Gender differences in health-related quality of life among cannabis users: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Jun 1;123(1–3):190–200.
 176. Hser Y-I, Mooney LJ, Huang D, Zhu Y, Tomko RL, McClure E, et al. Reductions in Cannabis Use Are Associated with Improvements in Anxiety, Depression, and Sleep Quality, But Not Quality of Life. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Jul 9];81:53. Available from: [/pmc/articles/PMC5607644/](#)
 177. Pencer A, Addington J, Addington D. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence: a 2-year follow-up. *Psychiatry Res*. 2005 Jan 30;133(1):35–43.
 178. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and later life outcomes. *Addiction* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];103(6):969–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2008.02221.x>
 179. Miller WR, Rollnick S. *La Entrevista Motivacional. Ayudar a las personas a cambiar*. Paidós; 2015.
 180. Zehra A, Burns J, Liu CK, Manza P, Wiers CE, Volkow ND, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. Vol. 13, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. Springer New York LLC; 2018. p. 438–52.
 181. Lorenzetti V, Chye Y, Silva P, Solowij N, Roberts CA. Does regular cannabis use affect neuroanatomy? An updated systematic review and meta-analysis of structural neuroimaging studies. Vol. 269, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2019. p. 59–71.
 182. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. Vol. 7, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2021.
 183. Lorenzetti V, Chye Y, Suo C, Walterfang M, Lubman DI, Takagi M, et al. Neuroanatomical alterations in people with high and low cannabis dependence. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020 Jan;54(1):68–75.
 184. Blithikioti C, Miquel L, Batalla A, Rubio B, Maffei G, Herreros I, et al. Cerebellar alterations in cannabis users: A systematic review. *Addict Biol*. 2019 Nov;24(6):1121–37.
 185. Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, Terry GE, Zoghbi SS, Morse C, et al. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB 1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry*. 2012 Jun;17(6):642–9.
 186. Ciccarone D, Ondocsin J, Mars SG. Heroin uncertainties: Exploring users' perceptions of fentanyl-adulterated and -substituted “heroin”. *Int J Drug Policy*. 2017 Aug;46:146–55.
 187. D'Souza DC, Cortes-Briones JA, Ranganathan M, Thurnauer H, Creatura G, Surti T, et al. Rapid Changes in Cannabinoid 1 Receptor Availability in Cannabis-Dependent Male Subjects After Abstinence From Cannabis. *Biol psychiatry Cogn Neurosci neuroimaging*. 2016 Jan;1(1):60–7.
 188. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Alexoff D, Logan J, et al. Decreased

- dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(30).
189. Yanes JA, Riedel MC, Ray KL, Kirkland AE, Bird RT, Boeving ER, et al. Neuroimaging meta-analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing. *J Psychopharmacol*. 2018 Mar;32(3):283–95.
 190. Zhou X, Zimmermann K, Xin F, Zhao W, Derckx RT, Sassmannshausen A, et al. Cue Reactivity in the Ventral Striatum Characterizes Heavy Cannabis Use, Whereas Reactivity in the Dorsal Striatum Mediates Dependent Use. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019 Aug;4(8):751–62.
 191. Lovell ME, Akhurst J, Padgett C, Garry MI, Matthews A. Cognitive outcomes associated with long-term, regular, recreational cannabis use in adults: A meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2020 Aug;28(4):471–94.
 192. Duperrouzel JC, Granja K, Pacheco-Colón I, Gonzalez R. Adverse Effects of Cannabis Use on Neurocognitive Functioning: A Systematic Review of Meta- Analytic Studies. Vol. 16, *Journal of Dual Diagnosis*. Routledge; 2020. p. 43–57.
 193. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington HL, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct;109(40).
 194. Broyd SJ, Van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition - A systematic review. Vol. 79, *Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2016. p. 557–67.
 195. Verdejo-Garcia A, Lorenzetti V, Manning V, Piercy H, Bruno R, Hester R, et al. A Roadmap for Integrating Neuroscience Into Addiction Treatment: A Consensus of the Neuroscience Interest Group of the International Society of Addiction Medicine [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2019 [cited 2020 Jul 14]. p. 877. Available from: www.frontiersin.org
 196. Yücel M, Oldenhof E, Ahmed SH, Belin D, Billieux J, Bowden-Jones H, et al. A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study. Vol. 114, *Addiction*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1095–109.
 197. Balcells Olivero M. Toxicología del cannabis. In: *Adicciones*. 2000. p. 169–74.
 198. Kogel CC, López-Pelayo H, Balcells-Olivero MM, Colom J, Gual A. Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review *Constituyentes psicoactivos del cannabis y sus implicaciones clínicas: una revisión sistemática*. *Adicciones*. 2016;xx(x).
 199. Carlier J, Huestis MA, Zaami S, Pichini S, Busardò FP. Monitoring Perinatal Exposure to Cannabis and Synthetic Cannabinoids. *Ther Drug Monit*. 2020;42(2):194–204.
 200. Karschner EL, Swortwood-Gates MJ, Huestis MA. Identifying and Quantifying Cannabinoids in Biological Matrices in the Medical and Legal Cannabis Era. *Clin Chem*. 2020;66(7):888–914.
 201. Lee D, Huestis MA. Current knowledge on cannabinoids in oral fluid. *Drug Test Anal*. 2014;6(1–2):88–111.
 202. Desrosiers NA, Huestis MA. Oral Fluid Drug Testing: Analytical Approaches, Issues and Interpretation of Results. *J Anal Toxicol*. 2019;43(6):415–43.
 203. Seger C, Salzmann L. After another decade: LC–MS/MS became routine in clinical diagnostics. *Clin Biochem*. 2020;82(January):2–11.

CAPÍTULO 5: Tratamiento farmacológico del trastorno por consumo de cannabis y las condiciones asociadas

5.1. Farmacoterapias para la dependencia y abstinencia de cannabis: revisión de los ensayos clínicos aleatorizados.

Félix Dias Carvalho y João Paulo Capela

Actualmente no hay medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos ni por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis (“Cannabis Use Disorder” en inglés, TUC). Sin embargo, sigue aumentando alarmantemente el número de personas diagnosticadas con TUC. Para quienes buscan tratamiento, los enfoques estándar de tratamiento se basan principalmente en psicoterapia y sesiones motivacionales. Sin embargo, existe la necesidad de desarrollar mejores tratamientos, debido a la elevada demanda de tratamiento, y dado que las tasas de abstinencia siguen siendo modestas y las recaídas frecuentes (1,2). Por ello, existe una clara necesidad de intervenciones terapéuticas farmacológicas que mejoren los resultados del tratamiento. Se han estudiado diversos fármacos en ensayos clínicos para examinar su beneficio en el tratamiento del TUC, para reducir el consumo de cannabis, mejorar los síntomas de abstinencia o abordar otros factores cognitivos.

El objetivo de este capítulo es proporcionar una revisión sistemática de los fármacos que se utilizan en ensayos controlados aleatorizados para tratar a adultos con diagnóstico de TUC.

5.1.1. Resultados

A continuación se detallan los resultados de 27 artículos, que incluyeron 24 revisiones sistemáticas anteriores (1,2). Estos estudios describen 26 ensayos clínicos sobre intervenciones farmacológicas. En el presente capítulo, sólo se van a analizar los ensayos aleatorizados que incluían participantes que buscaban tratamiento. Cabe señalar que otros medicamentos (incluidos la guanfacina y la naltrexona) se estudiaron en ensayos con personas que no buscaban tratamiento, pero, por ello, no se describirán en el presente capítulo.

Los principales hallazgos de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática se describen a continuación, agrupados por clase de fármaco. Es importante mencionar que,

junto con las intervenciones farmacológicas, los participantes en casi todos estos ensayos también recibieron otras intervenciones psicológicas terapéuticas, como la terapia de mejora motivacional. El resumen de cada estudio se puede encontrar en la Tabla 5.1.1, en la que también se evalúa la calidad general de la evidencia para los resultados primarios en cada ensayo clínico de acuerdo con el sistema desarrollado por el Grupo de Trabajo GRADE para calificar la calidad de la evidencia (3). Además, los principales hallazgos resumidos de esta revisión sistemática se pueden encontrar en la Tabla 5.1.2.

Antidepresivos: Atomoxetina, Bupropion, Escitalopram, Fluoxetina, Nefazodona, Venlafaxina y Vilazodona

Se han realizado varios estudios con antidepresivos en la búsqueda de resultados favorables para el tratamiento del TUC. Desafortunadamente, ninguno de estos ensayos encontró evidencias sólidas sobre el uso de esta clase de fármacos en el tratamiento específico de la dependencia o abstinencia del cannabis.

La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de adrenérgicos. Fue desarrollado como un antidepresivo, pero fue reconocido como un tratamiento eficaz para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Un único estudio evaluó este fármaco para el tratamiento del TUC en pacientes que también tenían diagnóstico del TDAH (4). Además de recibir sesiones de entrevista motivacional, los participantes fueron tratados con atomoxetina ($n = 19$) o placebo ($n = 19$) durante 12 semanas. No hubo mejoría en el consumo de marihuana autoinformado ni en los resultados de las pruebas de detección de drogas en orina entre los participantes que recibieron atomoxetina en comparación con los que recibieron placebo (4). El estudio tiene algunas limitaciones, incluida la pequeña muestra y, también, el hecho de que menos del 50% de los participantes completaron el seguimiento a las 12 semanas.

El bupropion es un antidepresivo atípico que inhibe selectivamente la recaptación neuronal de dopamina (DA), noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT). La eficacia del bupropion se examinó en dos ensayos aleatorizados. En un primer estudio, solo 9 de los 22 adultos consumidores crónicos y habituales de marihuana que fueron aleatorizados completaron el estudio (5). Durante los 7 días inmediatamente posteriores al cese del estudio, los sujetos tratados con placebo reportaron más síntomas de abstinencia que los sujetos tratados con bupropion y el deseo autoinformado de consumo (craving) aumentó en el grupo tratado con placebo, pero no en los tratados con bupropion (5). El porcentaje de pacientes que completaron el estudio, fue más elevado en el grupo que recibió

bupropion que en el grupo placebo (50% de finalización para bupropion frente a 33% de finalización para placebo) (5). Este pequeño estudio indica que el bupropion puede ser eficaz para aliviar algunos síntomas de abstinencia, pero, dado el pequeño tamaño de la muestra, los resultados deben interpretarse con precaución. Se realizó otro estudio con una muestra mayor (n=106), y con tres grupos experimentales, en el que se comparó el tratamiento con bupropion, nefazodona o placebo (6). El estudio no encontró efectos significativos de la liberación sostenida de nefazodona o bupropion sobre el consumo de cannabis o los síntomas de abstinencia de cannabis (6). Este estudio se vio obstaculizado por una baja tasa de retención y el pequeño número de participantes en cada brazo de tratamiento, y solo el 62% (n = 66) de los pacientes completaron al menos 6 semanas de tratamiento. En conjunto, hay evidencia limitada que sugiera que se puede usar bupropion o nefazodona para el TUC, aunque el estudio de Penetar y colaboradores apunta a una eficacia potencial del bupropion para controlar los síntomas de abstinencia (5).

El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) eficaz, que inhibe selectivamente la recaptación neuronal de 5-HT. El efecto de agregar escitalopram a la terapia cognitiva en individuos dependientes del cannabis que intentan dejar de consumir cannabis y mantener la abstinencia a largo plazo, se evaluó en un ensayo clínico con 52 adultos (7). El grupo de pacientes consumidores habituales de cannabis se dividió en dos grupos que recibieron placebo o escitalopram 10 mg/día durante un período de estudio de 9 semanas. El ensayo encontró que el escitalopram, junto con la terapia cognitivo-conductual, no mostró ningún beneficio clínico en comparación con el placebo, en alcanzar la abstinencia o en la reducción de los síntomas depresivos y de ansiedad derivados de la abstinencia de cannabis ni en el síndrome de abstinencia (7). Una limitación importante de este estudio es que solo el 50% de los participantes completaron las 9 semanas del estudio.

También se ha evaluado la eficacia de la fluoxetina para el tratamiento del TUC. Un estudio comparó la eficacia en la fase aguda (12 semanas) de fluoxetina versus placebo para el tratamiento de los síntomas depresivos y el consumo de cannabis en adolescentes y adultos jóvenes con depresión mayor y TUC comórbido (8). Setenta adolescentes y adultos jóvenes (edad media 21,1) fueron asignados al azar a los grupos placebo y tratamiento y, además, todos recibieron terapia cognitivo-conductual (TCC) guiada por manual y terapia de mejora de la motivación (MET). Los sujetos de ambos grupos mostraron una mejora significativa en los síntomas depresivos y en el número de criterios

de diagnóstico del DSM para TUC (8). A pesar de que la fluoxetina se toleró bien en esta población de tratamiento, no fue más eficaz que el placebo con respecto a los resultados del estudio.

Otro ensayo estudió si la venlafaxina, un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina, podría ser un tratamiento eficaz para la dependencia del cannabis en pacientes con trastornos depresivos concurrentes (9). De 103 adultos, 51 fueron aleatorizados al grupo de tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada. En este estudio de 12 semanas, el estado de ánimo de los pacientes mejoró tanto en aquellos tratados con placebo como con venlafaxina. A pesar de este resultado, la proporción de pacientes que lograron la abstinencia fue en general baja, pero fue significativamente peor en el grupo tratado con venlafaxina en comparación con placebo (9). Los autores concluyeron que la venlafaxina no fue útil para tratar la depresión en esta población y redujo la ya baja probabilidad de lograr la abstinencia.

La vilazodona es un antidepresivo recientemente aprobado que combina la actividad antidepresiva de un ISRS con una actividad agonista parcial de 5-HT_{1A}. En un ensayo de 8 semanas, 76 adultos dependientes del cannabis fueron aleatorizados para recibir hasta 40 mg/día de vilazodona (n = 41) o placebo (n = 35), combinado con una breve intervención de mejora motivacional y manejo de contingencias para favorecer la retención al estudio (10). El estudio encontró que la vilazodona no ofrecía ninguna ventaja sobre el placebo para reducir el consumo de cannabis. Además, se observaron importantes diferencias de género, siendo las mujeres quienes tuvieron peores resultados en el consumo de cannabis que los hombres (10). Este aspecto debe ser tomado muy en cuenta, ya que las mujeres a menudo están subrepresentadas en los ensayos que buscan las farmacoterapias del TUC.

Estabilizadores del humor: Litio y Divalproex

Dos ensayos clínicos evaluaron la eficacia para el tratamiento del TUC de dos fármacos clasificados como estabilizadores del estado de ánimo. Ninguno de estos fármacos demostró ninguna ventaja sobre el placebo para el tratamiento del TUC.

Por un lado, el divalproex, que también se clasifica como un fármaco antiepiléptico, se utilizó en un estudio de muestra pequeña. 25 personas fueron aleatorizadas al tratamiento o al placebo, por un total de 12 semanas (después de las primeras 6 semanas, los participantes se cruzaron) (11). Este estudio no encontró diferencias entre el tratamiento

con divalproex y el placebo ni en la frecuencia ni en la cantidad de cannabis consumido (11). El estudio se ve obstaculizado por el hecho de que menos del 40% de la muestra completó el período de estudio.

Un segundo estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del litio en el manejo hospitalario de la abstinencia de cannabis. Los adultos ($n = 38$) fueron admitidos durante 8 días en una unidad de ingreso de pacientes hospitalizados y fueron asignados al azar para recibir litio o placebo (12). El litio no afectó significativamente las puntuaciones de la escala de abstinencia de cannabis en comparación con el placebo, y no se encontraron diferencias de grupo significativas en la retención del tratamiento o los eventos adversos entre los grupos (12).

Antipsicóticos: Quetiapina

La quetiapina es un antipsicótico atípico que actúa como antagonista de los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, D₂, H₁ y adrenérgicos. La eficacia de la quetiapina para el tratamiento del TUC se evaluó en una muestra grande, de 130 pacientes ambulatorios (13). La quetiapina se recetó durante un período de cuatro semanas hasta alcanzar el objetivo o la dosis máxima tolerada (300 mg a la hora de acostarse). El estudio duró 12 semanas, y en la semana 13 se redujo gradualmente la medicación a los participantes. Los participantes tratados con quetiapina fueron significativamente más propensos a lograr con el tiempo un uso moderado en comparación con el uso intensivo, que los pacientes del grupo placebo. Sin embargo, la disminución en la cantidad diaria de cannabis consumida a lo largo del tiempo no difirió significativamente entre los grupos de quetiapina y placebo. El tratamiento con quetiapina también se asoció a reducción de los síntomas de abstinencia de cannabis, pero no tuvo ningún efecto sobre el deseo de consumo, el sueño o la retención al tratamiento. También debe tenerse en cuenta que no hubo diferencias en el tiempo hasta el abandono del estudio entre los brazos de tratamiento, así como en la proporción de eventos adversos.

Una limitación de este estudio es que casi la mitad de los participantes del estudio no completaron el ensayo, aunque ésta no es una tasa infrecuente en los ensayos de farmacoterapia TUC.

Ansiolíticos: Buspirona

La buspirona es un fármaco ansiolítico que se dirige al sistema serotoninérgico, en particular, actúa como agonista del receptor 5-HT_{1A}.

Un estudio inicial realizado con 50 participantes, que recibieron bupiriona o placebo durante 12 semanas, además de terapia con entrevista motivacional, evaluó la eficacia de la bupiriona para el tratamiento del TUC (14). Los autores encontraron una tendencia entre los participantes asignados al azar al grupo de tratamiento con bupiriona a lograr el primer resultado negativo en la detección de drogas en orina para cannabinoides antes que en los que recibieron placebo (13).

Teniendo en cuenta estos resultados prometedores, el mismo grupo participó en otro ensayo clínico en una muestra más grande destinado a evaluar la eficacia de la bupiriona. En un estudio realizado con 175 participantes, durante doce semanas, la bupiriona no demostró ninguna ventaja sobre el placebo en cuanto al consumo de cannabis (15). Un hallazgo importante fue que las mujeres asignadas al tratamiento con bupiriona tuvieron peores resultados en el consumo de cannabis, lo que destaca nuevamente la importancia del análisis de género en el tratamiento del TUC (15).

Anticonvulsivos: Gabapentina y Topiramato

La gabapentina actúa bloqueando una subunidad alfa específica del canal de calcio dependiente de voltaje y modulando indirectamente los mecanismos GABAérgicos. Este fármaco antiepiléptico reveló cierto éxito en un ensayo clínico realizado con 50 participantes adultos (16). En este ensayo de 12 semanas, los sujetos recibieron placebo o gabapentina, además de asesoramiento individual orientado a la abstinencia (16). Los resultados demostraron evidencia preliminar de la asociación de la gabapentina con un menor consumo de marihuana y también con una atenuación de los síntomas de abstinencia, incluidos los antojos y las alteraciones del estado de ánimo y el sueño, en comparación con el placebo. Además, el grupo de gabapentina se asoció con una mayor mejora general en los problemas relacionados con la marihuana y en las tareas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo, en comparación con el placebo (16).

El topiramato es un fármaco que tiene múltiples mecanismos de acción farmacológicos, incluido el bloqueo de los canales de sodio y calcio sensibles al voltaje, la potenciación de GABA y el antagonismo de los receptores de glutamato AMPA / kainato. Se diseñó un estudio piloto para probar la eficacia potencial del topiramato junto con la terapia de mejora de la motivación para tratar el TUC en adolescentes (17). Los adolescentes de 15 a 24 años fueron asignados al azar a una de las dos condiciones de tratamiento de 6 semanas, y recibieron topiramato o placebo (17). Solo el 48% de los participantes en el grupo de topiramato completó la prueba de 6 semanas, mientras que el 77% de los jóvenes

en la condición de placebo lo hicieron, lo que indica que el topiramato es mal tolerado en esta población (17). El topiramato reveló su eficacia para reducir la cantidad de cannabis que fumaban los adolescentes, pero no cambió las tasas de abstinencia en comparación con el placebo.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa: Galantamina

La galantamina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Algunos estudios realizados con cocaína y tabaco sugieren que las personas con trastornos por consumo de sustancias pueden beneficiarse de los efectos cognitivos provocados por la galantamina, así como de la reducción en la cantidad de sustancia consumida que le acompaña (18). Solo un ensayo pequeño (34 participantes) evaluó los efectos de la galantamina en adultos con TUC (18). En esta prueba de 10 días, no hubo diferencias en la abstinencia o el deseo de consumo de cannabis entre los grupos experimental y placebo (18). Cabe señalar que, a diferencia de la mayoría de los estudios, en este caso no hubo una terapia motivacional adicional para los participantes. Este estudio, tiene varias limitaciones que deben tenerse en cuenta. Primero, el pequeño tamaño de la muestra limitó el poder estadístico. En segundo lugar, la corta duración del estudio hizo que éste no fuera adecuado para determinar si las personas se abstuvieron de consumir cannabis durante el estudio, debido al tiempo prolongado que el cannabis permanece en el sistema. Y tercero, solo se utilizó una única dosis de galantamina.

Moduladores glutamatérgicos: N-acetilcisteína

El antioxidante N-acetilcisteína (NAC), un profármaco N-acetil del aminoácido cisteína natural, se usa clínicamente como antitusivo y antídoto para la sobredosis de paracetamol. Además, en muchos países como complemento alimenticio económico de venta libre. El interés de la investigación en la NAC ha aumentado, dada la importancia del neurotransmisor glutamato en la adicción, ya que varios ensayos preclínicos han sugerido que la NAC podría reducir el impulso de búsqueda de sustancias (19).

Se realizaron dos ensayos con este fármaco que arrojaron resultados contradictorios. En ambos ensayos, el grupo de N-acetilcisteína recibió una dosis fija de 1200 mg dos veces al día. Un primer ensayo realizado en adolescentes ($n = 116$) de 13 a 21 años, durante 8 semanas, mostró que los participantes tratados con NAC tenían más del doble de probabilidades, en comparación con los participantes del grupo placebo, de presentar

resultados negativos en los tests de cannabinoides en orina durante el tratamiento (19). Sin embargo, este resultado no se repitió en un estudio más amplio realizado en adultos (20). En este ensayo de más de 12 semanas de duración, se inscribieron adultos que buscaban tratamiento (N = 302), en seis centros de atención clínica, y se asignaron al azar al grupo que recibió 1200 mg de NAC (n = 153) o placebo (n = 149) dos veces al día (20). El estudio no halló evidencia estadísticamente significativa de que los grupos NAC y placebo difirieran en la abstinencia de cannabis. Los autores sugirieron que se necesita trabajo adicional para identificar y optimizar nuevos tratamientos para el TUC, para mejorar la adherencia a la medicación en los ensayos de farmacoterapia y para comprender los factores de disparidad en el desarrollo y la salud que pueden influir en los resultados diferenciales del tratamiento con TUC por edad, etnia y raza.

Hormonas: Oxitocina

En un pequeño ensayo clínico realizado en 16 participantes que recibieron terapia de mejora motivacional y oxitocina intranasal o placebo, los investigadores estudiaron si la oxitocina mejoraría la eficacia de la terapia de mejora motivacional para la dependencia del cannabis (21). Los participantes que recibieron oxitocina mostraron una reducción en la cantidad de cannabis que consumían a diario, mientras que en el grupo de placebo no se observaron estas reducciones (21).

Éste fue un estudio piloto y el tamaño de la muestra es pequeña, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución. Además, los efectos de la interacción tiempo x tratamiento del modelo general no fueron significativos. Por lo tanto, son necesarios futuros estudios más potentes para revelar si la oxitocina tiene potencial farmacológico para el tratamiento del TUC.

Inhibidor de amida hidrolasa de ácidos grasos: PF-04457845

Hipotéticamente, parece prometedor tratar el TUC, que potencia la señalización endocannabinoide, mediante la inhibición de la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), la enzima que degrada la anandamida endocannabinoide (22).

Un ensayo aleatorizado de 4 semanas de duración que incluyó hombres adultos con dependencia del cannabis (siguiendo los criterios del DSM-IV), mostró que el tratamiento con el inhibidor de la FAAH PF-04457845 (4 mg una vez al día) redujo los síntomas de abstinencia de cannabis, el consumo de cannabis auto reportado, concentraciones

urinarias de THC-COOH y déficits en la etapa N3 del sueño (22). También se encontró que el fármaco es seguro y bien tolerado.

Este estudio, tiene varias limitaciones a considerar. Primero, el medicamento aún no está aprobado ni autorizado por ninguna autoridad. Además, este estudio se realizó en una muestra pequeña, por un período corto de 4 semanas, y solo se inscribieron hombres. Por último, los participantes fueron ingresados en el hospital durante 5 días (máximo 8 días) para lograr la abstinencia, por lo que se requieren más estudios en un entorno ambulatorio.

Cannabinoides: Cannabidiol, Dronabinol, Nabilona y Nabiximol

El enfoque clínico más estudiado para el tratamiento del TUC es el uso de cannabinoides, ya sea para lograr la abstinencia o para el tratamiento de mantenimiento. Esto se basa en la aplicación de un paradigma de terapia de reemplazo que se usa para otras drogas de abuso, de manera similar a como se utilizan las terapias de reemplazo de nicotina y metadona para el tratamiento del tabaco y la adicción a los opioides, respectivamente. En general, todos los ensayos realizados con fármacos cannabinoides señalan que este enfoque parece prometedor, pero se requieren ensayos clínicos más grandes y a largo plazo antes de que este tratamiento pueda alcanzar el nivel de evidencia necesario para la recomendación terapéutica.

Se han probado cuatro cannabinoides. El cannabidiol, que antagoniza la acción de los agonistas de los receptores CB1 y CB2 y tiene amplias acciones farmacológicas, incluida la inhibición de la hidrólisis y la recaptación de endocannabinoides. También se han estudiado el dronabinol y la nabilona, dos agonistas de los receptores CB1 y CB2. El dronabinol es una forma sintética de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el principal ingrediente activo del cannabis, mientras que la nabilona es un compuesto sintético muy similar al del THC. El nabiximol es un aerosol nasal preparado farmacéuticamente que contiene una proporción 1:1 de THC y cannabidiol.

Un único ensayo pequeño evalúa la eficacia del cannabidiol para tratar el TUC. Este ensayo realizado en adultos se dividió en dos etapas. En la primera etapa, 48 participantes fueron asignados aleatoriamente al grupo placebo (n = 12) o bien a recibir cannabidiol, en una de las tres a tres dosis: 200 mg (n = 12), 400 mg (n = 12) y 800 mg (n = 12) (23). En el análisis intermedio, el cannabidiol fue más eficaz que el placebo para reducir el consumo de cannabis a dosis de 400 mg y 800 mg, pero no a 200 mg, por lo que en una nueva etapa se abandonó la dosis de cannabidiol 200 mg. En la segunda etapa del ensayo,

se asignaron al azar 34 participantes nuevos a los grupos restantes de placebo (n = 11), cannabidiol 400 mg (n = 12) y cannabidiol 800 mg (n = 11) (23). Todos los participantes recibieron una breve intervención psicológica basada en la entrevista motivacional. El cannabidiol fue bien tolerado y no se registraron efectos adversos graves. El estudio reveló que el cannabidiol 400 mg y 800 mg eran más eficaces que el placebo para reducir el consumo de cannabis (23). Una deficiencia de este estudio es que solo duró 4 semanas y se realizó en una pequeña muestra de pacientes. Se necesitan estudios adicionales para investigar hasta qué punto estos hallazgos se traducen en un tratamiento más prolongado en muestras más grandes.

Un ensayo realizado en una muestra amplia (n = 156) evaluó la seguridad y eficacia del dronabinol en el tratamiento del TUC (24). Este estudio unicéntrico, de 12 semanas de duración, incluyó una fase de introducción con placebo de una semana, una fase de prescripción de la medicación de una semana, una fase de mantenimiento de la medicación de 6 semanas (20 mg dos veces al día), una fase de reducción de la dosis de 2 semanas, seguida por una fase final de placebo de 2 semanas (24). La retención fue significativamente mejor con dronabinol (77% retención hasta la semana 8), en comparación con placebo (61% de retención hasta la semana 8). La farmacoterapia de sustitución de agonistas con dronabinol redujo los síntomas de abstinencia, aunque no logró mejorar la abstinencia (24). El dronabinol fue bien aceptado, con buena adherencia y pocos eventos adversos.

El mismo grupo realizó un nuevo ensayo clínico con dronabinol combinado con lofexadina y agonista alfa-2 para el tratamiento del TUC (25). Los autores plantearon la hipótesis de que la adición de lofexidina mejoraría el beneficio terapéutico potencial del dronabinol al mitigar los síntomas de abstinencia y reducir la recaída inducida por el estrés. En este estudio, 122 pacientes fueron aleatorizados en un ensayo de 11 semanas (24). El grupo de tratamiento recibió dronabinol 20 mg tres veces al día y lofexidina 0,6 mg tres veces al día. La medicación se mantuvo hasta el final de la octava semana, y luego se redujo gradualmente durante dos semanas, y los pacientes fueron controlados sin medicación durante la última semana del estudio.

Además de la medicación, todos los participantes recibieron terapia motivacional semanal y para la prevención de recaídas (24). En contraste con la hipótesis de los autores, la administración simultánea de lofexidina y dronabinol no fue más eficaz que el placebo para promover la abstinencia, reducir los síntomas de abstinencia o retener a las personas

en tratamiento. Además, los efectos adversos como sequedad de boca, intoxicación e hipotensión fueron más comunes en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo (24).

Estos dos estudios previos realizados con dronabinol tienen la ventaja de contar con una gran muestra de participantes y una alta tasa de cumplimiento de la medicación. Sin embargo, ninguna de las dos dosis utilizadas (20 mg dos veces al día o 20 mg tres veces al día) demostró ser eficaz para promover la abstinencia.

En un pequeño ensayo clínico piloto con 18 participantes, se probó la nabilona para el tratamiento del TUC (26). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 mg/día de nabilona (n = 10) o placebo (n = 8) durante 10 semanas (26). A pesar de ser bien tolerado, el medicamento no produjo diferencias con respecto al placebo en términos de síntomas de ansiedad o consumo de cannabis. La principal limitación de este ensayo es la muestra muy pequeña que hace que el ensayo tenga poca potencia estadística.

Nabiximol (27 mg/ml de Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), 25 mg/ml de cannabidiol (CBD), Sativex®) es un medicamento que contiene THC, cannabidiol (CBD) y varios terpenoides derivados de las plantas de Cannabis sativa. Se administra como un aerosol bucal, con absorción a través de la mucosa oral, lo que conduce a un perfil farmacocinético más predecible (27). Un ensayo realizado en dos hospitales diferentes, admitió un total de 51 pacientes durante 9 días con un seguimiento a los 28 días (27). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n = 24) o nabiximol (n = 27). El grupo de nabiximol recibió tratamiento durante 6 días con el fármaco (dosis diaria máxima, 86,4 mg de Δ 9-tetrahidrocannabinol y 80 mg de cannabidiol). Los pacientes tratados con nabiximol suprimieron significativamente la irritabilidad, los antojos y la depresión relacionados con la abstinencia (27).

Sin embargo, el tratamiento con nabiximol no fue más eficaz que el placebo para fomentar la reducción a largo plazo en el consumo de cannabis a los 28 días de seguimiento (27). Este estudio tiene varias limitaciones, como el hecho de que el ensayo se realizó en hospitales y no en entornos ambulatorios, donde se realizan la mayoría de los tratamientos. Esto contribuyó también al hecho de que menos del 40% de los participantes completaron la estancia hospitalaria de 9 días.

En otro ensayo clínico ambulatorio, 40 participantes fueron asignados al azar y recibieron nabiximol (la dosis no se definió y se estableció según las necesidades hasta un máximo

de 42 pulverizaciones, equivalente a 113,4 mg de THC / 105 mg de CBD al día) o placebo durante 12 semanas de prueba (28). Junto con la medicación, todos los participantes recibieron la terapia de mejora de la motivación y la terapia cognitivo-conductual. El nabiximol fue bien tolerado y permitió la reducción del consumo de cannabis, pero no hubo cambios significativos en las tasas de abstinencia al final del tratamiento en este ensayo (27). El Nabiximol pudo reducir el deseo de consumo de cannabis y promovió la reducción del consumo de cannabis en este grupo en comparación con el placebo; sin embargo, no se observaron efectos en las puntuaciones de abstinencia de cannabis (28). Las principales limitaciones de este ensayo son el pequeño tamaño de la muestra y las diferencias en la dosis de medicación entre los participantes.

Se llevó a cabo un nuevo ensayo ambulatorio multicéntrico, en 4 servicios de tratamiento de adicciones para pacientes ambulatorios (29). Los participantes recibieron un tratamiento de 12 semanas que incluyó revisiones clínicas semanales y asesoramiento estructurado. 128 participantes fueron asignados al azar y recibieron nabiximol (dosis de medicación flexible, hasta 32 pulverizaciones diarias, equivalentes a 86,4 mg de Δ^9 -tetrahidrocannabinol / 80 mg de cannabidiol) o placebo (29). Los investigadores encontraron, a las 12 semanas, que los que tomaban nabiximol consumían cannabis ilícito en dos tercios de los días en que lo hacían los asignados al grupo placebo. A pesar de la reducción del consumo de cannabis, otros resultados como el deseo, los síntomas de abstinencia o las tasas de abstinencia no difirieron del tratamiento con placebo (29). Los autores también informaron los resultados del consumo de cannabis 12 semanas después de la interrupción del tratamiento en un nuevo artículo, utilizando la misma muestra de estudio (30). En una evaluación a las 24 semanas de la interrupción del tratamiento, los participantes que tomaban nabiximol informaron tasas significativamente más altas de abstinencia y menos consumo de cannabis en comparación con el grupo de placebo (30). Por tanto, parece que los beneficios de combinar nabiximol con intervenciones psicosociales persisten hasta 3 meses después del cese del tratamiento.

Este ensayo clínico tiene varias limitaciones. A pesar de la gran muestra, solo la mitad de los participantes fueron retenidos en tratamiento durante el período de 12 semanas y la abstinencia del cannabis ilícito solo fue lograda por una minoría de pacientes. Además, solo el 43% de los participantes completaron las entrevistas de investigación de 24 semanas. Además, dado que la dependencia es una enfermedad crónica remitente recurrente, se debe considerar un seguimiento a más largo plazo (por ejemplo, 12 meses).

Los autores razonan que no está claro si un programa de dosis flexible de nabiximol es la opción más favorable, pero los hallazgos sugieren que se podría considerar un modelo de tratamiento de "atención escalonada" con nabiximol.

Tabla 5.1.1. Resumen de los principales hallazgos de la revisión sistemática acerca de las intervenciones farmacológicas para el TUC.

Medicación / Estudio	Método	Participantes	Intervenciones	Resultados principales	Grado recomendación
Atomoxetina (4)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	38 adultos (media 29,9 años; 76% hombres); dependencia al cannabis y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (con debut antes de los 12 años) de acuerdo con DSM 5. 16 completaron la intervención (42%).	Los participantes se aleatorizaron en dos grupos: placebo (n=19); atomoxetina (dosis flexible de hasta 100mg/día) (n=19). Ensayo de 12 semanas de duración. Todos los participantes recibieron tratamiento con entrevista motivacional.	La atomoxetina mejoró algunos síntomas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, pero no redujo el uso de marihuana.	D
Bupropiona (5)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	22 adultos (media 31,2 años); consumidores crónicos y de riesgo, dependencia al cannabis de acuerdo a los criterios DSM 5. 9 completaron (5 hombres, 4 mujeres) completaron el estudio hasta el día 14 de abstinencia donde se realizaba la evaluación.	Los participantes se aleatorizaron en dos grupos: placebo (n=12); bupropion oral (n = 10, dosis mantenida de 150mg/día los días 1-3, luego 150mg/12h). Todos los participantes recibieron 3 sesiones de entrevista motivacional.	Los pacientes del grupo control sufrieron más síntomas de abstinencia. Los participantes que recibieron bupropion era más probable que completasen el estudio.	D
Bupropion y Nefazodona (6)	Diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	106 adultos (media 32 años; 76% hombres). Criterio de dependencia de cannabis DSM-IV. 62% (n=66) completaron al menos 6 semanas de tratamiento.	Los participantes se aleatorizaron en 3 grupos: Placebo (n=30); bupropion oral SR group (n=40) 150mg al inicio, y tras 3 días se incrementó a 300mg/día si lo toleraban bien; nefazodone oral (n = 36) empezó en 150mg/día y cada 5 días se incrementaban 150mg la dosis hasta llegar a 600mg/día.	No se hallaron efectos significativos para la nefazodona ni el bupropion en el uso de cannabis ni en los síntomas de abstinencia.	C
Escitalopram (7)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	52 adultos (media 32 años; 75% hombres), dependencia al cannabis de acuerdo con los criterios DSM-IV. 50% (n=26) completaron las 9 semanas de estudio.	Los participantes se aleatorizaron en 2 grupos: Placebo (n=26); escitalopram 10 mg/día (n=26). Recibieron semanalmente durante 9 semanas con tratamiento cognitivo conductual y terapia de mejora motivacional.	El tratamiento con escitalopram no produjo ningún beneficio adicional para lograr la abstinencia o para mejorar los síntomas de abstinencia.	C
Fluoxetina (8)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	70 adolescentes y adultos jóvenes de entre 14-25 años (21,1 media de edad) con depresión mayor comórbida y trastorno por uso de cannabis (DSM-IV).	Los participantes se aleatorizaron en 2 grupos: Placebo (n=36); fluoxetina (10 mg/día incrementando hasta 20 mg/día a las 2 semanas) (n=34). Durante las 12 semanas de estudio, los dos grupos recibieron terapia cognitivo-conductual (basada en manual) y terapia de mejora motivacional.	La fluoxetina no mostró mayor eficacia que el placebo para tratar tanto los síntomas depresivos como los síntomas relacionados con el cannabis.	C

Medicación / Estudio	Método	Participantes	Intervenciones	Resultados principales	Grado recomendación
Venlafaxina (9)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	103 adultos (media 35 años, 74% hombres), dependencia al cannabis de acuerdo con DSM-IV, y depresión mayor o distimia. 62% (n=64) completó las 12 semanas de estudio.	Los participantes se aleatorizaron en 2 grupos: Placebo (n=52); venlafaxina (hasta 375 mg venlafaxina de liberación prolongada con una pauta fija/flexible) (n=51). Todos recibieron semanalmente terapia cognitivo-conductual que se dirigía al uso de cannabis.	En pacientes depresivos y con dependencia al cannabis, la venlafaxina de liberación prolongada no fue efectiva para reducir los síntomas depresivos, y puede llevar a un incremento del uso de cannabis.	C
Vilazodona (10)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	76 adultos (media 22 años, 79% hombres), dependencia a cannabis DSM-IV en el momento del estudio. Menos de la mitad completaron todas las visitas del estudio.	Los participantes se aleatorizaron en 2 grupos: Placebo (n=35); vilazodona (dosis flexible hasta 40mg/día) (n=41). 8 semanas. Se combinó con una terapia de mejora motivacional breve y gestión de contingencias para favorecer la retención al estudio.	Vilazodona no fue más eficaz que el placebo para la reducción del uso de cannabis.	C
Divalproex (11)	Estudio cruzado aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	25 adultos (media 32 años, 92% hombres), dependencia al cannabis DSM-IV. Menos del 40% completaron todo el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=12); divalproex (dosis flexible hasta 2gr/día) (n=13). 6 semanas de estudio más 6 semanas en el estudio cruzado. Se combinó con terapia cognitivo conductual de reducción de recaídas.	Divalproex sódico no mostró beneficio respecto al placebo en el uso o abstinencia de cannabis, deseo de consumo o retención al tratamiento.	D
Litio (12)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	41 adultos (40,5 media edad, 66% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 60% completaron todo el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=22); litio (dosis fija 500mg/12h) (n=19). Medicación para los síntomas de abstinencia u otros síntomas estaba disponible para los 2 grupos.	El litio no demostró eficacia superior al placebo para el manejo de la abstinencia de cannabis.	C
Quetiapina (13)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	130 adultos (32,9 media edad, 79% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 54% completaron el período de estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=64); quetiapina (incremento durante 4 semanas hasta 300mg/día, mantenido hasta la semana 12) (n=66). Ambos grupos recibieron gestión médica como intervención psicosocial.	El tratamiento con quetiapina se asoció a mayor probabilidad de que la frecuencia de consumo abusivo se redujera a uso moderado (pero no a bajo). Además, redujo los síntomas de abstinencia, pero no el deseo de consumo o la retención al estudio.	C

Medicación / Estudio	Método	Participantes	Intervenciones	Resultados principales	Grado recomendación
Buspirona (14)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	50 adultos (media 31,6 edad, 90% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. Menos del 50% completaron el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=23); bupiriona (dosis flexible de hasta 600mg/día) (n=23). 12 semanas. Ambos grupos recibieron entrevista motivacional.	La bupiriona parece tener alguna utilidad para reducir el uso de cannabis en pacientes con dependencia.	C
Buspirona (15)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	175 adultos (media 24 años, 77% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 50% completaron el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=87); bupiriona (flexible hasta 600mg/día) (n=88). 12 semanas. Ambos grupos recibieron terapia de mejora motivacional y manejo de contingencias para mejorar la retención al tratamiento.	La bupiriona no fue más eficaz que el placebo para reducir el uso de cannabis. Las mujeres tuvieron peor resultados en cuanto al uso de cannabis con el tratamiento con bupiriona.	C
Gabapentina (16)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	50 adultos (media 34 años, 88% hombres), dependencia al cannabis DSM-IV. 36% completaron el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=25); gabapentina (dosis fija 1200mg/día) (n=25). 12 semanas. Semanalmente asesoramiento individual orientado a la abstinencia.	Asociación de la gabapentina con menor consumo y atenuación de los síntomas de abstinencia. Mejora en funcionamiento general y funciones ejecutivas vs. placebo.	C
Topiramato (17)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	66 adolescentes 15-24 años (media 20 años, 49% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 59% completaron el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=25); topiramato (incremento de 200mg/día durante 4 semanas, y estabilizado 2 semanas) (n=40). 6 semanas. Recibieron 2 veces/ semana entrevista de mejora motivacional	El topiramato fue eficaz para reducir el uso de cannabis, pero no mejoró las ratios de abstinencia. Fue mal tolerado por los jóvenes dando lugar a abandono del estudio en el grupo experimental.	C
Galantamina (18)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	34 adultos (media 30 años, 73,5% hombres), dependencia cannabis DSM-IV.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=16); galantamina (8mg/día) (n=18). 10 días.	No diferencias entre los grupos en la abstinencia o deseo de consumo.	D
N-acetilcisteína (19)	Estudio aleatorizado, de	116 adolescentes 13-21 años (media 18,9 edad, 84% hombres), dependencia	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=58); N-acetilcisteína (dosis fija 1200mg 2 diarias) (n=58). 8 semanas. Ambos grupos recibieron	Reducción significativa del uso de cannabis en comparación con placebo.	C

Medicación / Estudio	Método	Participantes	Intervenciones	Resultados principales	Grado recomendación
	doble ciego, con grupo control.	cannabis DSM-IV. 60% completó el estudio.	manejo de contingencias y ≤ 10 minutos semanales de asesoramiento para cesar el consumo.		
N-acetilcisteína (20)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	302 adultos (media 30,3, 62,5% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 70% completaron el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=149); N-acetilcisteína (dosis fija 1200mg 2 veces día) (n=153). 12 semanas. Recibieron también manejo de contingencias.	No diferencias entre grupos.	B
Oxitocina (21)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	16 adultos (media 25,5 edad, 62,5% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 94% completó el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos, ambos recibieron tratamiento de mejora motivacional: placebo (n=8); oxitocina 40 IUs (n=8), administrados de forma intranasal 30 minutos antes de la sesión de intervención.	Los pacientes que recibieron oxitocina redujeron la cantidad de cannabis usado/día.	D
PF-04457845 (22)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	70 adultos (media 28 años, 100% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 83% completó el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=24); N- PF-04457845 (dosis fija 4mg/día) (n=46). 4 semanas.	Reducción de los síntomas de abstinencia y uso de cannabis en hombres en el grupo experimental.	C
Cannabidiol (23)	Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2a adaptive Bayesian trial.	82 adultos (media 27 años, 70-75% hombres en el g. experimental), dependencia cannabis DSM 5. 94% completó el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=23); cannabidiol 200mg (n=12); cannabidiol 400mg (n=24); cannabidiol 800mg (n=23). En el análisis intermedio, se eliminó el cannabidiol 200 mg del ensayo. Duró 4 semanas. Todos los participantes recibieron una breve intervención psicológica de entrevista motivacional	400 y 800mg de cannabidiol fueron más eficaces que el placebo en la reducción del uso de cannabis.	C
Dronabinol (24)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	156 adultos (media 38 años, 82% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. El cumplimiento fue de media 92% en ambos brazos de estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=77); dronabinol 20mg 2xdía (n=79). Se incluyó 1 semana de placebo al inicio, entonces fueron aleatorizados a uno de los grupos, y se mantuvo hasta la semana 8, y se retiró durante 2 semanas. Todos recibieron terapia de mejora motivacional y prevención de recaídas.	Dronabinol mejoró la retención al tratamiento y los síntomas de abstinencia, pero no mejoró el mantenimiento de la abstinencia.	C

Medicación / Estudio	Método	Participantes	Intervenciones	Resultados principales	Grado recomendación
Dronabinol + Lofexadina (25)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	122 adultos (media 35 años, 70% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 95% completó el estudio	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=77); dronabinol y lofexadina (20mg+0.6mg 3xdía) (n=79). Se incluyó 1 semana de placebo al inicio, aleatorización a uno de los grupos, y se mantuvo la medicación 6 semanas, se retiró durante 2 semanas, y una semana de placebo. Todos recibieron terapia de mejora motivacional y prevención de recaídas.	Lofexidina y dronabinol no fue más efectiva que el placebo para promover la abstinencia, la reducción de síntomas de abstinencia o la retención en el tratamiento.	C
Nabilona (23)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	18 adultos (media 26 años, 67% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 12 participantes completaron el estudio	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=8); nabilona (dosis fija 2mg/día) (n=10). 10 semanas. Todos recibieron intervención conductual semanalmente.	El tratamiento con nabilona no tuvo efecto en el uso de cannabis o el deseo de consumo.	D
Nabiximol (24)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	51 adultos (media 35 años, 76% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. Menos del 40% llegó al día 9 de estancia hospitalaria.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=24); nabiximol (n=27) (6 días, dosis máxima diaria 86,4 de Δ^9 -tetrahydrocannabinol/80 mg de cannabidiol). Tratamiento hospitalario 9 días (donde recibieron intervención psicosocial estandarizada) y un seguimiento a los 24 días.	Nabiximols atenuaron los síntomas de abstinencia y mejoró la retención al tratamiento, pero no afectó el uso de cannabis posterior.	C
Nabiximol (25)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	40 adultos (media 32 años, 72% hombres), dependencia cannabis DSM-IV. 68% participantes completaron el estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=20); nabiximol (n=20) (bajo demanda hasta un máximo de 42 vaporizaciones= 113,4 mg Δ^9 -tetrahydrocannabinol/105 mg cannabidiol). 12 semanas. Todos recibieron terapia de mejora motivacional y cognitivo-conductual.	Nabiximols redujeron el uso de cannabis y el deseo de consumo, pero no las ratios y síntomas de abstinencia.	C
Nabiximol (26,27)	Estudio aleatorizado, de doble ciego, con grupo control.	128 adultos (media 35 años, 76% hombres), dependencia cannabis IC-10. 47% participantes completaron las 12 semanas de tratamiento y el 43% completaron la entrevista de seguimiento del estudio.	Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos: placebo (n=73); nabiximol (n=64) (bajo demanda hasta un máximo de 32 vaporizaciones= 86.4 mg of Δ^9 -tetrahydrocannabinol/80 mg de cannabidiol), durante 12 semanas (en las que todos recibieron	En las 12 semanas los nabiximol redujeron significativamente el uso de cannabis, pero no el deseo de consumo, los síntomas de	B

Medicación / Estudio	Método	Participantes	Intervenciones	Resultados principales	Grado recomendación
			terapia cognitivo-conductual basada en sesiones individuales). Seguimiento a las 24 semanas.	abstinencia o las ratios de abstinencia. A las 24 semanas de seguimiento, una proporción mayor de pacientes del grupo de nabiximol reportó menor uso de cannabis y abstinencia en los previos 28 días. Así los beneficios se mantuvieron a los 3 meses tras la intervención.	

Abreviaciones: DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th or 5th edition; IC-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision.

Tabla 5.1.2. Resumen de la evidencia acerca de los tratamientos farmacológicos disponibles para el tratamiento del Trastorno por Uso de Cannabis.

Resultados	Grado de recomendación
Actualmente no hay suficiente evidencia para recomendar ningún tratamiento farmacológico para el tratamiento del TUC, incluyendo el deseo de consume, los síntomas de abstinencia o para reducir el uso del consumo.	B
Los antidepresivos no parecen reducir el uso de cannabis o la retención al tratamiento.	C
Los agonistas cannabinoides pueden ser eficaces para la reducción del uso de cannabis, pero no necesariamente el deseo de consumo o los síntomas de abstinencia.	B
La Bupiriona parece no mejorar las ratios de abstinencia, reducir el uso de cannabis ni mejorar la adherencia al tratamiento.	C
La N-acetilcisteína puede mejorar las ratios de abstinencia de cannabis en adolescents, pero no en la población adulta.	C
La Gabapentina puede disminuir tanto el uso de cannabis como los síntomas de abstinencia.	C

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

5.2. Peculiaridades del tratamiento farmacológico en trastornos mentales con consumo comórbido de cannabis.

Francisco Arias Horcajadas y María Báez Santana.

5.2.1. Peculiaridades del tratamiento farmacológico en la psicosis con consumo comórbido de cannabis

Existen muy pocos ensayos clínicos para valorar posibles tratamientos farmacológicos en los distintos trastornos comórbidos. Disponemos de más estudios en psicosis y adictos a cannabis que con otros trastornos mentales, pero, igualmente, poco concluyentes (Ver Tabla 5.2.3). En general, en los ensayos clínicos con antipsicóticos, la presencia de un trastorno por uso de sustancias (TUS) es criterio de exclusión. En los estudios disponibles no se diferencian los distintos tipos de drogas, por lo que es difícil extrapolar a los pacientes adictos al cannabis. En este caso, la evidencia disponible apoya el uso de clozapina para mejorar la clínica psicótica y el consumo de drogas, aunque existen pocos ensayos clínicos. De cualquier forma, diversos autores sugieren que los riesgos asociados a la clozapina como la agranulocitosis, aumento de peso, sedación y posología compleja son inconvenientes para establecerlo como medicación de primera línea en estos pacientes y se recomiendan el uso de antipsicóticos de segunda generación, aunque sin evidencia procedente de ensayos clínicos. Con el uso de aripiprazol, olanzapina, risperidona y quetiapina los datos son discrepantes y no concluyentes para su uso en pacientes con psicosis y TUS y con el resto de antipsicóticos de segunda generación hay muy pocos datos (31).

Centrándose en los pacientes psicóticos con trastorno por uso de cannabis (TUC), hay una destacada escasez de información a pesar de la elevada prevalencia del problema. Los estudios de investigación básica ofrecen un perfil más favorable para el uso de antipsicóticos atípicos dado que estos revierten algunas alteraciones cognitivas o neurofisiológicas inducidas por el tetrahidrocannabinol (THC), a diferencia del haloperidol. Existen descripciones de casos o series de casos que sugieren la eficacia de aripiprazol, quetiapina y otros antipsicóticos de segunda generación, sin embargo, algunos ensayos clínicos de hace años en pacientes con psicosis inducida por cannabis en muestras pequeñas no observaban diferencias entre olanzapina frente a haloperidol o con risperidona frente a haloperidol en la clínica psicótica, aunque no ofrecían datos sobre el consumo (32,33).

Hay algunos ensayos clínicos que comparan risperidona y olanzapina. En el análisis secundario de un ensayo clínico comparando estos dos fármacos en 49 pacientes con un primer episodio psicótico con historia de consumo de cannabis y seguidos durante 16 semanas, observaron la misma eficacia sobre los síntomas psicóticos y el descenso del consumo, con un alto porcentaje de los pacientes que siguió consumiendo al final del estudio (38% en el grupo de risperidona y 48% en el de olanzapina) (34). Estos dos fármacos fueron comparados en 28 pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína y/o cannabis, durante 10 semanas, se observó un descenso en el consumo y en la clínica psicótica y refiriendo un mayor descenso del "craving" con la olanzapina (35). En el ensayo clínico de 6 semanas dirigido a comparar estos dos fármacos en pacientes con esquizofrenia (n=128) de los cuáles 41 tenían TUC comórbido, observaron una mejoría equivalente en el "craving" de cannabis en ambos grupos (36) (Tablas 5.2.4 y 5.2.5).

Por otro lado, otro antipsicótico estudiado ha sido la clozapina. En un ensayo clínico con 31 pacientes con esquizofrenia y TUC durante 12 semanas asignados aleatoriamente a cambiar a clozapina o permanecer con su antipsicótico previo se observó un menor consumo de cannabis con clozapina y sin diferencias en la clínica psicótica entre los grupos (37). Por el contrario, en un ensayo clínico en que se compararon la ziprasidona y la clozapina en 30 pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis durante 12 semanas, no observaron diferencias en el consumo pero sí un peor cumplimiento del tratamiento con clozapina (38).

Un estudio con 123 pacientes con psicosis y TUC observaron menor "craving" con clozapina y olanzapina que con risperidona, sugiriendo diversos mecanismos dopaminérgicos para explicar las diferencias. Estos autores en un estudio con resonancia magnética funcional en 36 pacientes con esquizofrenia y TUC y 19 controles, observaron que la clozapina presentaba un mayor descenso del "craving" y una mayor activación de la ínsula durante el test de Stroop que la risperidona, concluyendo que la clozapina era mejor elección (39). Otro estudio más reciente con resonancia magnética funcional, indican que la clozapina es superior a la risperidona en disminuir el "craving" y en disminuir la reactividad ante estímulos relacionados con el consumo de cannabis (40). Green et al. (41), señalaban que la clozapina era más eficaz para disminuir el consumo de cannabis y alcohol que la risperidona en una muestra de 31 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

En un pequeño estudio retrospectivo de casos-controles en adolescentes con psicosis y TUC, clozapina llevaba a un mayor descenso del consumo de cannabis y gravedad de los síntomas psicóticos comparado con otros antipsicóticos (42).

Temmingh (43) en una revisión de Cochrane comparando risperidona con otros antipsicóticos en psicosis y TUS en general, identificaron 8 ensayos clínicos con un total de 1.073 participantes con trastorno mental grave y TUS comórbido. La risperidona se comparó con clozapina, olanzapina, perfenacina, quetiapina y ziprasidona. La mayoría eran análisis secundarios del subgrupo de pacientes duales procedentes de ensayos clínicos más grandes centrados en psicosis. En la comparación de risperidona frente a clozapina, no había diferencias en la reducción de síntomas positivos (1 ensayo con 36 pacientes, evidencia de muy baja calidad), o en la reducción del consumo de cannabis (1 ensayo clínico con 14 pacientes, con RR de 1, con una evidencia de muy baja calidad). La clozapina se asoció con menores niveles de “craving” para cannabis (1 ensayo clínico con 28 pacientes, evidencia de muy baja calidad). En la comparación entre risperidona y olanzapina no había diferencias en la reducción de síntomas positivos, en la reducción del consumo de cannabis (1 ensayo clínico con 41 pacientes, evidencia de muy baja calidad) o “craving” para cannabis (evidencia de muy baja calidad), parkinsonismo o abandono precoz.

Las posibles diferencias entre clozapina y otros antipsicóticos se han explicado por sus distintos perfiles farmacológicos actuando sobre el sistema dopaminérgico, menor afinidad por receptores D2 y disociación rápida de estos receptores, pero, también se han evidenciado diferencias en su efecto sobre el sistema cannabinoide, describiendo distinto efecto sobre la densidad de receptores CB1 entre clozapina y otros antipsicóticos. Además, apoyaría el uso de clozapina un posible papel protector de las alteraciones cognitivas inducidas por el THC o una peor respuesta de los consumidores a los antipsicóticos habituales. Se ha señalado que los psicóticos con consumo de cannabis tienen peor adherencia al tratamiento, peor respuesta y mayor sensibilidad a los efectos extrapiramidales. La falta de adherencia sugiere la necesidad de ensayos con antipsicóticos de larga duración (41,44).

Por lo tanto, no hay evidencia de que los antipsicóticos puedan influir en el descenso sobre el consumo de cannabis, si acaso hubiera uno, este sería la clozapina, pero tampoco hay datos que indiquen que lo incrementen. Posiblemente la intervención farmacológica para el descenso del consumo de cannabis en estos pacientes requeriría de fármacos distintos a los antipsicóticos para la desintoxicación y para la deshabituación. Se ha

observado que la presencia de clínica abstinencial de cannabis en pacientes con psicosis favorece la recaída en el consumo, por lo que sería importante manejar esta. Para la deshabitación de cannabis tampoco existe evidencia de eficacia de intervenciones farmacológicas, pero pueden ser prometedoras los fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide como agonistas o antagonistas CB1 o el CBD, siempre que no sean perjudiciales para la psicosis. Agonistas como la delta-9 tetrahidrocannabivarina tiene perfil de antipsicótico atípico en experimentos animales, posiblemente por acción sobre los receptores 5-HT1A. Los antagonistas CB1 como el rimonabant, aunque tienen perfil de antipsicótico en experimentación animal, no han demostrado eficacia en ensayos clínicos en la psicosis o en la cognición en esquizofrenia. Sin embargo, el cannabidiol (CBD) se perfila como de posible utilidad en el manejo de la psicosis (31,44–47).

El CBD protege frente al riesgo de psicosis inducido por el THC en los consumidores de cannabis, a mayor proporción de CBD en el cannabis consumido menor riesgo. En estudios experimentales se ha demostrado su perfil de antipsicótico atípico y en un ensayo clínico frente a amisulpride en pacientes con esquizofrenia, ha demostrado su eficacia (47). Se ha sugerido su acción sobre receptores 5-HT1A, pero también sus efectos sobre el sistema cannabinoide aumentando los niveles de Anandamida (AEA), sus efectos antiinflamatorios inhibiendo la activación microglial o, incluso, un agonismo parcial de los receptores D2 (47).

En el uso de un antipsicótico también hay que considerar las posibles interacciones farmacocinéticas de estos con el THC. El THC se metaboliza por el CYP2C9, por lo que puede tener interacciones con olanzapina, y con el CYP3A4, con posibles interacciones con risperidona, quetiapina u olanzapina (46).

Por lo tanto, los distintos autores recomiendan el uso de antipsicóticos de segunda generación para estos pacientes, pero existe escasa evidencia para ello y estos tendrían muy poco efecto sobre el consumo, lo que requeriría de intervenciones complementarias añadidas, dado que la evolución de la psicosis va a estar íntimamente relacionada con la evolución del consumo. La clozapina sería de primera elección en los cuadros resistentes y, para algunos autores, es la que tiene alguna evidencia de efecto para disminuir el consumo y, por tanto, no debería de circunscribirse su uso a esos cuadros resistentes, aunque su manejo es más complejo que el de los otros antipsicóticos. Los antipsicóticos de larga duración son una alternativa interesante pero no existen estudios que lo demuestren. No disponemos por ahora de fármacos dirigidos a disminuir el consumo de cannabis en esta población.

Tabla 5.2.1. Consideraciones en la elección de fármacos en pacientes con psicosis y el trastorno por uso de cannabis.

Peculiaridades	Alternativas
Frecuentes efectos adversos	Antipsicóticos mejor tolerados
Interacciones fármacos con drogas	Fármacos con menos interacciones farmacológicas
Frecuente incumplimiento	Injectables depot, mayor supervisión del tratamiento
Frecuente comorbilidad médica secundaria al consumo de drogas	Elección de fármacos según patología concomitante
Mayor resistencia al tratamiento	Aumento de dosis, combinación de fármacos, uso de clozapina

Tabla 5.2.2. Tratamiento de la psicosis y el trastorno por uso de cannabis

Tratamiento de la dependencia de cannabis	Tratamiento de la psicosis
No evidencia de fármacos efectivos. Posible interés del cannabidiol (no disponible). Recomendación de usar gabapentina y pregabalina en desintoxicación y deshabituación, no evidencia científica. Posible utilidad de N-acetil-cisteína (datos positivos en adictos no psicóticos)	Posibles interacciones farmacológicas con risperidona, quetiapina u olanzapina. Uso de clozapina precoz, si no mejora con uno de los anteriores valorar clozapina. Inconvenientes de control hematológico y síndrome metabólico.

Tabla 5.2.3. Ensayos clínicos para el trastorno por uso de cannabis y psicosis.

Año y autor	Tipo de estudio	Tratamiento/Dosis diaria y pacientes	Duración	Resultado
Schnell et al., 2014 (37)	Ensayo clínico	Ziprasidona: 50 – 425 mg n = 16 Clozapina: 80 – 400 mg; n = 14	48 semanas	Ambos grupos disminuyeron el consumo de cannabis durante el seguimiento, sin diferencias entre grupos ($F=2,75$, $p=0,1$) y sin interacción entre tiempo y tratamiento ($F=2,14$, $p=0,17$).
Machielsen et al., 2012 (38)	Ensayo clínico	Risperidona: 3,46 mg (DS 1,62) n = 54 Olanzapina: 13,78 mg (DS 0,725) n = 60 Clozapina: 350 mg (DS 166,58) n = 27	72 semanas	Mejor eficacia de clozapina y olanzapina comparada con risperidona. Diferencias en la puntuación en la puntuación total de la escala “Obsessive Compulsive Drug Use Scale” entre risperidona y clozapina ($Z=-3,19$, $p=0,001$) y risperidona y olanzapina ($Z=-2,24$, $p=0,025$).
Sevy et al., 2011 (33)	Ensayo clínico	Risperidona: 1 mg – 6mg. n = 21 Olanzapina: 2,5 mg- 20 mg. n= 28	16 semanas	No hay datos de superioridad de olanzapina versus risperidona. 48% de sujetos con olanzapina y 38% del grupo de risperidona consumieron cannabis ($\chi^2=0,38$, $p=0,54$).
Brunette et al., 2011 (36)	Ensayo clínico	Clozapina: 400 – 550 mg n = 15 Versus tratamiento habitual n = 16	12 semanas	Clozapina puede reducir el consumo de cannabis en pacientes con esquizofrenia. Diferencia de 4.5 cigarros/semana, con menor uso en grupo de clozapina ($t = -1,77$; $p=0,086$; tamaño efecto= 0,6).
van Nimwegen et al., 2008 (35)	Ensayo clínico	Olanzapina: 5 – 20 mg; n = 20 Risperidona: 1,25 – 5 mg; n = 21	6 semanas	No hay diferencias en disminución de consumo y descenso de “craving” valorado por distintas escalas.
Akereley & Levin, 2007(34)	Ensayo clínico	Olanzapina: 5 – 20 mg; n = 13 Risperidona: 3 – 9 mg; n = 13	14 semanas	Disminución de “craving” con risperidona, no cambio en “craving” con olanzapina. Descenso de controles de orina positivos en ambos grupos. Menor “craving” con risperidona vs olanzapina ($p=0,04$)

5.2.2. Peculiaridades del tratamiento farmacológico en los trastornos del humor con consumo comórbido de cannabis

Uno de los primeros ensayos realizados comparó fluoxetina frente a placebo para valorar efectos sobre la clínica depresiva y el consumo de cannabis y alcohol en pacientes con dependencia de alcohol y depresión, con 22 pacientes con dependencia leve de cannabis, observando una mejoría del cuadro depresivo y descenso de ambos consumos (48). Estos autores realizaron otro ensayo clínico comparando 20 mg de fluoxetina frente a placebo en un estudio doble ciego con 189 sujetos con depresión y TUC, de los cuales 70 fueron aleatorizados y seguidos durante 12 semanas, con terapia cognitivo conductual e intervención motivacional concomitante. No hubo diferencias entre los grupos en la mejora de la clínica depresiva y del consumo de cannabis (47). Podía ser debido a un efecto placebo destacado que minimizaba el efecto del fármaco activo o deberse el efecto de la psicoterapia concomitante que repercutía en la mejora de ambas variables resultado. Igualmente, es posible que existiera una clínica depresiva secundaria al consumo que mejorara con la reducción de dicho consumo (Tabla 5.2.4).

Otro ensayo clínico comparando venlafaxina, hasta 375 mg diarios, frente a placebo en 103 pacientes con cuadros depresivos y dependencia de cannabis durante 12 semanas obtuvo igualmente una destacada mejoría de la clínica depresiva, pero sin diferencias entre los grupos. La mejoría del estado de ánimo en el grupo placebo estuvo relacionada con el descenso del consumo. El porcentaje de abstinencia de cannabis era superior en el grupo placebo (36,5%) que en el grupo de venlafaxina (11,8%), por lo que el fármaco activo podría tener un papel perjudicial sobre el consumo de cannabis (9).

Tomko et al. (49) en un análisis secundario de un ensayo clínico sobre el uso de N-acetilcisteína (NAC) para el TUC, observaron que no había diferencias en los síntomas depresivos entre el grupo con NAC y el placebo, por lo que no sería útil para el tratamiento de esta comorbilidad.

Weinstein et al. (7) en un ensayo clínico comparando escitalopram 10 mg/día versus placebo para el TUC, en 52 pacientes con diagnóstico de TUC durante 9 semanas, con la mitad de pérdidas durante el seguimiento, concluyeron que el escitalopram no fue superior al placebo en la disminución del consumo de cannabis ni en la disminución de la sintomatología depresiva o de ansiedad.

El denominado síndrome amotivacional descrito en los pacientes con TUC no mejora con antidepresivos y hay que tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial con los cuadros depresivos de estos pacientes.

Por lo tanto, no hay evidencia de la utilidad de fármacos para la comorbilidad entre TUC y depresión. Los datos procedentes de los ensayos mencionados sugieren que la mejora del consumo posiblemente por las intervenciones psicoterapéuticas o por el hecho de participar en un ensayo clínico repercute en la mejora de la clínica depresiva, por lo que el objetivo prioritario serían las intervenciones centradas en el descenso del consumo.

Tampoco existe evidencia respecto a la eficacia de tratamientos farmacológicos en la comorbilidad entre trastorno bipolar y TUC, a pesar de la frecuente comorbilidad. La evolución del trastorno bipolar va a estar muy influida por la persistencia en el consumo, por lo que la abstinencia de cannabis sería un objetivo destacado del tratamiento.

Posiblemente, serían útiles el uso de pregabalina (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01511640>) y gabapentina (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974376>) para la desintoxicación y deshabitación del cannabis en estos pacientes, pero no existe evidencia. Para el manejo del trastorno bipolar se utilizarían los tratamientos estabilizantes habituales, incluyendo litio, valproico o lamotrigina.

Coles et al. (50), en una revisión sistemática sobre tratamientos farmacológicos en el trastorno bipolar con TUS, sólo mencionan 3 estudios que consideran el consumo de cannabis pero en concomitancia con otras drogas, donde se observan efectos favorables del litio y del valproico para el control de estado de ánimo y del consumo pero con importantes limitaciones. El valproico disminuyó el consumo en 7 pacientes bipolares con policonsumo en un estudio abierto. El litio mejoró el consumo respecto al placebo en el único ensayo clínico incluido, con 25 pacientes bipolares y policonsumo, seguidos durante 6 semanas. Por último, en otro estudio abierto, el aripiprazol disminuyó el “craving” de alcohol y cocaína, pero no disminuyó el consumo en una muestra de 19 pacientes bipolares con policonsumo. Por lo tanto, no se pueden obtener recomendaciones al respecto.

En desarrollo, pero sin datos publicados, hay un ensayo clínico aleatorio de gabapentina para la comorbilidad entre trastorno bipolar y TUC por considerar que su papel en disminuir la impulsividad y su modulación de los sistemas gabaérgico y glutamatérgico podría ser de utilidad (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03334721>).

Tabla 5.2.4. Ensayos clínicos en pacientes con trastorno por uso de cannabis y depresión y TDAH

Autor y año	Tipo de estudio	Tratamiento/dosis diaria	Duración	Resultados
Levin et al., 2013 (9)	Ensayo clínico aleatorio doble ciego	Venlafaxina/225-375mg n = 52 Placebo n = 51 Ambos grupos además recibían psicoterapia semanal (Terapia cognitivo conductual o terapia para prevención de recaídas)	12 semanas	Venlafaxina no resultó eficaz para mejorar depresión y para disminuir consumo de cannabis. Porcentaje de pacientes abstinentes: 11,8% en grupo de venlafaxina vs 36,5% en grupo placebo, OR = 4,51, IC 95%: 1,53, 13,3; reducción significativa en consumo de cannabis en grupo placebo ($p < 0,01$) pero no en grupo de venlafaxina ($p = 0,9$).
Cornelius et al., 2010 (8)	Ensayo clínico aleatorizado	Fluoxetina/20mg n = 35 Placebo n = 35 Ambos grupos recibieron terapia cognitivo conductual o entrevista motivacional semanal	12 semanas	Fluoxetina no mejoró más que placebo sintomatología depresiva o disminución de consumo. No diferencias en reducción en número de días de consumo. Descenso de 39,5% en número de criterios de dependencia de cannabis del DSM pero sin diferencias significativas entre grupos.
Cornelius et al., 1999 (47)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Fluoxetina/ 20mg n = 11 Placebo n = 11	12 semanas	Fluoxetina disminuyó el consumo de cannabis y mejoró síntomas depresivos en alcohólicos deprimidos. Había menor número de cigarrillos de cannabis consumidos durante el estudio (61,3 vs 3,3) y menos número de días de consumo (20,4 vs 4,5 días, $p = 0,06$)
McRae-Clark et al., 2010 (4)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Atomoxetina / mg n = 19 Placebo n = 19	12 semanas	Atomoxetina disminuyó síntomas de TDAH, pero no influyó en consumo. Cualquier consumo en últimas 12 semanas 2,17 en grupo atomoxetina y 1,84 en grupo placebo, $p = 0,44$.

Tabla 5.2.5. Metaanálisis y revisiones sistemáticas en psicosis, trastorno bipolar y depresión.

Autor y año	Tipo de estudio	Estudios incluidos	Resultado
Krause et al., 2019 (44)	Revisión sistemática y metaanálisis	Incluye: (33–37)	Superioridad de la clozapina en comparación con "cualquier otro antipsicótico" en términos de consumo medio, y de risperidona en comparación con la olanzapina en términos de "craving".
Temmingh et al., 2018 (42)	Revisión sistemática	Incluye: (33–36)	Para la risperidona versus clozapina, no se encontraron diferencias claras entre estos dos antipsicóticos en la reducción del consumo de cannabis (evidencia de muy baja calidad). La clozapina se asoció con niveles más bajos de deseo por el cannabis (evidencia de muy baja calidad). Para la superioridad de risperidona versus olanzapina, no se encontraron diferencias claras en la reducción del consumo de cannabis (evidencia de muy baja calidad), el deseo por el cannabis (evidencia de muy baja calidad)
Arranz et al., 2018 ⁹ (43)	Revisión sistemática	Incluye: (36–38)	Clozapina superior a risperidona en consumo de cannabis y descenso de "craving" pero no superior a ziprasidona.
Wilson et al., 2016 (45)	Revisión sistemática	Incluye: (33–37,50,51)	Tratamiento antipsicótico es efectivo para disminuir consumo de cannabis. Clozapina puede ser más efectiva que los demás antipsicóticos. Evidencia limitada.
Coles et al., 2019 (49)	Revisión sistemática	Incluye: (52–54)	Mejoría de consumo con valproato, pero en un estudio abierto con 7 pacientes policonsumidores. Litio mejoró consumo comparado con placebo en 25 pacientes con policonsumo. No descenso en consumo de cannabis en un estudio abierto con aripiprazol.
Gorelick et al., 2016 (30)	Revisión Incluye 3 artículos con dependencia a cannabis y episodios depresivos	Incluye: (8,9,47)	En un estudio fluoxetina no redujo consumo de cannabis, pero no empeoró depresión. En otro estudio con consumo de cannabis y alcohol comórbido, la fluoxetina mejoró síntomas depresivos y disminuyó consumo de cannabis y alcohol (ambos a misma dosis 20mg/d). En el estudio con Venlafaxina, aumentó el consumo de cannabis.

5.2.3. Peculiaridades del tratamiento farmacológico en otros trastornos mentales con consumo comórbido de cannabis.

No existen ensayos clínicos en pacientes con trastornos de ansiedad y consumo de cannabis. En una serie de casos de trastorno de pánico, 24 de estos tras el consumo de cannabis, se observó mejoría de la clínica de ansiedad con paroxetina (56).

Existe un ensayo clínico en 46 pacientes con TDAH y TUC, usando atomoxetina a dosis inferiores de 100 mg/día frente a placebo, durante 12 semanas y con uso de intervención motivacional. El fármaco no fue eficaz en disminuir el consumo de cannabis (4).

Tabla 5.2.6. Resumen de la evidencia acerca del tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de trastorno mental y consumo comórbido de cannabis.

Afirmación	Grado de recomendación
Clozapina puede ser superior a otros antipsicóticos atípicos para el descenso del consumo y “craving” por el cannabis.	B
Uso de otros antipsicóticos de segunda generación (olanzapina, risperidona, quetiapina): No eficacia para disminuir el consumo de cannabis.	C
La abstinencia de cannabis es determinante en la evolución de la psicosis.	B
Valorar antipsicóticos inyectables de larga duración (paliperidona, risperidona, aripiprazol) para manejo del cuadro psicótico si incumplimiento con el tratamiento, pero no demostrada eficacia para disminuir el consumo de cannabis.	D
No evidencia de eficacia de los antidepresivos para pacientes con dependencia de cannabis y trastornos depresivos.	B
Realizar diagnóstico diferencial adecuado entre trastornos depresivos y síndromes amotivacionales o síndromes de abstinencia donde los antidepresivos no son eficaces.	D
Uso de antidepresivos más dopaminérgicos: bupropion, sertralina en pacientes con trastornos depresivos y dependencia de cannabis: no evidencia científica de eficacia sobre consumo de cannabis.	D
No evidencia científica de eficacia de tratamientos estabilizantes del ánimo para descenso de consumo en dependencia de cannabis y trastorno bipolar.	D
No superioridad de valproato u otros anticomiciales sobre el litio en el descenso del consumo de cannabis en trastorno bipolar.	D
Recomendación de usar las alternativas habituales para la estabilización del estado de ánimo en pacientes bipolares con dependencia de cannabis.	D
Peor respuesta al tratamiento del trastorno bipolar con el mantenimiento del consumo de cannabis.	D
Uso de antipsicóticos de segunda generación para el manejo de la manía: no demuestran eficacia sobre descenso del consumo de cannabis.	D
Incidir en la abstinencia del cannabis dado que este puede desencadenar episodios maníacos.	D
Uso de gabapentina y pregabalina para el manejo de la abstinencia del cannabis en dependientes de cannabis con otros trastornos mentales.	D
No evidencia científica de eficacia de tratamientos farmacológicos para el trastorno de ansiedad y dependencia de cannabis.	-
Uso de antidepresivos habituales para el trastorno de pánico o trastorno de ansiedad, como paroxetina, escitalopram.	D
La atomoxetina no resulta eficaz en disminuir el consumo de cannabis en pacientes con TDAH.	C
No existe evidencia de eficacia de fármacos para el tratamiento del TDAH en adictos al cannabis	-

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Kondo KK, Morasco BJ, Nugent SM, Ayers CK, O'Neil ME, Freeman M, et al. Pharmacotherapy for the treatment of cannabis use disorder: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2020 Mar 17;172(6):398–412.
2. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Foll B Le, Group CD and A. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Jan 28 [cited 2021 Jul 9];2019(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6360924/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31260924/)
3. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. RADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: The GRADE Working Group [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
4. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, White KG, Brady KT. A Placebo-Controlled Trial of Atomoxetine in Marijuana-Dependent Individuals with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Addict* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];19(6):481–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1521-0391.2010.00076.x>
5. Penetar DM, Looby AR, Ryan ET, Maywalt MA, Lukas SE. Bupropion Reduces Some of the Symptoms of Marijuana Withdrawal in Chronic Marijuana Users: A Pilot Study. *Subst Abuse Res Treat* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jul 9];6(1):63. Available from: [/pmc/articles/PMC3411526/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2211526/)
6. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, Cheng W, Levin FR. A Preliminary Trial: Double-Blind Comparison of Nefazodone, Bupropion-SR and Placebo in the Treatment of Cannabis Dependence. *Am J Addict* [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Jul 9];18(1):53. Available from: [/pmc/articles/PMC2759381/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/182759381/)
7. Weinstein AM, Miller H, Bluvstein I, Rapoport E, Schreiber S, Bar-Hamburger R, et al. Treatment of cannabis dependence using escitalopram in combination with cognitive-behavior therapy: a double-blind placebo-controlled study. <http://dx.doi.org/10.3109/009529902013819362> [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 9];40(1):16–22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00952990.2013.819362>
8. Cornelius JR, Bukstein OG, Douaihy AB, Clark DB, Chung TA, Daley DC, et al. Double-Blind Fluoxetine Trial in Comorbid MDD-CUD Youth and Young Adults. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];112(1–2):39. Available from: [/pmc/articles/PMC2946416/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946416/)
9. Levin FR, Mariani J, Brooks DJ, Pavlicova M, Nunes E V., Agosti V, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine-extended release for co-occurring cannabis dependence and depressive disorders. *Addiction* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];108(6):1084–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.12108>
10. McRae-Clark AL, Baker NL, Gray KM, Killeen T, Hartwell KJ, Simonian SJ. Vilazodone for cannabis dependence: A randomized, controlled pilot trial. *Am J Addict* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Jul 9];25(1):69–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajad.12324>
11. Levin FR, McDowell D, Evans SM, Nunes E, Akerele E, Donovan S, et al. Pharmacotherapy for Marijuana Dependence: A Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study of Divalproex Sodium. *Am J Addict* [Internet]. 2004 Jan 2 [cited 2021 Jul 9];13(1):21–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1080/10550490490265280>
12. Johnston J, Lintzeris N, Allsop D, Suraev A, Booth J, Carson D, et al. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal: a randomized placebo-controlled trial in an inpatient setting. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 9];231(24):4623–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24880749/>
13. Mariani JJ, Pavlicova M, Jean Choi C, Basaraba C, Carpenter KM, Mahony AL, et al. Quetiapine treatment for cannabis use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2021 Jan 1;218:108366.

14. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, Wahlquist AE, Simpson SA, et al. A Placebo-Controlled Trial of Buspirone for the Treatment of Marijuana Dependence. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];105(1–2):132. Available from: /pmc/articles/PMC2789590/
15. McRae-Clark AL, Baker NL, Gray KM, Killeen TK, Wagner AM, Brady KT, et al. Buspirone treatment of cannabis dependence: A randomized, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Nov 1;156:29–37.
16. Mason BJ, Crean R, Goodell V, Light JM, Quello S, Shadan F, et al. A Proof-of-Concept Randomized Controlled Study of Gabapentin: Effects on Cannabis Use, Withdrawal and Executive Function Deficits in Cannabis-Dependent Adults. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Jul 9];37(7):1689. Available from: /pmc/articles/PMC3358737/
17. Miranda R, Treloar H, Blanchard A, Justus A, Monti PM, Chun T, et al. Topiramate and motivational enhancement therapy for cannabis use among youth: a randomized placebo-controlled pilot study. *Addict Biol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Jul 9];22(3):779–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/adb.12350>
18. Sugarman DE, De Aquino JP, Poling J, Sofuoglu M. Feasibility and effects of galantamine on cognition in humans with cannabis use disorder. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];181:86–92. Available from: /record/2019-30469-012
19. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Jul 9];169(8):805. Available from: /pmc/articles/PMC3410961/
20. Gray KM, Sonne SC, McClure EA, Ghitza UE, Matthews AG, McRae-Clark AL, et al. A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Jul 9];177:249. Available from: /pmc/articles/PMC5535813/
21. Sherman BJ, Baker NL, McRae-Clark AL. Effect of oxytocin pretreatment on cannabis outcomes in a brief motivational intervention. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Jul 9];249:318. Available from: /pmc/articles/PMC5361569/
22. D’Souza DC, Cortes-Briones J, Creatura G, Bluez G, Thurnauer H, Deaso E, et al. Efficacy and safety of a fatty acid amide hydrolase inhibitor (PF-04457845) in the treatment of cannabis withdrawal and dependence in men: a double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 2a single-site randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*. 2019 Jan 1;6(1):35–45.
23. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The Lancet Psychiatry*. 2020;0(0).
24. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes E. Dronabinol for the Treatment of Cannabis Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2021 Jul 9];116(1–3):142. Available from: /pmc/articles/PMC3154755/
25. Levin FR, Mariani JJ, Pavlicova M, Brooks D, Glass A, Mahony A, et al. Dronabinol and Lofexidine for Cannabis Use Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Jul 9];159:53. Available from: /pmc/articles/PMC4729291/
26. Hill KP, Palastro MD, Gruber SA, Fitzmaurice GM, Greenfield SF, Lukas SE, et al. Nabilone Pharmacotherapy for Cannabis Dependence: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Am J Addict* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Jul 9];26(8):795. Available from: /pmc/articles/PMC5699926/
27. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. Nabiximols as an Agonist Replacement Therapy During Cannabis Withdrawal: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2021 Jul 9];71(3):281–91. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1812720>
28. Trigo JM, Soliman A, Quilty LC, Fischer B, Rehm J, Selby P, et al. Nabiximols combined

- with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Jul 9];13(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5791962/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2791962/)
29. Lintzeris N, Bhardwaj A, Mills L, Dunlop A, Copeland J, McGregor I, et al. Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Jul 9];179(9):1242–53. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2737918>
 30. Lintzeris N, Mills L, Dunlop A, Copeland J, McGregor I, Bruno R, et al. Cannabis use in patients 3 months after ceasing nabiximols for the treatment of cannabis dependence: Results from a placebo-controlled randomised trial. *Drug Alcohol Depend*. 2020 Oct;215.
 31. A. Gorelick D. Pharmacological Treatment of Cannabis-Related Disorders: A Narrative Review. *Curr Pharm Des*. 2016 Aug;22(42):6409–19.
 32. M Berk SBFN. Risperidone compared to haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: A double blind randomized controlled trial. <http://dx.doi.org/10.1080/13651500050518316> [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Jul 9];4(2):139–42. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13651500050518316>
 33. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999 May;14:177–80.
 34. Sevy S, Robinson DG, Sunday S, Napolitano B, Miller R, McCormack J, et al. Olanzapine vs. Risperidone in Patients with First-Episode Schizophrenia and a Lifetime History of Cannabis Use Disorders: 16-Week Clinical and Substance Use outcomes. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 Aug 15 [cited 2021 Jul 9];188(3):310. Available from: [/pmc/articles/PMC3146636/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2146636/)
 35. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. *Am J Addict*. 2007 Jul;16(4):260–8.
 36. Nimwegen LJ van, Haan L de, Beveren NJ van, Helm M van der, Brink W van den, Linszen D. Effect of Olanzapine and Risperidone on Subjective Well-Being and Craving for Cannabis in Patients with Schizophrenia or Related Disorders: A Double-Blind Randomized Controlled Trial: <http://dx.doi.org/10.1177/070674370805300610> [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];53(6):400–5. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674370805300610?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
 37. Brunette MF, Dawson R, O’Keefe CD, Narasimhan M, Noordsy DL, Wojcik J, et al. A randomized trial of clozapine vs. other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *J Dual Diagn* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 9];7(1–2):50. Available from: [/pmc/articles/PMC4407140/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24407140/)
 38. Schnell T, Koethe D, Krasnianski A, Gairing S, Schnell K, Daumann J, et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: A randomized study. *Am J Addict* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2021 Jul 9];23(3):308–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1521-0391.2014.12126.x>
 39. Machielsen MW, Veltman DJ, Brink W van den, Haan L de. The effect of clozapine and risperidone on attentional bias in patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: An fMRI study: <http://dx.doi.org/10.1177/0269881114527357> [Internet]. 2014 Mar 19 [cited 2021 Jul 9];28(7):633–42. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881114527357?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
 40. Machielsen MWJ, Veltman DJ, van den Brink W, de Haan L. Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study. *Schizophr Res*. 2018 Apr 1;194:32–8.
 41. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet S V., Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res*. 2003 Mar 1;60(1):81–5.

42. Tang SM, Ansarian A, Courtney DB. Clozapine Treatment and Cannabis Use in Adolescents with Psychotic Disorders – A Retrospective Cohort Chart Review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 9];26(1):51. Available from: [/pmc/articles/PMC5349283/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273271/)
43. Temmingh HS, Williams T, Siegfried N, Stein DJ, Group CS. Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Jan 22 [cited 2021 Jul 9];2018(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6491096/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273271/)
44. B A, M G, C G-R, L S. Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Jul 9];28(2):227–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273271/>
45. Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Gutsmedl K, Leucht S. Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Jan 1;29(1):32–45.
46. Wilson RP, Bhattacharyya S. Antipsychotic efficacy in psychosis with co-morbid cannabis misuse: A systematic review: <http://dx.doi.org/10.1177/0269881115612237> [Internet]. 2015 Oct 28 [cited 2021 Jul 9];30(2):99–111. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881115612237?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
47. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jul 9];2(3):e94. Available from: [/pmc/articles/PMC3316151/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273271/)
48. Cornelius JR, Salloum IM, Haskett RF, Ehler JG, Jarrett PJ, Thase ME, et al. Fluoxetine versus placebo for the marijuana use of depressed alcoholics. *Addict Behav*. 1999 Jan 1;24(1):111–4.
49. Tomko RL, Baker NL, Hood CO, Gilmore AK, McClure EA, Squeglia LM, et al. Depressive Symptoms and Cannabis Use in a Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine for Adult Cannabis Use Disorder. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Jul 9];237(2):479. Available from: [/pmc/articles/PMC7024037/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273271/)
50. Coles AS, Sasiadek J, George TP. Pharmacotherapies for co-occurring substance use and bipolar disorders: A systematic review. *Bipolar Disord* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];21(7):595–610. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bdi.12794>
51. Potvin S, Stip E, Lipp O, élie R, Mancini-Marié A, Demers M-F, et al. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X112561> [Internet]. 2006 Jul [cited 2021 Jul 10];22(7):1277–85. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079906X112561>
52. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2021 Jul 10];21(4):217–21. Available from: <http://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740547201002057/fulltext>
53. Salloum IM, Douaihy A, Cornelius JR, Kirisci L, Kelly TM, Hayes J. Divalproex utility in bipolar disorder with co-occurring cocaine dependence: A pilot study. *Addict Behav*. 2007 Feb 1;32(2):410–5.
54. Geller B, Cooper T, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1998 [cited 2021 Jul 10];37(2):171–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9473913/>
55. Brown ES, Davila SD, Nakamura A, Carmody TJ, Rush AJ, Lo A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2014

- [cited 2021 Jul 10];38(7):2113. Available from: /pmc/articles/PMC4107121/
56. Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2021 Jul 9];19(2):97–101. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hup.560>

CAPÍTULO 6. Evidencia de la intervención psicosocial en el proceso de cambio

En la actualidad, la segunda sustancia de referencia en las demandas de tratamiento en adolescentes, y también en adultos, en Europa, es el cannabis (1). Debido a la gran demanda de tratamiento, en los últimos años se ha experimentado un considerable crecimiento de investigaciones destinadas a evaluar la eficacia de tratamientos psicológicos dirigidos a los consumidores de cannabis, tanto para adolescentes como para población adulta (1). Así, la última década ha servido para proporcionar diversos enfoques de tratamiento eficaces para el tratamiento de los problemas por consumo de cannabis, con una considerable solidez metodológica y científica. Aunque son más escasas las investigaciones dirigidas particularmente al tratamiento psicológico de los casos con un diagnóstico de Trastorno por Uso de Cannabis (TUC), también se ha observado un importante crecimiento de la investigación de tratamientos para esta población (2). Esto es de particular importancia, ya que la presencia de TUC implica un mayor nivel de gravedad, y se asocia a una elevada presencia de comorbilidad (3,4).

Por este motivo, en el presente capítulo se lleva a cabo una revisión de las investigaciones realizadas en la última década sobre tratamientos psicológicos para el abordaje de los Trastornos por Uso de Cannabis (TUC) en todo tipo de poblaciones (incluyendo tanto adolescentes como adultos). Para ello, se han llevado a cabo dos revisiones sistemáticas. En primer lugar, se realizó una revisión sistemática de revisiones sistemáticas y metaanálisis de intervenciones y tratamientos psicológicos para los trastornos por uso de cannabis. A partir de los resultados de esta primera revisión, se realizó una segunda revisión sistemática que recogiera las investigaciones más recientes publicadas desde la última revisión sistemática comprehensiva.

Tres manuscritos cumplieron los criterios de inclusión (Ver Tabla 6.1.1) como revisión sistemática y metaanálisis. (7). Por otro lado, once manuscritos cumplieron los criterios de inclusión como estudios experimentales (Ver Tabla 6.1.2).

6.1. Intervenciones eficaces para el tratamiento psicológico de los Trastornos por Uso de Cannabis

Sergio Fernández-Artamendi y Carla López Núñez

Los resultados de las revisiones sistemáticas realizadas nos permiten establecer algunas conclusiones sobre los tratamientos psicológicos eficaces para el Trastorno por Uso de Cannabis.

6.1.1. Revisiones sistemáticas

Gates et al. (2016)

En la primera revisión sistemática y metaanálisis encontrado (6) se revisan un total de 23 estudios, que incluyen 4045 participantes, con unos 28,2 años de media, siendo la mayoría hombres (72,5%). Entre las intervenciones evaluadas se encuentran la Entrevista Motivacional (EM; Motivational Enhancement Therapy), la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC; Cognitive-Behavioral Therapy), la combinación de TCC+EM, el Manejo de Contingencias (MC; Contingency Management), el apoyo social (SS; Social Support), meditación basada en mindfulness (Mindfulness-based meditation) y la orientación psicoeducativa (DEC; Drug Education and Counseling).

Según la revisión de Gates et al. (6) la aplicación de TCC en formato individual y grupal, así como la EM en formato individual, son los enfoques más estudiados para el tratamiento del TUC, demostrando su eficacia frente a grupos control. En total, se encontraron resultados superiores de la intervención psicosocial frente a la ausencia de tratamiento para reducir la frecuencia de uso de cannabis (9 estudios), la cantidad utilizada por ocasión (7 estudios) y la gravedad de la dependencia (7 estudios). Los resultados indican, globalmente, que tras las intervenciones psicológicas revisadas la frecuencia de consumo en el último mes era 5,67 días (diferencia de medias estandarizadas; IC95% 3,08-8,26) inferior para el grupo intervención frente al grupo control; un riesgo relativo de 2,55 (IC95% 1,34 - 4,83) de alcanzar la abstinencia tras la intervención; una diferencia de medias estandarizada de 3,55 (IC95% 2,51 - 4,59) en número de porros por día; una diferencia de medias estándar (DME) de 4,15 (IC95% 1,67 – 6,63) en reducción de síntomas de dependencia y una DME de 3,34 (IC95% 1,26 – 5,42).

Gates et al. (6) subrayan que las intervenciones de alta intensidad (4 sesiones o más), y aquellas que se prolongan durante más de un mes, en particular la combinación de

EM+TCC, resultaron las más efectivas, incluso en comparación con EM y TCC aplicadas de forma independiente. Sus resultados fueron aún mejores en combinación con un complemento de Manejo de Contingencias (MC). La combinación EM+TCC fue además la más comparada con otras intervenciones. Sin embargo, dentro de sus análisis, Gates et al. (6) encuentran 4 estudios que comparan la eficacia de EM con tratamientos alternativos, y solo uno donde sus resultados fueron mejores que el grupo control. En concreto, al compararlo con una intervención de tipo educativo sobre drogas.

Hjorthog et al. (2014)

La revisión sistemática y metaanálisis de Hjorthog et al. (8) revisa todas las intervenciones psicológicas realizadas hasta la fecha dirigidas al tratamiento del TUC en personas con un diagnóstico de un trastorno del espectro de la Esquizofrenia. Todas las intervenciones encontradas incluían Entrevista Motivacional, bien en formato grupal o individual en combinación con TCC, aplicada de forma independiente, y también aplicada de forma independiente dirigida a familiares. Es importante destacar también que en uno de sus estudios se incluye una terapia psicofarmacológica.

Tan solo uno de los cinco estudios revisados que evaluaba el impacto en la frecuencia de consumo de cannabis tuvo un efecto significativo ($DME = -0,83$; $IC95\% -1,51; -0,16$) en dicha variable (20), pero el *pool analysis* no reveló efectos significativos para el conjunto de estudios ($DME = -0,15$; $IC95\% = -0,45 - 0,15$). Los efectos sí parecen ser significativos para el conjunto de estudios que evaluaban el impacto sobre la cantidad de cannabis consumido ($DME = -0,55$; $IC95\% -0,89; -0,21$). Las conclusiones apuntan a que la EM, sola o en combinación con TCC, parece ser mejor que el tratamiento habitual para la reducción de la frecuencia de consumo de cannabis, pero no así la cantidad. No obstante, los tamaños del efecto de la revisión sugieren que los efectos de la EM, sola o en combinación, sobre el consumo de cannabis son leves.

Calomarde-Gómez et al. (2021)

La revisión sistemática y metaanálisis de Calomarde-Gómez et al. (7) evaluó la eficacia de la Entrevista Motivacional para el tratamiento del TUC. En 26 de los 40 estudios revisados, 14 en adultos y 12 en adolescentes, la EM resultó eficaz. Según los resultados obtenidos, la EM ofrece una odd ratio de 3,84 de alcanzar la abstinencia entre los participantes adultos, y de 2,02 entre los adolescentes. Es decir, que los adultos que recibieron EM tenían 4 veces más probabilidades de alcanzar la abstinencia, y el doble entre los jóvenes. Además, los autores informan de una reducción significativa de la

frecuencia de consumo de porros entre los destinatarios de estas intervenciones, consumiendo 0,69 porros menos los adultos que habían recibido EM frente al grupo control, y 3,9 días menos al mes. Por otra parte, los autores refieren también reducciones significativas en los síntomas de TUC. Es importante subrayar no obstante que en 8 ensayos clínicos aleatorizados no se obtuvieron reducciones significativas entre los usuarios de EM, aunque los autores indican que las altas tasas de abandono pueden explicar estos resultados.

6.1.2. Ensayos clínicos aleatorizados

Buckner et al. (2018)

El estudio de Buckner et al. (9) pone a prueba la eficacia del programa ICART (Integrated Cannabis and Anxiety Reduction Treatment). Este programa es un protocolo de 12 sesiones de tratamiento de orientación cognitivo-conductual que integra intervención EM/TCC para el TUC, un enfoque transdiagnóstico de TCC para los trastornos de ansiedad, e intervención FSET (False Safety for Behavior Elimination). La FSET se centra en la reducción de la evitación de amenazas fóbicas a través de la reducción de conductas de falsa seguridad que mantienen la ansiedad. El grupo control recibió un programa EM/TCC9.

Con respecto a la retención, los participantes en el programa ICART tenían más probabilidad de completar 9 sesiones de tratamiento ($\chi^2(1,55) = 6,63, p = 0,10$; Cramer $V = 0,35$), y acudieron a significativamente más sesiones de tratamiento ($F(1, 534) = 5,57, p = 0,22$; $d = 0,65$). No se encontraron diferencias significativas entre grupos en el resultado de las analíticas de orina para el consumo de cannabis durante el tratamiento ($\chi^2 = 1,16; p = 0,282$; Cramer $V = 0,15$), a pesar de una tendencia más positiva para el grupo ICART (11,1% vs 3,6%). Tampoco en los resultados de abstinencia tras 12 semanas ($\chi^2 = 3,56; p = 0,059$; Cramer $V = 0,26$), a pesar del 12% de abstinentes en el grupo ICART frente al 0% del grupo control. Ambos programas redujeron la cantidad de cannabis consumido según autoinforme, así como los problemas por consumo de cannabis, sin diferencias significativas.

Budney et al. (2015)

En este estudio (10), se comparó la eficacia de dos intervenciones (EM/TCC9+MCabs y EM/TCC9inf+MCabs) con un grupo control (Brief+MCasist). Las dos intervenciones centrales evaluadas consistían en una intervención EM/TCC9 con 2 sesiones de EM y 7 de TCC, más un programa de Manejo de Contingencias basado en la abstinencia. En el

caso del EM/TCC9inf+MCabs la intervención se administraba a través de internet con ayuda de un software informático y en la clínica, bajo supervisión del personal y tan solo unos breves encuentros con el terapeuta. La intervención del grupo control (Brief) consistió en dos sesiones individuales de feedback y orientación junto con un programa de MC basado en la asistencia.

Los resultados indican que ambas intervenciones (EM/TCC9 presencial e informatizada) lograron un mayor incremento de la abstinencia, una abstinencia de mayor duración, un mayor número de personas abstinentes, una mayor autoeficacia con respecto al consumo de marihuana y una mayor reducción de los problemas asociados al cannabis ($p < 0,05$) que el grupo control, sin grandes diferencias entre el formato presencial o informatizado. Las tres intervenciones logran una reducción en el número de días de consumo de cannabis hasta el final del tratamiento, presentando la intervención presencial EM/TCC un incremento superior frente a la versión informatizada entre el final del tratamiento y el último seguimiento.

Copeland et al. (2017)

En el estudio de Copeland et al. (11), 287 personas, con una mediana de edad de 26 años, participaron en la versión extendida o breve del programa “*Grasement: Evaluate your use of cannabis*”. En ambos grupos, la intervención incluía estrategias de entrevista motivacional con una recogida de información del participante para ofrecer posteriormente un feedback personalizado sobre su consumo y en relación con el consumo normativo. La diferencia entre ambas condiciones era la extensión del feedback proporcionado.

Los resultados indicaron que los participantes que recibieron el feedback breve redujeron su consumo de cannabis en una mediana de 6 días, frente a los 10 del grupo de feedback extendido. Ambos grupos redujeron también la cantidad de cannabis consumido en el último mes de forma significativa, con una reducción equivalente a una mediana de 17 Unidades Estándar de Cannabis (SCU por sus siglas en inglés, equivalente a un cuarto de gramo de cannabis) en el grupo de feedback breve, frente a los 28 del grupo de feedback extendido. Solo el grupo de feedback breve redujo los síntomas de dependencia, aunque los cambios en el grupo de feedback extendido iban en la misma dirección. Los resultados de los análisis GEE (Generalized Estimation Equation) no encontraron diferencias significativas en frecuencia, cantidad o síntomas de dependencia asociados a la extensión del feedback.

Goorden et al. (2016)

Este estudio (12) evaluó la eficacia de una intervención de Terapia Familiar Multidimensional (TFMD) en comparación con TCC en 109 adolescentes. La TFMD fue aplicada de forma individual y juntamente con los familiares, dos veces a la semana, con una duración aproximada de 1 hora. Los resultados indican que, tras 12 meses, un 6,4% de los participantes del grupo TCC estaban “en recuperación” (viviendo en la comunidad y abstinentes de cannabis y abuso de alcohol, considerado como el consumo de cinco bebidas o más en un día, así como de otras sustancias en los últimos 30 días), frente a un 14,3% del grupo en TFMD. La diferencia sin embargo no era significativa ($\chi^2 = [1, N = 96] = 1,606, p = 0,205$). El riesgo relativo de recuperación por tanto resultó igual a 2.2. Aunque la probabilidad fue dos veces superior para el grupo TFMD, las diferencias no eran significativas, si bien los costes médicos directos eran significativamente superiores para el grupo TFMD ($p < 0,001$). En cuanto a coste-eficacia del programa completo, incluyendo costes indirectos como la delincuencia, los costes totales no eran significativamente superiores en el grupo TDMF que en el TCC ($p > 0,05$).

Lascaux et al. (2016)

En el estudio de Lascaux et al. (13) se evalúa la eficacia de un tratamiento habitual (TAUe) realizado por profesionales de las adicciones adolescentes en Francia, como parte del estudio INCANT. Para ello, se evalúa la eficacia de dicho tratamiento aplicado de manera formalizada. El tratamiento consistía en sesiones semanales durante 6 meses, con supervisión del terapeuta para mejorar la eficiencia y asegurar la adherencia. Aunque no había un manual, los supervisores eran los responsables de la fidelidad del tratamiento aplicado. Dicho tratamiento incluía Entrevista Motivacional (EM), con un enfoque experimental centrado en las primeras experiencias de consumo de drogas adolescente, intervención cognitiva centrada en el Análisis Funcional, y estrategias psicodinámicas focalizadas en mejorar el *insight* del adolescente y la verbalización de las preocupaciones. El grupo control recibió TAU sin formalizar y sin supervisión (TAU), incluyendo estrategias motivacionales, así como intervenciones de carácter familiar entre los terapeutas con una formación sistémica e intervenciones de carácter psicodinámico centradas en la subjetividad del adolescente entre los profesionales de tradición psicoanalítica.

En total, 73 adolescentes demandantes de tratamiento participaron en el estudio. A los 12 meses, la versión formalizada del tratamiento (TAUe) logró una disminución del 55% en

la dependencia del cannabis, frente a un 44% entre los participantes en TAU. El descenso en la frecuencia de consumo de cannabis resultó superior entre los participantes en TAUe frente a TAU, tanto a los 6 meses ($T6 = 4853$ F (1, 58) $p = 0,032$) como a los 12 ($T12 = 6194$ F (1, 59) $p = 0,016$). Por tanto, TAUe resultó más efectiva que la intervención TAU.

Litt et al. (2020)

En el estudio de Litt et al. (14) se evaluaron las diferencias en la eficacia de cuatro intervenciones dirigidas al tratamiento del TUC con 12 semanas de duración: EM/TCC, EM/TCC+MC, IATP (*Individualized Assessment and Treatment Program*) e IATP+MC. El programa IATP se centra en proporcionar a los participantes aquellas habilidades de afrontamiento que realmente necesitan. Para ello, utilizan procedimientos de evaluación mediante muestreo de experiencias, múltiples veces al día, sobre el uso de cannabis y cogniciones asociadas, así como conductas de afrontamiento, situaciones sociales y estados afectivos. El objetivo es poder ofrecer intervención individualizada partir de las mismas. El programa de MC se realizó con el método *fishbowl* o de “pecera”.

Con respecto a la probabilidad de abstinencia, los resultados indicaron que las condiciones IATP ofrecían mejores resultados que las condiciones EM/TCC a la hora de promover la abstinencia. No obstante, los resultados indicaban que el tratamiento más exitoso era el IATP solo, mejor incluso que el IATP-MC. Con respecto al porcentaje de días de abstinencia, IATP arrojó también el mayor número de días de abstinencia, frente a los demás grupos. La adición de MC no mejoró tampoco los resultados de ninguno de los indicadores. Ninguno de los programas produjo resultados significativos en la reducción de los problemas asociados al consumo de cannabis.

Mason et al. (2018a y 2018b)

Los estudios de Mason et al. (15,16) evaluaron la eficacia de una intervención breve centrada en las relaciones con los iguales (PNC o Peer Network Counseling) a través de SMS con jóvenes adultos. La PNC es una intervención breve centrada en la importancia del contexto de relaciones con los iguales como mecanismo principal de cambio conductual, utilizando principios de Entrevista Motivacional pero también un marco relacional a la hora de abordar conductas de riesgo. Durante la intervención se ofrece feedback personalizado al participante en base a la información proporcionada con el fin de fomentar la reflexión sobre su consumo de sustancias. En estos estudios, se realizó la intervención PNC a través de 112 mensajes de texto durante cuatro semanas, y se utilizó

una metodología de Evaluación Ecológica Momentánea (EMA: *Ecological Momentary Assessment*). El tiempo aproximado para completar el programa son unos 20 minutos.

En total, 30 jóvenes fueron aleatorizados entre las dos condiciones (el programa PNC y una lista de espera). Los resultados indicaron que, con respecto al consumo de cannabis en los 30 días previos, no hubo interacción significativa entre la condición y el tiempo ($F(3, 22) = 0,447, p = 0,72, \eta^2 = 0,057$). Este resultado negativo fue replicado tanto para el número de días de abstinencia, el número de gramos consumidos y el número máximo de gramos consumidos en los 30 días previos. Sí se obtuvieron efectos significativos, sin embargo, para el grupo experimental con respecto a los problemas por consumo de cannabis, con un tamaño del efecto grande ($F(3, 22) = 3,258, p = 0,04, \eta^2 = 0,308$). El grupo PNC mostró una reducción significativa del consumo comenzando a partir de la finalización de este. Los autores señalan que los efectos fueron más significativos entre aquellos con una gravedad moderada del TUC. Con respecto a los síntomas de *craving*, el programa PNC resultó efectivo desde los primeros días post-intervención, con síntomas de *craving* 2,6 veces inferiores tras 8 días con respecto a los participantes del grupo control. Sin embargo, posteriormente los efectos comenzaron a disiparse hasta dejar de ser significativos en el día 25. Por último, el grupo PNC proporcionó significativamente más analíticas de resultado negativo frente al grupo control (suma de cuadrados = 0,683, $F(1, 27) = 5,054, p = 0,03, \eta^2 = 0,158$).

En Mason (16), se ofrecen más resultados con una muestra total de 101 participantes, aleatorizados entre la condición experimental (PNC por mensaje de texto) y condición control (lista de espera). Los resultados indicaron una interacción significativa entre la condición y el tiempo, donde el grupo PNC redujo significativamente el número de días que había consumido la mayor cantidad de cannabis ($F(2,53, 220,55) = 4,83, p = 0,005, \eta^2_p = 0,05$). El número de días de consumo abusivo se incrementó para el grupo de tratamiento entre el primer mes y el seguimiento, mientras que el grupo control redujo el consumo durante este periodo. Estas tendencias se invirtieron sin embargo a partir de este punto. El grupo PNC redujo también sus problemas por consumo de cannabis en comparación con el grupo control ($F(1, 90) = 6,81, p = 0,011, \eta^2_p = 0,07$). Los autores señalan además posibles efectos diferenciales en función de la gravedad del TUC, con mejores resultados entre aquellos con perfiles menos graves.

Stanger et al. (2020)

En la investigación de Stanger et al. (17) se evaluaron dos intervenciones (MCabs y MCabs + WMT [Entrenamiento en Memoria de Trabajo]). Además, se desarrolló una estrategia adaptativa de forma que aquellos participantes que no lograban la abstinencia en la semana 4 eran asignados a un programa de Manejo de contingencias en base a la abstinencia incrementado (MCabs Incrementado). La intervención Estándar MCabs incluía la entrega de incentivos por abstinencia. En el otro grupo, los participantes recibían un programa de entrenamiento en memoria de trabajo (*Working Memory Training*) para jóvenes de 25 sesiones realizado en la clínica, al que se sumaba un programa de incentivos por completar las sesiones, así como por mantener o mejorar el rendimiento en las tareas. A partir de la semana 4, se introduce la estrategia adaptativa, de forma que aquellos participantes que estaban abstinentes permanecían el grupo de tratamiento asignado, pero los que no respondían (no estaban abstinentes) eran asignados aleatoriamente a permanecer en su grupo o incrementar la intensidad del programa de Manejo de Contingencias (MC, *Enhanced Contingency Management*).

Los resultados del estudio indican que la incorporación de un módulo de Entrenamiento en Memoria de Trabajo a un programa de Manejo de Contingencias no supone mejoras significativas en el resultado con respecto al consumo de cannabis, aunque sí se asociaron a una breve mejora en el consumo. Además, los resultados indicaron también que la estrategia adaptativa de incrementar la intensidad del programa de MC, utilizada con los participantes que no respondían al tratamiento, tampoco aportaba ningún beneficio. Los autores advierten no obstante que la relativamente alta tasa de abandono, así como otros problemas logísticos y el elevado nivel de problemas asociados al consumo, pueden haber dificultado el hallazgo de efectos significativos.

Stephens et al. (2020)

En el estudio de Stephens et al. (18) se evaluó la eficacia de un programa de tratamiento individualizado “en base a las necesidades” (PRN o *pro re nata*), frente a un grupo control con EM/TCC9. En la intervención PRN los participantes comenzaban con una dosis de tratamiento de intensidad leve (4 sesiones semanales), para elegir después el tratamiento adicional en base a sus propias necesidades. Las primeras sesiones eran de tipo motivacional, para seguir con módulos de TCC, similar en contenido al grupo control. Posteriormente, en el grupo PRN se elegían las siguientes sesiones adicionales,

voluntarias, de forma colaborativa con los participantes, recurriendo a EM o sesiones TCC en base a la disposición para el cambio y los obstáculos percibidos.

Los resultados del Modelo Lineal General (GLM) sobre el porcentaje días de consumo de cannabis, mostraron que no había efectos significativos de la condición ($F(1, 83) = 0,42, p > 0,05$) o de la interacción entre la condición y el tiempo ($F(6, 498) = 1,03, p > 0,05$). No obstante, se obtuvieron reducciones significativas en ambos grupos ($F(6, 498) = 34,76, p < 0,001$). Los tamaños del efecto a los 28 meses mostraron menor uso de cannabis en la condición de intervención fija (control) en los primeros seguimientos. Tampoco hubo diferencias significativas en las cantidades diarias de consumo o los problemas asociados. A los 4 meses había un número significativamente mayor de usuarios abstinentes (37%) en la condición control frente a la PRN ($\chi^2 = 4,96, p < 0,05$); sin diferencias significativas en ningún otro seguimiento.

Sweeney et al. (2018)

En esta investigación (19), 37 jóvenes que acudían a recibir tratamiento fueron aleatorizados entre dos intervenciones informatizadas de entrenamiento en memoria de trabajo, realizadas entre una y cuatro veces por semana. El objetivo inicial eran unas 25 sesiones de entrenamiento, el número de sesiones final dependía de otros factores relacionados con el tratamiento. En el grupo experimental, el entrenamiento era de carácter adaptativo e incluía 12 ejercicios que requerían el mantenimiento y manipulación de secuencias de información verbal o visuoespacial en la memoria de trabajo. En esta versión el entrenamiento era de carácter adaptativo, de forma que la dificultad se incrementaba conforme se completaban con éxito los ejercicios. Además, los participantes recibían feedback sobre su ejecución. En el grupo control, el entrenamiento era de carácter estático, y sin feedback personalizado.

Tanto el grupo experimental como el control redujeron su consumo de cannabis autoinformado de forma significativa frente al consumo previo al estudio, pero sin diferencias significativas entre grupos (β Grupo x Tiempo = 79,42, SE = 49,20, $p = 0,10$). Con respecto a las analíticas de orina, sí se encontró un mayor riesgo de resultados positivos para THC en el grupo control (OR = 1,01, IC = 1,00–1,02, $p = 0,04$), mientras que no se incrementó para los participantes del grupo experimental (OR = 1,00, IC = 0,99–1,02, $p = 0,36$). Se produjo además una reducción de la probabilidad de resultado positivo en la analítica a lo largo de los días en función del grupo, beneficiando de nuevo

al grupo experimental, con una probabilidad menor que el grupo control de presentar una analítica de resultado positivo (i.e., Grupo x Días; OR = 0,99, CI = 0,97–1,00, $p = 0,03$).

Tabla 6.1.1. Revisiones sistemáticas de tratamientos psicológicos para el Trastorno por Uso de Cannabis.

Autores	Muestra	Criterios de inclusión	Número de estudios	Intervenciones
Gates et al. (2016) (6)	N = 4045 participantes (edad = 28,2 años, 72,5% chicos)	Trastorno por uso de Cannabis, consumo diario, solicitud de tratamiento	k = 23	EM, TCC, MC, apoyo social, educación y orientación, y meditación basada en mindfulness
Hjorthoj et al. (2014) (8)	No disponible	Trastorno por uso de Cannabis en personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia	k = 10	EM, TCC
Calomarde-Gómez et al. (2021) (7)	N = 3349	Trastorno por uso de Cannabis, utilización de EM	k = 40	EM

Intervenciones: EM (Entrevista Motivacional); MC (Manejo de Contingencias); TCC (Tratamiento Cognitivo-Conductual)

Tabla 6.1.2. Ensayos clínicos aleatorizados de intervenciones psicológicas para el tratamiento del Trastorno por Uso de Cannabis

Autores	Muestra	Criterios de inclusión*	Intervenciones evaluadas	Evaluaciones	Indicador de resultado
Buckner et al. (2018) (9)	N = 55; 56,4% chicos, edad = 23,2 años.	TAns, 18-65 años, en busca de tratamiento.	(ICART): TCC12 (con FSET) y TCC transdiagnóstico para ansiedad + EM/TCC para TUC	6 y 9 semanas post-entrada	TLFB y MPS, Análisis de orina
Budney et al. (2015) (10)	N = 75; 56% chicos; edad = 34,85 años.	≥ 18 años, uso > 50 días de los últimos 90.	EM/TCC9+MCabs, EM/TCC9inf+MCabs, BRIEF	Fin de programa, +3, +9	GAIN-90-I, TLFB, MPS, MSES
Copeland et al. (2017) (11)	N = 287, 62% chicos; mediana edad = 26 años.	1+ síntomas DSM-IV, >18 años y uso cannabis último mes.	Grassement website + EM (centrado en feedback), Grassement version breve	1 mes	TFLB, SDS, SCU
Goorden et al. (2016) (12)	N = 109, 77,1% chicos, edad = 16,85 años.	13-18 años, consumo al menos 26 días de los últimos 90.	TFMD, TCC	3, 6, 9, 12 meses	En recuperación**
Lascaux et al. (2016) (13)	N = 73, 85% chicos, edad entre 13 y 18 años.	13-18 años, demanda tratamiento.	THE (enfoque integrado: EM, Terapia Cognitiva con Análisis Funcional, psicodinámico) y TH	3, 6, 9, 12 meses	TLFB, Entrevista ADI

Autores	Muestra	Criterios de inclusión*	Intervenciones evaluadas	Evaluaciones	Indicador de resultado
Litt et al. (2020) (14)	N = 198, 58% chicos, edad = 35,6 (12,0) años.	(TUC: Dependencia), >18 años.	EM/TCC8+MC, IATP+MC, EM/TCC8, IATP	2, 5, 8, 11 y 14 meses	TLFB (g/día): probabilidad de abstinencia, PDA, LDA, MPS
Mason et al. (2018a) (15)	N = 30, 50% chicos, edad = 20,8 años.	18-25 años, en busca de tratamiento.	Intervención breve centrada en relaciones con iguales (PNC) vía SMS: EM + marcos relacionales.	1, 2, 3 meses online	MPI y EMA (sms): TLFB, uso cannabis y <i>craving</i>
Mason et al. (2018b) (16)	N = 96, 57,3% chicos, edad = 20,33 años.	18-25 años, en busca de tratamiento.	Intervención breve centrada en relaciones con iguales (PNC) vía SMS: MI + marcos relacionales.	1, 2, 3 meses online	MPI, TLFB (uso cannabis y <i>craving</i>)
Stanger et al. (2020) (17)	N = 59, 71% chicos, edad = 16,4 (1,8) años.	12-26 años, uso últimos 30 días.	Estándar MC, Estándar MC + EMT, Estándar MCenh, Estándar MCenh + EMT.	Fin de programa	MINI DSM-5, TLFB, Análisis de orina
Stephens et al. (2020) (18)	N = 87, 75% chicos, edad = 35,6 (8,7) años.	TUC (dependencia), <18 años, uso >50 días de los últimos 90.	PRN (<i>pro re nata</i>): EM/TCC con sesiones elegibles por el usuario, EM/TCC9 estándar.	6, 12, 18, 24, 30, 34 meses	TLFB, MPS, Análisis de orina

Autores	Muestra	Criterios de inclusión*	Intervenciones evaluadas	Evaluaciones	Indicador de resultado
Sweeney et al. (2018) (19)	N = 37, 83,8% chicos, edad = 16,2 (1,6) años	TUS con cannabis como sustancia primaria, 14-21 años.	Programa informatizado adaptativo de EMT, EMT estándar.	Fin de programa	TFLB, GAIN-I, Análisis de orina

*Además de TUC;

**En recuperación: vivir en la comunidad y estar abstinente de cannabis, abuso de alcohol y consumo de otras drogas en los últimos 30 días

g = grupal; i = individualizado

Intervenciones: BRIEF (Brief Counselinf for Marijuana Dependence); EM (Entrevista Motivacional); EMT (Entrenamiento en Memoria de Trabajo); FSBE (False Safety for Behavior Elimination); IATP (Individual Assessment Treatment Program); ICART (integrated cannabis and anxiety reduction treatment); MC (Manejo de Contingencias. Abs: En base a la abstinencia. Enh: De intensidad incrementada); PNC: Peer Network Counseling; TCC (Terapia Cognitivo-Conductual, donde el número indica la cantidad de sesiones), TH (Tratamiento Habitual).

Indicadores e instrumentos: EMA (*Ecological Momentary Assessment*); GAIN-I (Global Appraisal of Individual Needs – Individual); PDA (*Percentage of Days Abstinent*: Porcentaje de Días Abstinente), TLFB (Timeline Follow Back), LDA (*Longest duration of abstinence*: Periodo de abstinencia de mayor duración); MPI (Marijuana Problems Inventory); MPS (Marijuana Problems Scale); MSES (Marijuana Self-Efficacy Scale); SCU (Standard Cannabis Units: Unidades Estándar de Cannabis); SDS (Severity of Dependence Scale); SMS (Short Message Service; Mensajes de texto); TAns (Trastorno de Ansiedad); TUS (Trastorno por Uso de Sustancias).

6.2. Resumen de la evidencia

Sergio Fernández-Artamendi y Carla López Núñez

A partir de las revisiones sistemáticas realizadas, podemos establecer algunas conclusiones sobre los principales enfoques de tratamiento psicológico más eficaces para el abordaje de los Trastornos por Uso de Cannabis. Entre ellos, encontramos las estrategias de tratamiento más habituales como la Entrevista Motivacional, la Terapia Cognitivo-Conductual, las Terapias familiares de corte sistémico, así como las combinaciones y derivaciones de las mismas, y algunas propuestas de tercera generación. No obstante, son interesantes también algunos estudios experimentales con nuevas estrategias como los tratamientos adaptativos, intervenciones centradas en las interacciones en los grupos de iguales, versiones formalizadas de terapias tradicionales, entrenamiento en memoria de trabajo, estrategias de feedback personalizado u orientación psicoeducativa.

A continuación, se recogen las principales conclusiones obtenidas a partir de los estudios revisados, en base a las orientaciones de las intervenciones evaluadas.

6.2.1. Enfoques Motivacionales

Las revisiones sistemáticas tanto de Gates et al. (6) como la de Hjorthog et al. (8) recogían entre sus intervenciones diversas estrategias de tipo motivacional. Además, la revisión de Calomarde-Gómez et al. (7) se centra específicamente en la EM. La mayoría de los estudios revisados en nuestra revisión sistemática incluyen también entre sus programas alguna forma de intervención motivacional (9–11,13–16,18), constituyendo el principal enfoque evaluado. Según el metaanálisis, esta intervención ha resultado igual de eficaz, en formato individual de unas dos o cuatro sesiones, que otras intervenciones más intensivas como TCC grupal de 14 sesiones, o que una combinación EM+TCC de 14 sesiones. Sin embargo, sus resultados eran inferiores a los obtenidos en una intervención EM+TCC+MC (basado en abstinencia) en dos estudios. Además, en tres de cuatro estudios, EM no resultó más eficaz que otras intervenciones alternativas. Esta revisión apunta por tanto a resultados prometedores de la EM en población con TUC, aunque con algunas limitaciones e indicando que su combinación con TCC o TCC y MC mejoraría dichos resultados. En el caso de la revisión de Hjorthog et al. (8), la EM también ofrece resultados positivos, aunque bastante modestos, ya sea aplicada individualmente o en combinación con otros tratamientos.

Como ya se ha indicado, y en línea con los resultados aportados por Gates et al. (6) y Hjorthog et al. (8), las investigaciones llevadas a cabo en años siguientes también han evaluado en buena medida la eficacia de las intervenciones motivacionales. La combinación de EM con feedback breve o extendido (11), con intervenciones centradas en el contexto de relaciones con los iguales y a través de mensajes de texto (15,16), con TCC (18), TCC más enfoque transdiagnóstico para la ansiedad y FSET (9) ofrecieron resultados positivos para este enfoque. En el estudio de Litt et al. (14), sin embargo, la combinación de EM+TCC, incluso con MC, resultó superada por una intervención IATP. Por otra parte, y en base a los resultados encontrados por Calomarde-Gómez et al. (7), la EM es una intervención efectiva, por sí sola, para alcanzar la abstinencia en personas tanto adolescentes como adultas con TUC, pero especialmente en los segundos, y particularmente en personas sin historia de trastornos psicóticos.

A la vista de estos resultados, la Entrevista Motivacional cuenta con considerable apoyo empírico sobre su eficacia y ofrece resultados prometedores para la reducción del consumo de cannabis en población con TUC. No obstante, sus resultados han demostrado ser en ocasiones modestos, y su combinación con otras estrategias de tratamiento como la TCC, enfoques transdiagnósticos o el manejo de contingencias podría contribuir a mejorar dichos resultados.

6.2.2. Terapias conductuales y Cognitivo-Conductuales

La segunda de las intervenciones más estudiadas es la intervención de carácter cognitivo-conductual. Según Gates et al. (6), los participantes en TCC obtienen entre las mayores reducciones en consumo de cannabis frente a los grupos control.

De hecho, los participantes en TCC estaban entre los que más reducían el número de porros consumidos y los problemas por consumo de cannabis, por detrás de su combinación EM. No obstante, Gates también encuentra que TCC de una sesión no ofrece resultados significativamente mejores en la reducción del consumo, abstinencia punto prevalencia (abstinencia medida puntualmente en el seguimiento, que incluye el momento de la evaluación y algunos días previos) o abstinencia continuada (abstinencia durante un período prolongado a partir del intento de abandono del consumo) (20) que una condición de tratamiento control, que tampoco hay diferencias entre la aplicación de 6 sesiones frente a 1 o que el MC basado en la abstinencia puede por sí solo ofrecer resultados similares a su combinación con TCC. Por otra parte, la TCC de mayor intensidad (6 sesiones vs 1) sí ofrece resultados significativamente mejores frente a la de baja

intensidad en la reducción del número de porros, los problemas asociados o la gravedad del TUC.

6.2.3. Terapia Cognitivo-Conductual + Entrevista Motivacional

Como ya se ha mencionado, dos de las intervenciones más evaluadas para el tratamiento del TUC son la TCC y la EM, así como su combinación. Tal y como apunta Gates et al. (6), parece que la combinación de ambas permite superar algunas de sus carencias, ofreciendo los mejores resultados. Los participantes en TCC+EM fueron los que más redujeron los síntomas de TUC, y los segundos que más redujeron la frecuencia de consumo, los problemas de consumo y mayores tasas de abstinencia punto prevalencia (solo por detrás de TCC). Los participantes de programas EM+TCC tenían una probabilidad 3,59 veces mayor de alcanzar la abstinencia comparado con los que solo recibían EM. Además, los participantes en la condición de TCC+EM eran los que menos porros consumían en el seguimiento. No obstante, al comparar EM+TCC con tratamientos alternativos como la orientación sobre drogas (*drug counseling*), no se observaron diferencias significativas en abstinencia punto prevalencia o abstinencia continuada. Tampoco la mayor intensidad del programa mejoraba los resultados sobre la cantidad de cannabis consumida y los síntomas de TUC.

Por otra parte, en el estudio de Buckner et al. (9), la intervención TCC+EM9 no obtuvo mejoras significativas en abstinencia al aplicarla con varios componentes experimentales (programa ICART) dirigidos al abordaje de la ansiedad, aunque la tendencia era positiva para la intervención experimental y sí mejoraba la retención. Tampoco en Stephens et al. (18) una versión individualizada del tratamiento con componentes TCC y EM ofreció mejoras en días de consumo de cannabis y, de hecho, la versión estructurada EM/TCC9 obtuvo finalmente resultados ligeramente superiores. En el estudio de Litt et al. (14), una intervención experimental de tratamiento individualizado, con base de entrenamiento en habilidades, sí lograba mejores resultados que la EM/TCC.

6.2.4. Manejo de Contingencias

Si bien el Manejo de Contingencias (MC) se trata de una intervención de tipo conductual, se utiliza a menudo como complemento de otras intervenciones de todo tipo, ya sea para reforzar la abstinencia (Manejo de contingencias basado en la abstinencia, MCabs) o la asistencia, principalmente. En el estudio de Stanger et al. (17) se aplica de hecho de forma independiente, y también junto con un módulo de Entrenamiento en Memoria de Trabajo (EMT), dentro de un programa adaptativo que intensifica las contingencias ofrecidas en la mitad de los participantes que no respondían al tratamiento (no habían alcanzado la

abstinencia a las cuatro semanas). Los resultados indicaron que ni el complemento de EMT ni la estrategia adaptativa mejoraba los resultados positivos obtenidos por el programa de MC. La ausencia de un grupo control sin MC impide no obstante valorar la eficacia de esta intervención con respecto a otras. Lo más habitual no obstante es su combinación con TCC y EM+TCC. Según Gates et al. (6), los resultados apoyan de forma consistente el uso de MC junto a estas intervenciones, sobre todo para el refuerzo de la abstinencia, aunque en algún caso no se han encontrado diferencias significativas entre TCC y su combinación con MC.

La combinación de EM+TCC+MCabs ofreció resultados superiores a EM solo de dos sesiones o a la aplicación de EM+TCC en la reducción de la frecuencia de consumo. EM+TCC+MCabs también resultó el más efectivo para reducir los síntomas de TUC. La combinación de TCC+MCabs ofrece en algunos casos mejores resultados que TCC solo, pero no así en otros. En algún caso, la combinación de TCC+MCasist resultó mejor que TCC+MCabs y MCabs. La adición de MC a EM+TCC ofrece resultados por tanto contradictorios en la mejora de su eficacia. No se obtienen por ejemplo diferencias en la reducción de problemas asociados al cannabis entre la combinación de TCC+MC y MCabs solo. En Budney et al. (10) se encuentra que la eficacia de EM/TCC9+MCabs es similar si se aplica en formato informatizado o presencialmente con el terapeuta, con reducción de consumo, problemas de consumo e incrementos en periodos de abstinencia de forma significativa, y siendo superior frente a un grupo control de orientación breve. Algunos estudios no han encontrado diferencias entre EM+TCC+MC con respecto a un grupo control sin intervención en la reducción de la frecuencia de consumo. Y en uno de los estudios revisados por Gates et al. (6), se encuentra una mayor reducción en el consumo en TCC que en su combinación con MC. En los estudios incluidos en esta revisión, Litt et al. (14) no encuentran mejoras significativas al añadir MC a las intervenciones EM/TCC o IATP evaluadas.

6.2.5. Terapias centradas en la familia

La terapia familiar más evaluada para el tratamiento del TUC es la Terapia Familiar Multidimensional. No obstante, el número de estudios es muy limitado y, de hecho, no aparece en ninguna de las revisiones sistemáticas encontradas. Tan solo uno de los estudios revisados, realizado por Goorden et al. (12) evalúa su eficacia en comparación con TCC. Los resultados indican que las tasas de adolescentes “en recuperación” son ligeramente superiores en el grupo TFDM frente a TCC, aunque esta diferencia no es significativa.

6.2.6. Tercera Generación

Tan solo un estudio, incluido en la revisión de Gates et al. (6), aunque dirigido únicamente a chicas y con elevado riesgo de sesgo, evalúa la eficacia de una intervención basada en mindfulness para el tratamiento del TUC. Los resultados indican que alcanzan reducciones en la frecuencia de consumo de cannabis y datos modestos de abstinencia continuada frente al grupo control, pero claramente se requieren más estudios.

6.2.7. Otros

Por último, cabe hacer mención a algunas intervenciones de carácter más “experimental” encontradas en esta revisión sistemática, y que parecen ofrecer algunos resultados prometedores, aunque claramente pendientes de más estudios. Igualmente, algunos estudios recientes aquí revisados ofrecen información significativa sobre el formato de aplicación de algunas de las intervenciones.

Por una parte, la versión “formalizada” (esto es, con su fidelidad supervisada) de una intervención con componentes transversales que van desde la EM al Análisis Funcional pasando por componentes psicodinámicos, resultaba más eficaz que la versión no supervisada para reducir la frecuencia del consumo de cannabis (13). Por otra parte, la extensión del feedback proporcionado en una intervención de tipo motivacional (11) no resultó determinante para mejorar la eficacia del programa.

Por otra parte, Sweeney et al. (19) demuestran la eficacia de un programa de entrenamiento de memoria de trabajo para reducir el consumo de cannabis autoinformado, aunque sin grandes diferencias significativas entre la versión adaptativa y la versión estándar. Aquellos participantes de la condición de entrenamiento que se adaptaba a su nivel tenían menor riesgo de entregar analíticas positivas, por lo que los resultados pueden ser prometedores para replicar en futuros estudios. En el estudio de Stanger et al. (17), el programa de Entrenamiento en Memoria de Trabajo no aporta mejoras significativas al programa de MC.

Otra de las experiencias novedosas es la utilización del programa PNC (Peer Network Counseling) a través de mensajes de texto, con feedback personalizado en población joven (15,16). Si bien no se obtienen resultados significativos en todas las variables de consumo, el grupo PNC redujo sus problemas de consumo frente al grupo control sin tratamiento, con tamaños del efecto grandes. Tras el tratamiento se observan también reducciones en síntomas de *craving* o el consumo de cannabis entre otros, aunque algunas diferencias desaparecen en el seguimiento. Los autores consideran que puede ser particularmente efectivo en los casos de TUC menos grave.

La intervención ICART (9) incorpora un enfoque transdiagnóstico basado en TCC para los trastornos de ansiedad así como una intervención FSET (False Safety for Behavior Elimination) con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento del TUC. Sus resultados parecen prometedores en cuanto a retención, al compararlos con EM/TCC9, y ofrece resultados positivos también en abstinencia, pero sin diferencias significativas con respecto al tratamiento del grupo control.

Otra de las novedades en la intervención en TUC es la utilización de programas adaptativos, de forma que se derive a los participantes a estrategias de tratamiento diferentes (generalmente más intensivas) cuando no se logran resultados significativos de reducción de consumo en un periodo concreto. En este sentido, contamos con la experiencia del estudio de Stanger et al. (17), en el que dicha estrategia adaptativa no parece ofrecer mejoras significativas a un programa de MC y Entrenamiento en Memoria de Trabajo.

En base a los resultados de las revisiones realizadas y a las conclusiones alcanzadas, se pueden ofrecer algunas recomendaciones terapéuticas (Ver Tabla 6.2.3), de forma que las intervenciones con mayor apoyo empírico fueron la Entrevista Motivacional, la Terapia Cognitivo-Conductual, la combinación de TCC+EM y la combinación de TCC+EM+MC. En todos los casos, tanto la revisión sistemática como estudios experimentales ofrecen apoyo empírico suficiente para ser una intervención recomendada como eficaz. Por otra parte, la Terapia Familiar Multidimensional y la intervención de Mindfulness gozan de un menor apoyo empírico, con resultados limitados sobre su eficacia, proveniente de un estudio (en cada caso), y pendiente por tanto de más investigación.

Tabla 6.2.3. Recomendaciones basadas en el nivel de evidencia

Intervención	Grado de Recomendación
Entrevista Motivacional	A
TCC6+*	A
TCC+EM	A
TCC+EM+MC	A
TFMD	B
Mindfulness	B
*La intervención TCC resulta efectiva cuando se aplica en formato intensivo, de unas 6 sesiones	

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Schettino J, Leuschner F, Kasten L, Tossman P, Hoch E. Treatment of cannabis-related disorders in Europe. [Internet]. Lisbon; 2015 [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/1014/TDXD14017ENN.pdf>
2. Sherman BJ, McRae-Clark AL. Treatment of Cannabis Use Disorder: Current Science and Future Outlook. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jul 9];36(5):511. Available from: [/pmc/articles/PMC4880536/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2680536/)
3. Teesson M, Slade T, Swift W, Mills K, Memedovic S, Mewton L, et al. Prevalence, correlates and comorbidity of DSM-IV Cannabis Use and Cannabis Use Disorders in Australia: <http://dx.doi.org/10.1177/0004867412460591> [Internet]. 2012 Sep 14 [cited 2021 Jul 9];46(12):1182–92. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867412460591?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
4. Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, et al. Prevalence and correlates of DSM-5 cannabis use disorder, 2012–2013: Findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions-III. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):588–99.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 2013.
6. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. In: Gates PJ, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. CD005336.
7. Calomarde-Gómez C, Jiménez-Fernández B, Balcells-Oliveró M, Gual A, López-Pelayo H. Motivational Interviewing for Cannabis Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Addict Res* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 9];1–15. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/515667>
8. Hjørtøj C, Baker A, Fohlmann A, Nordentoft M. Intervention Efficacy in Trials Targeting Cannabis Use Disorders in Patients with Comorbid Psychosis Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2014 May 10;20(13):2205–11.
9. JD B, MJ Z, AH E, NB S, EM L, DJ P, et al. Integrated cognitive behavioral therapy for comorbid cannabis use and anxiety disorders: A pilot randomized controlled trial. *Behav Res Ther* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jul 9];115:38–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442329/>
10. Budney AJ, Stanger C, Tilford JM, Scherer E, Brown PC, Li Z, et al. Computer-assisted Behavioral Therapy and Contingency Management for Cannabis Use Disorder. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Jul 9];29(3):501. Available from: [/pmc/articles/PMC4586287/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2618287/)
11. Copeland J, Rooke S, Rodriguez D, Norberg MM, Gibson L. Comparison of brief versus extended personalised feedback in an online intervention for cannabis users: short-term findings of a randomised trial. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Jul 9];76:43–8. Available from: <https://researchers.mq.edu.au/en/publications/comparison-of-brief-versus-extended-personalised-feedback-in-an-o>
12. Goorden M, van der Schee E, Hendriks VM, Hakkaart-van Roijen L. Cost-effectiveness of multidimensional family therapy compared to cognitive behavioral therapy for adolescents with a cannabis use disorder: Data from a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2016 May 1;162:154–61.
13. Lascaux M, Ionescu S, Phan O. Effectiveness of formalised therapy for adolescents with cannabis dependence: A randomised trial. <http://dx.doi.org/10.3109/0968763720161153603> [Internet]. 2016 Sep 2 [cited 2021 Jul 9];23(5):404–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09687637.2016.1153603>
14. Litt MD, Kadden RM, Tennen H, Petry NM. Individualized Assessment and Treatment Program (IATP) for Cannabis Use Disorder: Randomized Controlled Trial With and Without Contingency Management. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2020 [cited 2021

- Jul 9];34(1):40. Available from: /pmc/articles/PMC6980271/
15. Mason MJ, Zaharakis NM, Russell M, Childress V. A Pilot Trial of Text-Delivered Peer Network Counseling to Treat Young Adults with Cannabis Use Disorder. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];89:1. Available from: /pmc/articles/PMC6360935/
 16. Mason MJ, Zaharakis NM, Moore M, Brown A, Garcia C, Seibers A, et al. Who responds best to text-delivered cannabis use disorder treatment? A randomized clinical trial with young adults. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];32(7):699–709. Available from: /record/2018-47610-001
 17. Stanger C, Scherer EA, Vo HT, Babbin SF, Knapp AA, McKay JR, et al. Working Memory Training and High Magnitude Incentives for Youth Cannabis Use: A SMART Pilot Trial. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 9]; Available from: /record/2019-34851-001
 18. Stephens RS, Walker R, DeMarce J, Lozano BE, Rowland J, Walker D, et al. Treating cannabis use disorder: Exploring a treatment as needed model with 34-month follow-up. *J Subst Abuse Treat*. 2020 Oct 1;117:108088.
 19. Sweeney MM, Rass O, DiClemente C, Schacht RL, Vo HT, Fishman MJ, et al. Working Memory Training for Adolescents With Cannabis Use Disorders: A Randomized Controlled Trial. *J Child Adolesc Subst Abuse* [Internet]. 2018 Jul 4 [cited 2021 Jul 9];27(4):211. Available from: /pmc/articles/PMC6277048/
 20. Hughes JR, Carpenter MJ, Naud S. Do point prevalence and prolonged abstinence measures produce similar results in smoking cessation studies? A systematic review. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2010 Mar 26 [cited 2021 Aug 22];12(7):756. Available from: /pmc/articles/PMC2893294/

CAPÍTULO 7. Tratamiento en situaciones especiales

7.1. Cannabis y mujeres en edad fértil

Benjamín Climent Díaz

El consumo de cannabis en mujeres en edad fértil ha ido en aumento en paralelo a la percepción de ausencia de riesgo que se ha ido extendiendo al embarazo y lactancia, sobre todo en los lugares donde el consumo se ha despenalizado (1).

Existe una carencia de estudios sobre los efectos del cannabis sobre la mujer en edad fértil, en el embarazo y lactancia. Igualmente, sobre los efectos de la exposición prenatal y postnatal (2–6). Los estudios sobre consumo de cannabis y gestación adolecen de diversas limitaciones, lo que tiene un impacto en el bajo grado de evidencia científica en algunos de los tres ámbitos de estudio que se desarrollarán más adelante (salud materna durante el embarazo, salud del feto y neonato, lactancia), especialmente en el primero de ellos. Cabe destacar que la mayoría de los estudios se han basado en la declaración de consumo en la historia clínica, sin aportar datos sobre la cuantificación de consumo, cronicidad y concentración de cannabinoides consumidos, como por ejemplo la medición de la presencia de cannabis en muestras biológicas. Además, estos estudios a menudo no contemplan la presencia de factores de confusión, tanto socioeconómicos y psicológicos, como el consumo concomitante de tabaco y de otras sustancias como el alcohol, que sí han demostrado claros efectos nocivos en el feto.

7.1.1. Embarazo y salud materna.

El sistema reproductor femenino y el sistema endocannabinoide están relacionados estrechamente (7). Las fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual y el embarazo conducen a cambios en la expresión de receptores cannabinoides, endocannabinoides y su relación con la síntesis y metabolismo de enzimas en el cerebro, ovarios, trompas, útero y la circulación sanguínea (7). La alteración del sistema endocannabinoide por la acción del delta-9-tetrahidrocannabinol puede potencialmente alterar el correcto funcionamiento del sistema reproductor en la mujer, al ejercer efectos inhibitorios sobre la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y alterar la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario con el riesgo potencial de disrupción del sistema reproductor.

Por otro lado, disponemos de escasa información sobre los efectos fisiológicos del sistema endocannabinoide en el embarazo (7,8). Se ha visto que este sistema juega un

papel importante en la implantación, mantenimiento del embarazo y preparación para el parto (8). Se ha demostrado en mujeres que consumen cannabis durante el embarazo un aumento de la presencia de anemia en relación con las que no lo consumen (5).

7.1.2. Embarazo y salud del feto y neonato

No hay datos consistentes sobre teratogenia debido al uso de cannabis (9). Sin embargo, el THC atraviesa la placenta y puede hallarse en el feto con una concentración aproximada del 10% de la materna, dependiendo de la cantidad, concentración y frecuencia de consumo (10). Como los cannabinoides son lipofílicos, atraviesan la barrera hemato-encefálica y podrían afectar al desarrollo normal del cerebro del feto, ya que presenta receptores CB1 cerebrales a partir de las 14 semanas de gestación, necesarios para dicho desarrollo (4,10).

Se ha demostrado en algunos estudios el descenso en el peso corporal al nacimiento en los niños expuestos al cannabis durante la gestación comparado con los no expuestos, además de una disminución perímetro craneal, retraso en el crecimiento fetal, aumento de parto pretérmino, y un aumento del riesgo de ingreso en la UCI neonatal (11–19).

7.1.3. Lactancia

En cuanto a la lactancia, se ha demostrado la presencia de THC en la leche materna con porcentajes que varían según la cantidad y frecuencia de consumo materno (20). El THC es excretado y concentrado en la leche materna pudiendo tener hasta 8 veces la concentración del plasma materno, con detección hasta 6 días tras el consumo.

La exposición indirecta o pasiva en la madre lactante debe ser evitada también, ya que es posible su absorción y excreción en leche materna (20).

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) publicó en el 2017 la recomendación para que las mujeres que fueran a planificar un embarazo, embarazadas o en lactancia, evitaran el uso de cannabis (21). Igualmente, la Academia Americana de Pediatría recomienda evitar el cannabis en mujeres que estuvieran lactando (22).

Tabla 7.1.1. Resumen de la evidencia acerca del uso de cannabis durante el embarazo y la lactancia.

Recomendación	Grado de evidencia
Ninguna cantidad de cannabis usado en el embarazo y lactancia es seguro para el feto o lactante.	B
Las mujeres que vayan a planificar un embarazo o estén embarazadas deben cesar el consumo de cannabis.	B

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

7.2.Síndrome hiperémesis cannabica

Benjamín Climent Díaz

El síndrome de hiperémesis por cannabis se describe por primera vez en el año 2004 (23) como vómitos cíclicos incoercibles acompañados por dolor abdominal en pacientes que presentan un consumo de cannabis diario o semanal prolongado en el tiempo, además de un alivio de los síntomas con baños de agua caliente, conllevando una conducta compulsiva asociada, resolviéndose el cuadro clínico con la cesación en el consumo y pudiendo recidivar con el reinicio del consumo.

El diagnóstico se basa en la exclusión de otras etiologías y en una serie de criterios diagnósticos descritos por Simonetto (24) en 2012 y posteriormente los criterios de Roma IV (25) en 2016 (Tablas 7.2.1 y 7.2.2).

Tabla 7.2.1. Criterios diagnósticos propuestos para el Síndrome de Hiperémesis por Cannabis. Simonetto et al. (24)

Criterios diagnósticos síndrome hiperémesis por cannabis, Simonetto
Esencial para el diagnóstico • Uso de cannabis durante más de un año.
Criterios mayores • Náuseas y vómitos cíclicos. • Resolución con el cese del consumo de cannabis. • Mejoría de los síntomas con baños de agua caliente. • Dolor abdominal epigástrico o periumbilical. • Frecuencia semanal de consumo.
Criterios de apoyo • Edad menor de 50 años. • Pérdida de peso superior a 5 kilogramos. • Síntomas predominantemente matutinos. • Hábito intestinal normal. • Pruebas complementarias (laboratorio, radiología, endoscopias) sin hallazgos.

Tabla 7.2.2. Criterios de Roma IV para el síndrome de hiperémesis por cannabis. Stanghellini et al. (25)

Criterios diagnósticos síndrome de hiperémesis por cannabis, Stanghellini
Vómitos episódicos similares a los del síndrome de vómitos cíclicos en cuanto a inicio, duración y frecuencia.
Presentación después de un uso prolongado y excesivo de cannabis.
Desaparición de los vómitos tras cesación mantenida del consumo de cannabis.
Puede asociarse con una conducta patológica de baños con agua caliente.
Estos criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y el inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.

No obstante, existe cierta controversia sobre si este síndrome es un subtipo del llamado síndrome de vómitos cíclicos (26), diferenciándose principalmente en el consumo crónico y excesivo de cannabis con la desaparición de la sintomatología con la cesación en el consumo. Algunos autores (27) proponen añadir a los criterios de Roma IV los siguientes criterios: a) una frecuencia de 3 o más episodios de vómitos al año, b) una duración del consumo de cannabis igual o mayor de un año antes del inicio, c) una frecuencia media del consumo de cannabis mayor de 4 veces a la semana y d) la resolución de los síntomas debería seguir a un periodo de abstinencia de consumo de cannabis por un mínimo de 6 meses.

Se han descrito tres etapas según la sintomatología presentada (28):

- Prodrómica: consistente en hiporexia y dolor abdominal difuso, con aumento del tono vagal, así como náuseas que pueden preceder a los vómitos semanas o meses.
- Hiperémesis: habitualmente los vómitos persisten durante horas e incluso días con un aumento del dolor abdominal.
- Recuperación: tras el cese del consumo de cannabis durante varios días se resuelven los síntomas y se vuelve a la situación basal.

El riesgo de desarrollar hiperémesis por cannabis en consumidores habituales es desconocido. En la mayoría de los casos los pacientes consultan en el servicio de urgencias en repetidas ocasiones siendo sometidos a múltiples exploraciones complementarias sin llegar a un diagnóstico certero ni a un tratamiento efectivo con las consecuencias físicas, psicológicas y sociales derivadas de estos procedimientos. Desde su primera descripción, son abundantes las publicaciones y series de casos que recogen este síndrome, abordando las diferentes teorías etiopatogénicas, algoritmos diagnósticos y de tratamiento. No obstante, los grados de evidencia en estos tres aspectos anteriormente citados son bajos (27,29–32). Uno de los factores clave para la sospecha diagnóstica es la mejoría de la sintomatología con baños de agua caliente, de forma análoga a lo observado por diferentes autores que llegan incluso a describir este signo clínico como patognomónico (33), dado lo específico de la conducta y su repetición habitual durante la fase hiperemética, aunque no refrendado por otros autores (27).

También ha sido descrito este síndrome con el consumo de cannabinoides sintéticos ilegales (34). La legalización del cannabis en algunos países, la difusión de la recomendación del “cannabis medicinal” y la proliferación de productos sintéticos del cannabis pueden conducir a un incremento en los diagnósticos de hiperémesis por cannabis (35).

En el caso de mujeres embarazadas se debe realizar el diagnóstico diferencial con la náuseas y vómitos del primer trimestre y con la hiperémesis gravídica. La historia de consumo crónico de cannabis, la falta de respuesta al tratamiento antiemético convencional y la mejoría con los baños de agua caliente pueden apoyar el diagnóstico (36).

La fisiopatología de las náuseas y vómitos presenta una alta complejidad y múltiples vías para su producción. El vómito es un reflejo que se activa mediante quimiorreceptores debido a un estímulo preexistente (toxinas, distensión gástrica, emociones, traumatismos, dolor, etc). Existen varias vías que lo inducen: el área postrema en el suelo del cuarto ventrículo y el núcleo del tracto solitario, que funciona como generador del vómito integrando los diferentes estímulos recibidos, son las más importantes (37). Los vómitos son un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias, que habitualmente se resuelven con tratamiento convencional y sin necesidad de estudios asociados. En ocasiones requieren por su intensidad, repercusión clínica, refractariedad o recurrencia de la realización de un amplio y complejo diagnóstico diferencial. Para el abordaje de los vómitos es necesaria la realización de una historia clínica detallada, además de una exploración física exhaustiva que dirija la sospecha clínica. En segundo lugar, se deben de plantear las diferentes pruebas complementarias de forma individualizada, entre las que es necesario destacar, el hemograma, bioquímica, coagulación y gasometría venosa, así como las pruebas de imagen (ecografía abdominal y tomografía computarizada) y las pruebas endoscópicas si se consideran necesarias. Con la integración de todos los datos pueden plantearse las diferentes hipótesis diagnósticas (25,37) y realizar un diagnóstico diferencial. Esto es necesario para establecer el diagnóstico de síndrome de hiperémesis por cannabis y evitar posteriormente la repetición de múltiples exploraciones y evitar riesgos iatrogénicos y costes.

El mecanismo fisiopatológico por el que el cannabis produce hiperémesis sigue siendo desconocido (38). Se ha relacionado con la acción del cannabis en los receptores CB1 tanto a nivel cerebral como en el tubo digestivo. Diferentes publicaciones recogen el origen del efecto antiemético del cannabis en la unión del THC con el receptor CB1 como agonista parcial en dosis bajas, mientras que cuando se suministra a dosis altas podría presentar un efecto emetógeno (39,40). Además, se postula la susceptibilidad genética en algunos individuos que presentan una alteración del citocromo p450, que daría lugar a un aumento en la concentración del THC, o a una sobreacumulación en los tejidos grasos. Otros autores sugieren una disregulación en el control de la temperatura a nivel

hipotalámico e incluso una vasoconstricción de capilares superficiales con una vasodilatación de capilares profundos, lo que explicaría el efecto positivo de los baños de agua caliente. Más recientemente algunos autores han descrito el papel del receptor de potencial transitorio V1 (TRPV-1), cuyo efecto regulador junto con el CB1 podría jugar un papel en las náuseas y los vómitos, así como en las conductas asociadas a este síndrome (41).

El tratamiento definitivo del síndrome de hiperémesis por cannabis es la cesación en el consumo. La falta de percepción de la causa por parte del paciente y el desconocimiento de este síndrome conlleva el retraso en el diagnóstico e intervención terapéutica, provocando reiteradas asistencias en los servicios de urgencias y en consultas con la realización de exploraciones complementarias múltiples. En el servicio de urgencias, una vez realizado el diagnóstico de hiperémesis por cannabis, no hay una pauta estandarizada de tratamiento con suficiente grado de evidencia y es importante el tratamiento sintomático junto a la rehidratación y corrección de electrolitos si fuera necesario (41–44). Los antieméticos convencionales (procinéticos, antagonistas receptores serotoninérgicos 5-HT) no suelen mostrar efectividad para abortar la fase hiperemética (42). Los tratamientos que han mostrado alguna eficacia, pero con las limitaciones inherentes a las series de casos han sido el haloperidol, las benzodiacepinas y la capsaicina (42).

El haloperidol ha sido utilizado en estos pacientes con efectos positivos antieméticos (45). El mecanismo por el que realiza esta acción no está completamente aclarado, aunque probablemente esté relacionado con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos cerebrales.

La capsaicina, un agonista de los receptores TRPV1, administrada en forma de pomada a concentración de 0,075%, aplicada en el torso o en cara posterior de los brazos, sobre piel íntegra y sin colocar apósitos encima, ha sido utilizada con resultados positivos (41,46–49), aliviando los síntomas entre 30 y 60 minutos tras la aplicación. Esta acción sería similar a la obtenida con los baños con agua caliente por encima de 43°C, que activan también estos receptores. Su aplicación puede producir irritación cutánea.

Otros fármacos como las benzodiacepinas también han sido utilizados con respuesta parcial, no estando estandarizadas específicamente ninguna, ni las dosis y duración del tratamiento.

En el caso de mujeres embarazadas el tratamiento con haloperidol y benzodiacepinas no está indicado, siendo la abstinencia al cannabis el tratamiento de elección. La capsaicina en crema a dosis bajas podría ser utilizada al no atravesar la barrera placentaria (36,49). Actualmente estamos asistiendo a un incremento exponencial en el diagnóstico de hiperémesis por cannabis. Esto puede ser debido a dos factores principales: una generalización en el consumo en los últimos años debido a su uso recreativo, en especial entre los adolescentes y adultos jóvenes, y a un aumento de la concentración de THC en los preparados y cambios en sus características junto con la aparición de los cannabinoides sintéticos ilegales (50).

Es esencial realizar un correcto diagnóstico diferencial en un síntoma tan común como los vómitos de repetición, debiendo incluir el cannabis entre sus posibles causas y los síndromes derivados de estos.

El conocimiento de la existencia de este síndrome y de sus características es muy importante para un diagnóstico correcto y así lograr evitar la realización repetida de exploraciones diagnósticas no exentas de costes y riesgos (irradiación, exploraciones invasivas), evitar complicaciones secundarias (51) y el retraso en el inicio de un abordaje integral destinado al cese del consumo.

Tabla 7.2.3. Resumen de la evidencia acerca del diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Hiperémesis por cannabis.

Recomendación	Grado de recomendación
El diagnóstico del síndrome de hiperémesis por cannabis es clínico, debiendo cumplirse los criterios establecidos.	D
El diagnóstico diferencial con otras patologías es fundamental antes de establecer el diagnóstico.	D
El tratamiento de elección del síndrome de hiperémesis por cannabis es la abstinencia total de cannabis.	D
Los tratamientos que han presentado alguna eficacia han sido la crema de capsaicina, el haloperidol y las benzodiacepinas.	D

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

7.3.Cannabis y Tercera Edad

Francisco Pascual Pastor

La realidad sobre el tratamiento de los problemas relacionados con el cannabis en la tercera edad arroja menos bibliografía que entre los adolescentes, ya que en general el consumo entre los jóvenes se considera más problemático. Pero también es verdad que estadísticamente hay un grupo de personas mayores que siguen consumiendo cannabis, aunque en muchos casos el consumo lo iniciaron en edades tempranas, lo que conlleva una serie de alteraciones tanto psíquicas como físicas que requerirían un abordaje especial (52).

Debemos señalar, antes de adentrarnos en el propio contenido, la dificultad en la conceptualización de tercera edad en los consumidores de drogas, pues la tercera edad debería considerarse a partir de los 65 años. No obstante, en consumidores de drogas, debido a su envejecimiento prematuro estaríamos hablando de personas de más de 40 años, por lo que para facilitar la lectura hablaremos de adultos mayores, lo que incluiría a los consumidores de cannabis a partir de los 40 años (53).

La encuesta nacional llevada a cabo en 2012-2013 en EE.UU (54) estimó que entre el 2,5% y el 6,3% de los adultos tienen trastorno por consumo de cannabis (TUC) (55), el diagnóstico que, de acuerdo con los criterios del DSM 5, requiere un deterioro o angustia clínicamente significativa en más de un ámbito, es decir cumplir al menos dos criterios durante un período continuado de al menos 12 meses (p. Ej., Tolerancia, social, interpersonal o desafíos ocupacionales o uso continuo a pesar de las consecuencias adversas). Además, entre los que informaron haber consumido cannabis el año anterior, el 36% cumplió con los criterios de TCC durante el año anterior (55). Aunque los adultos jóvenes presentan mayor gravedad, los mayores no están exentos de sufrir este trastorno (55).

El mito de que los adultos mayores no consumen sustancias o que no las consumen de forma problemática se ha disipado. Es posible que los adultos mayores consumidores de sustancias no presenten los mismos síntomas que los más jóvenes y, por lo tanto, pueden ser más difícil de identificar (55).

La creciente aceptación del consumo de marihuana, tanto con fines medicinales como recreativos, también puede plantear riesgos únicos en una población que envejece. Se sabe que la marihuana causa deterioro de la memoria a corto plazo; aumento de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial elevada; e incrementa hasta

en 4 veces el riesgo de ataque cardíaco después de la primera hora de fumar marihuana. Estos riesgos pueden ser más graves en adultos mayores cuyos sistemas cognitivos o cardiovasculares ya pueden estar comprometidos (52).

Además, el consumo asociado de tabaco entre los adultos mayores se relaciona con una mayor mortalidad, riesgos de eventos coronarios, cánceres relacionados con el tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deterioro de la función pulmonar, osteoporosis, riesgo de fracturas de cadera, pérdida de movilidad y peor funcionamiento físico. Fumar tanto marihuana como tabaco también altera o inhibe los tratamientos efectivos para estas afecciones (52), aunque aún no está claro cuáles de estos eventos se correlacionan con fumar tabaco, con la marihuana o con ambos (56).

En resumen, aunque las proporciones actuales de adultos mayores con trastornos por uso de sustancias siguen siendo bajas en comparación con la población general, un número cada vez mayor de adultos mayores corren el riesgo de hacer un consumo peligroso de bebidas, un uso indebido medicamentos recetados y un uso o/y abuso de sustancias ilícitas, entre las que se encuentra el cannabis, tras el alcohol y el tabaco.

Hay una serie de opciones de tratamiento disponibles para los adultos mayores, según el entorno y la gravedad de los problemas indicados. Contrariamente a la suposición de que los usuarios están atrapados en patrones de uso permanentes si tienen un consumo antiguo de la sustancia, los adultos mayores han demostrado tan buenos o mejores resultados al tratamiento que los observados en grupos más jóvenes (57)). Sin embargo, el acceso a los servicios especializados diseñados para adultos mayores es limitado (57).

Algunas de las barreras para el tratamiento a las que se enfrentan los adultos mayores incluyen el estigma y la vergüenza que rodean el uso de sustancias y los problemas relacionados, el aislamiento geográfico, la incapacidad para pagar recursos o medicamentos o dificultades con transporte, si no viven cerca del recurso asistencial (56).

En muchas ocasiones no existe un tratamiento específico para este grupo de edad. Al igual que con las poblaciones más jóvenes, se debería proporcionar un tratamiento formal para los adultos mayores, dependiendo de la gravedad del problema, que puede ir desde la desintoxicación hasta tratamiento ambulatorio o post-tratamiento.

Un número creciente de adultos mayores consumidores de marihuana hace que la comprensión de las necesidades de tratamiento relacionadas con la marihuana y las características relacionadas con el tratamiento de este grupo de edad sea cada vez más importante (55).

Consideraciones generales del tratamiento en adultos mayores:

Todos los planes de tratamiento deben ser individualizados y flexibles según las necesidades específicas. Debido a los problemas únicos que enfrentan las personas mayores, se recomiendan tratamientos tanto individuales como grupales, centrados en la persona y adaptados en cada caso.

Aunque el tratamiento grupal puede reducir el aislamiento y la vergüenza relacionados con el uso de sustancias y, a menudo, es el método preferido de proporcionar tratamiento por consumo de sustancias, los sentimientos de aislamiento y vergüenza pueden verse aumentados en un contexto grupal ante la falta de tratamiento específico disponible para personas mayores. No se ha clarificado si es mejor el enfoque individual o grupal, por lo que, como en otros trastornos, hay que personalizar el tratamiento.

Es posible que los adultos mayores no se identifiquen fácilmente o se sientan incómodos al discutir sus problemas con personas más jóvenes. La terapia individual proporciona un foro privado y confidencial para personas mayores para explorar sus problemas únicos, sin estos mismos riesgos (58,59).

En un estudio en el que se evaluaron los entornos terapéuticos de 120.286 pacientes mayores de 55 años, los autores concluyeron que dado el número cada vez mayor de adultos mayores consumidores de marihuana, los proveedores de atención médica deberían evaluar a las personas de esta franja de edad para detectar el uso de marihuana y otras sustancias (60). Además, concluyeron que los programas de tratamiento por abuso de sustancias deberían responder mejor a las necesidades de este colectivo, debido a la poca atención hacia los mismos y la poca especificidad de los tratamientos actualmente disponibles (60). Este estudio coincide con las observaciones previas de otro estudio realizado por los mismos autores unos años antes, en adultos mayores de 50 años con consumo de cannabis y comorbilidad psiquiátrica (60), en el que ya detectaron la escasez de recursos adaptados para los pacientes mayores con Trastorno por Consumo de Cannabis con otro trastorno mental añadido (60).

De forma más específica para los consumidores de cannabis en este grupo de edad destacan las directrices canadienses sobre el trastorno por consumo de cannabis entre adultos mayores (55).

Según esta guía los adultos mayores pueden desarrollar este trastorno en el contexto de un uso recreativo e incluso médico. Los médicos deben permanecer atentos a la detección de este cuadro clínico y deben conocer las estrategias para la prevención y el manejo de su aparición y consecuencias.

De la guía podemos destacar las siguientes recomendaciones con un nivel alto:

- Los médicos deben educar a los pacientes mayores sobre el riesgo de deterioro inducido por cannabis.
- Los médicos deben asesorar a los pacientes mayores sobre los efectos potenciales a largo plazo del consumo frecuente de cannabis, incluidos problemas respiratorios.
- Los médicos deben asesorar a los pacientes, cuidadores y familias que el cannabis puede afectar la capacidad de conducir vehículos.
- Los pacientes, cuidadores y familias deben recibir información sobre los signos, síntomas, y riesgos de abstinencia de cannabis.
- Los médicos deben ser conscientes del riesgo de síndrome de hiperemesis por cannabis en asociación con el consumo crónico de cannabis, especialmente con preparaciones de mayor potencia.
- Actualmente no existen tratamientos farmacológicos que hayan demostrado ser seguros y eficaces para los síntomas de abstinencia del cannabis o el Trastorno por Consumo de Cannabis.
- La evaluación del Trastorno por Consumo de Cannabis en adultos mayores debe incluir la forma de consumo, la frecuencia y la dosificación.
- La evaluación clínica del Trastorno por Consumo de Cannabis en ancianos debe incluir los signos y síntomas de retirada del cannabis

Respecto al tratamiento informa de una recomendación moderada para la intervención breve y derivación a centro especializado, los programas de reducción de daños, prevención de recaídas, terapia cognitivo-conductual, mindfulness, entrevista motivacional, gestión de contingencias o el tratamiento residencial como opción de segunda línea.

En cuanto a los tratamientos para el trastorno de uso de sustancias para personas mayores, aquellos que son ajustados a las necesidades de la población que envejece logran mejores resultados que los dirigidos a la población general, resultando en una adicción menos severa, mejor salud y cuidados posteriores, y niveles más altos de abstinencia (61).

Las personas mayores suelen responder bien a consejos breves y motivadores, apoyos para la mejora de la calidad de vida, además de algunas medidas farmacológicas como coadyuvantes o simplemente para paliar la sintomatología y tratamiento de las

condiciones de vida y su entorno, importantes también para conseguir un resultado óptimo (55). La clave puede estar en los componentes de los programas de tratamiento, siendo los más exitosos los que tienen en cuenta la solidaridad, actuar sin prejuicios, sin confrontaciones, siendo flexibles, sensibles al género y atendiendo a las diferencias culturales, pero sobre todo que estén centrados en el cliente y con un enfoque holístico (55).

Por último y debido al hecho de que muchos de estos adultos mayores pueden sufrir de soledad y aislamiento, se consideran necesarios para complementar el tratamiento farmacológico, programas que incluyan trabajo en estrategias de afrontamiento y mejoras en las redes sociales, dando a estas personas la oportunidad de participar en actividades que promueven el bienestar (55) En este sentido, enfoques específicos como grupos de apoyo, apoyo de compañeros y voluntarios, y modelos de vivienda para las personas sin hogar son formas importantes de intervención. Además, los tratamientos específicos de género son necesarios, porque se ha demostrado que los hombres y las mujeres usuarias de drogas tienen necesidades diferentes (55).

7.3.1. Intervención farmacológica:

No hay evidencia científica al respecto, se han ensayado fármacos cannabinoides, antidepresivos, ansiolíticos y moduladores glutamatérgicos tales como la gabapentina, el topiramato, la pregabalina o más recientemente la N-Acetil-Cisteína. A pesar de estos ensayos no hay farmacoterapias aprobadas por la FDA disponibles para el trastorno por consumo de cannabis ni para jóvenes ni para adultos mayores (55,62,63). Dos revisiones sistemáticas realizadas para valorar la efectividad de la farmacoterapia (55,62) revelan que los datos sobre las intervenciones farmacológicas tanto en población joven como en adultos mayores para el trastorno por consumo de cannabis son escasos, existe evidencia de que varias clases de fármacos, incluidos los cannabinoides y los ISRS, son ineficaces. Debido al creciente acceso y uso del cannabis en la población general, junto con una alta prevalencia de Trastorno por consumo entre los consumidores actuales de cannabis, existe una necesidad urgente de más investigación para identificar tratamientos farmacológicos efectivos.

7.3.2. Intervención psicoterapéutica:

Se han explorado dos enfoques psicosociales y psicoterapéuticos específicos para el contexto de los adultos mayores: modelos de terapia de apoyo y terapia cognitivo-conductual. La Terapia de Apoyo representa el tratamiento tradicional con contenidos centrados en el uso y consecuencias del cannabis. Hace veinticinco años, los enfoques de

apoyo surgieron de la preocupación sobre si los adultos mayores podían participar de manera efectiva en el tratamiento estándar.

Se observó que los enfoques de confrontación eran inadecuados e irrespetuosos con los adultos mayores y que los problemas específicos que sufren las personas mayores, incluidas las condiciones de salud, la depresión, las comorbilidades y aislamiento social, no se abordaron.

Está ampliamente aceptado que confrontar la negación en cualquier individuo sobre su uso de alcohol y otras drogas es ineficaz para ayudar a las personas a modificar su comportamiento y para ser más saludables, y por ese motivo las terapias de apoyo fueron diseñadas para centrarse en desarrollar una cultura de respaldo y afrontamiento exitoso en adultos mayores con trastorno por consumo de sustancias (56,60,64).

Las terapias de apoyo se centran en construir apoyo social, mejorar la autoestima y adoptar un enfoque global para la planificación del tratamiento, abordando múltiples áreas biopsicosociales en la vida del paciente/cliente con trastorno de uso de sustancias. Aunque ha habido relativamente pocas investigaciones sobre tratamientos específicos por edad que incorporen estas técnicas, hay al menos algunas evidencias de que los adultos mayores demuestran mejores resultados con estos entornos que en los no adaptados para la edad y sus situaciones (56,60,64).

7.3.3. Propuestas de mejora:

A medida que la población envejece, aumenta el número de adultos mayores que consumen sustancias en niveles de alto riesgo lo que se convierte en un problema de salud pública mundial (59). Hay ahora un reconocimiento generalizado entre los responsables de la formulación de políticas, los proveedores de atención de salud, incluidos generalistas y especialistas en gerontología y psiquiatría, de la urgente necesidad de:

- Investigar para comprender mejor el uso de sustancias entre los adultos mayores.
- Realizar evaluaciones del uso de sustancias en adultos mayores en distintas culturas y naciones.
- Formar a profesionales competentes que puedan trabajar con adultos mayores con uso de sustancias de alto riesgo
- Disponer de una mayor variedad de opciones de tratamiento adaptadas a adultos mayores que abiertamente aborden las barreras al tratamiento que experimentan.

Tabla 7.3.1. Conclusiones acerca del enfoque terapéutico del uso de cannabis en la tercera edad.

Recomendación	Grado de recomendación
El tratamiento combinado (farmacológico y psicoterapia) es útil en adultos mayores	A
El enfoque específico es útil en adultos mayores	A
El enfoque de género es útil en adultos mayores	A
La terapia de apoyo es útil en adultos mayores	B
La terapia Cognitivo Conductual es útil en adultos mayores	B
La evaluación de Salud es útil en adultos mayores	B
La intervención Breve es útil en adultos mayores	B
La entrevista Motivacional es útil en adultos mayores	B
El manejo de contingencias es útil en adultos mayores	B
Los fármacos son útiles en adultos mayores (topiramato, n-acetilcisteína, gabapentina, pregabalina e ISRS))	C

Grados de recomendación: A = Alto; B = Moderado; C = Bajo; D = muy bajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Odom GC, Cottler LB, Striley CW, Lopez-Quintero C. Perceived Risk of Weekly Cannabis Use, Past 30-Day Cannabis Use, and Frequency of Cannabis Use Among Pregnant Women in the United States. *Int J Womens Health* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 9];12:1075. Available from: [/pmc/articles/PMC7678496/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327678496/)
2. Metz TD, Borgelt LM. Marijuana Use in Pregnancy and While Breastfeeding. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 9];132(5):1198. Available from: [/pmc/articles/PMC6370295/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306370295/)
3. Crume TL, Juhl AL, Brooks-Russell A, Hall KE, Wymore E, Borgelt LM. Cannabis Use During the Perinatal Period in a State With Legalized Recreational and Medical Marijuana: The Association Between Maternal Characteristics, Breastfeeding Patterns, and Neonatal Outcomes. *J Pediatr* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];197:90–6. Available from: <http://www.jpeds.com/article/S0022347618301811/fulltext>
4. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Femenía T, Manzanares J. Cannabis Use in Pregnant and Breastfeeding Women: Behavioral and Neurobiological Consequences. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 Nov 2 [cited 2021 Jul 9];11:1056. Available from: www.frontiersin.org
5. Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Jul 9];6(4):e009986. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/4/e009986>
6. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Kunin-Batson A, Nordin JD, Olsen A, Romitti PA. Birth and early developmental screening outcomes associated with cannabis exposure during pregnancy. *J Perinatol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jul 9];40(3):473. Available from: [/pmc/articles/PMC7047636/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327047636/)
7. Brents LK. Focus: Sex and Gender Health: Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Jul 10];89(2):175. Available from: [/pmc/articles/PMC4918871/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/274918871/)
8. Almada M, Amaral C, Oliveira A, Fernandes PA, Ramos MJ, Fonseca BM, et al. Cannabidiol (CBD) but not tetrahydrocannabinol (THC) dysregulate in vitro decidualization of human endometrial stromal cells by disruption of estrogen signaling. *Reprod Toxicol*. 2020 Apr 1;93:75–82.
9. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Jul 9];213(6):761–78. Available from: <http://www.ajog.org/article/S0002937815005013/fulltext>
10. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther*. 2018 Feb 1;182:133–51.
11. Biegon A, Kerman IA. Autoradiographic Study of Pre- and Postnatal Distribution of Cannabinoid Receptors in Human Brain. *Neuroimage*. 2001 Dec 1;14(6):1463–8.
12. Holitzki H, Dowsett LE, Spackman E, Noseworthy T, Clement F. Health effects of exposure to second- and third-hand marijuana smoke: a systematic review. *C Open* [Internet]. 2017 Nov 24 [cited 2021 Jul 9];5(4):E814. Available from: [/pmc/articles/PMC5741419/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/305741419/)
13. Roncero C, Valriberas-Herrero I, Mezzatesta-Gava M, Villegas JL, Aguilar L, Grau-López L. Cannabis use during pregnancy and its relationship with fetal developmental outcomes and psychiatric disorders. A systematic review. Vol. 17, *Reproductive Health*. BioMed Central Ltd.; 2020.
14. Corsi DJ, Walsh L, Weiss D, Hsu H, El-Chaar D, Hawken S, et al. Association between Self-reported Prenatal Cannabis Use and Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019 Jul;322(2):145–52.
15. Corsi DJ. The Potential Association Between Prenatal Cannabis Use and Congenital Anomalies. *J Addict Med*. 2020 Dec;14(6):451–3.
16. Corsi DJ, Donelle J, Sucha E, Hawken S, Hsu H, El-Chaar D, et al. Maternal cannabis use

- in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1536–40.
17. Singh S, Filion KB, Abenham HA, Eisenberg MJ. Prevalence and outcomes of prenatal recreational cannabis use in high-income countries: a scoping review. Vol. 127, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 8–16.
 18. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Kunin-Batson A, Nordin JD, Olsen A, Romitti PA. Birth and early developmental screening outcomes associated with cannabis exposure during pregnancy. *J Perinatol*. 2020 Mar;40(3):473–80.
 19. Badowski S, Smith G. Cannabis use during pregnancy and postpartum. Vol. 66, *Canadian Family Physician*. College of Family Physicians of Canada; 2020. p. 98–103.
 20. Ordean A, Kim G. Cannabis Use During Lactation: Literature Review and Clinical Recommendations. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jul 10];42(10):1248–53. Available from: <http://www.jogc.com/article/S1701216319309843/fulltext>
 21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Marijuana Use During Pregnancy and Lactation. Committee Opinion . *Obs Gynecol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 10];(722). Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/10/marijuana-use-during-pregnancy-and-lactation>
 22. Ryan SA, Ammerman SD, O'Connor ME, PREVENTION COSUA, BREASTFEEDING SO. Marijuana Use During Pregnancy and Breastfeeding: Implications for Neonatal and Childhood Outcomes. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Jul 10];142(3). Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/142/3/e20181889>
 23. Allen JH, Moore GM de, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];53(11):1566–70. Available from: <https://gut.bmj.com/content/53/11/1566>
 24. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid Hyperemesis: A Case Series of 98 Patients. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jul 9];87(2):114. Available from: <https://pmc/articles/PMC3538402/>
 25. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jul 9];150(6):1380–92. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508516001773/fulltext>
 26. Spiller TR, Künzler K, Caduff B. Cyclic vomiting syndrome: an important differential diagnosis of cannabinoid hyperemesis syndrome. *BMJ* [Internet]. 2019 Sep 23 [cited 2021 Jul 9];366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l5615>
 27. Venkatesan T, Levinthal DJ, Li BUK, Tarbell SE, Adams KA, Issenman RM, et al. Role of chronic cannabis use: Cyclic vomiting syndrome vs cannabinoid hyperemesis syndrome. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];31(S2):e13606. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nmo.13606>
 28. Kheifets M, Karniel E, Landa D, Vons S, Meridor K, Charach G. Resolution of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome with Benzodiazepines: A Case Series. *IMAJ | Isr Med Assoc J* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 9];21(6):404–7. Available from: <https://www.ima.org.il/MedicineIMAJ/viewarticle.aspx?year=2019&month=06&page=404>
 29. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *J Med Toxicol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Jul 9];13(1):71. Available from: <https://pmc/articles/PMC5330965/>
 30. Chocron Y, Zuber J-P, Vaucher J. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *BMJ* [Internet]. 2019 Jul 19 [cited 2021 Jul 9];366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4336>
 31. Perisetti A, Gajendran M, Dasari CS, Bansal P, Aziz M, Inamdar S, et al. Cannabis hyperemesis syndrome: an update on the pathophysiology and management. *Ann*

- Gastroenterol [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 9];33(6):571. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33675993/>
32. Gajendran M, Sifuentes J, Bashashati M, McCallum R. Cannabinoid hyperemesis syndrome: definition, pathophysiology, clinical spectrum, insights into acute and long-term management. *J Investig Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jul 9];68(8):1309–16. Available from: <https://jim.bmj.com/content/68/8/1309>
33. Wallace EA, Andrews SE, Garmany CL, Jelley MJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Literature review and proposed diagnosis and treatment algorithm. *South Med J*. 2011 Sep;104(9):659–64.
34. Bick B, Szostek J, Mangan T. Synthetic cannabinoid leading to cannabinoid hyperemesis syndrome. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 9];89(8):1168–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092369/>
35. Kim HS, Anderson JD, Saghaifi O, Heard KJ, Monte AA. Cyclic Vomiting Presentations Following Marijuana Liberalization in Colorado. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];22(6):694. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/256469074/>
36. Flament J, Scius N, Thonon H. Cannabinoid hyperemesis syndrome in the pregnant patient: clinical case and literature review. *Int J Emerg Med* 2020 131 [Internet]. 2020 Oct 28 [cited 2021 Jul 9];13(1):1–4. Available from: <https://intjem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12245-020-00311-y>
37. American Gastroenterological Association medical position statement: Nausea and vomiting. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2021 Jul 9];120(1):261–2. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508501879725/fulltext>
38. DeVuono M V., Parker LA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Review of Potential Mechanisms. *Cannabis Cannabinoid Res* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];5(2):132. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3367347072/>
39. Woods J, Wright N, Gee J, Scobey M. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: An Emerging Drug-Induced Disease. *Am J Ther* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Jul 9];23(2):e601–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24413371/>
40. Ye L, Cao Z, Wang W, Zhou N. New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. *Curr Mol Pharmacol* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2021 Jul 9];12(3):239. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316864585/>
41. Richards JR, Lapoint JM, Burillo-Putze G. Cannabinoid hyperemesis syndrome: potential mechanisms for the benefit of capsaicin and hot water hydrotherapy in treatment. <https://doi.org/10.1080/1556365020171349910> [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2021 Jul 9];56(1):15–24. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15563650.2017.1349910>
42. Richards JR, Gordon BK, Danielson AR, Moulin AK. Pharmacologic Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Systematic Review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];37(6):725–34. Available from: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.1931>
43. Khattar N, Routsolias JC. Emergency Department Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Review. *Am J Ther* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Jul 9];25(3):e357–61. Available from: https://journals.lww.com/americantherapeutics/Fulltext/2018/06000/Emergency_Department_Treatment_of_Cannabinoid.9.aspx
44. Zhu JW, Gonsalves CL, Issenman RM, Kam AJ. Diagnosis and Acute Management of Adolescent Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Systematic Review. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Jul 9];68(2):246–54. Available from: <http://www.jahonline.org/article/S1054139X20304559/fulltext>
45. Hickey JL, Witsil JC, Mycyk MB. Haloperidol for treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 Jul 9];31(6):1003.e5–1003.e6. Available from: <http://www.ajemjournal.com/article/S0735675713001265/fulltext>
46. McConachie SM, Caputo RA, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Efficacy of Capsaicin for the Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Systematic Review:

- <https://doi.org/101177/1060028019852601> [Internet]. 2019 May 18 [cited 2021 Jul 9];53(11):1145–52. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028019852601?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
47. Wagner S, Hoppe J, Zuckerman M, Schwarz K, McLaughlin J. Efficacy and safety of topical capsaicin for cannabinoid hyperemesis syndrome in the emergency department. <https://doi.org/101080/1556365020191660783> [Internet]. 2019 Jun 2 [cited 2021 Jul 9];58(6):471–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15563650.2019.1660783>
 48. Dean DJ, Sabagha N, Rose K, Weiss A, France J, Asmar T, et al. A Pilot Trial of Topical Capsaicin Cream for Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];27(11):1166–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acem.14062>
 49. Dezieck L, Hafez Z, Conicella A, Blohm E, O'Connor MJ, Schwarz ES, et al. Resolution of cannabis hyperemesis syndrome with topical capsaicin in the emergency department: a case series. <http://dx.doi.org/101080/1556365020171324166> [Internet]. 2017 Sep 14 [cited 2021 Jul 9];55(8):908–13. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15563650.2017.1324166>
 50. Schreck B, Wagener N, Caillet P, Gérardin M, Cholet J, Spadari M, et al. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Review of the literature and of cases reported to the French addictovigilance network. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Jan 1;182:27–32.
 51. Nourbakhsh M, Miller A, Gofton J, Jones G, Adeagbo B. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Reports of Fatal Cases. *J Forensic Sci* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Jul 9];64(1):270–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1556-4029.13819>
 52. Kuerbis A, Sacco P, Blazer DG, Moore AA. Substance Abuse Among Older Adults. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 10];30(3):629. Available from: </pmc/articles/PMC4146436/>
 53. Generalitat de Catalunya (gencat). BeTrAD. *Drugs* [Internet]. [cited 2021 Jul 10]. Available from: https://drogues.gencat.cat/en/professionals/projectes_internacionals/betrad/
 54. Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, et al. Prevalence and Correlates of DSM-5 Cannabis Use Disorder, 2012–2013: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Jul 11];173(6):588. Available from: </pmc/articles/PMC5026387/>
 55. Kondo K, Morasco BJ, Nugent S, Ayers C, O'Neil ME, Freeman M, et al. Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use Disorder: A Systematic Review. *Pharmacother Treat Cannabis Use Disord A Syst Rev* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555373/>
 56. NG C, DM D. Older marijuana users in substance abuse treatment: Treatment settings for marijuana-only versus polysubstance use admissions. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Jul 10];105:28–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443888/>
 57. Chhatre S, Cook R, Mallik E, Jayadevappa R. Trends in substance use admissions among older adults. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2017 Aug 22 [cited 2021 Jul 10];17(1). Available from: </pmc/articles/PMC5568321/>
 58. Choi NG, Dinitto DM, Marti CN. Older adults who use or have used marijuana: Help-seeking for marijuana and other substance use problems. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 10];77:185–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2017.02.005>
 59. NG C, DM D, CN M. Older-adult marijuana users and ex-users: Comparisons of sociodemographic characteristics and mental and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2016 May 31 [cited 2021 Jul 10];165:94–102. Available from: <https://europepmc.org/article/med/27282425>

60. Choi N, DiNitto D. Older-Adult Marijuana Users in Substance Use Treatment: Characteristics Associated with Treatment Completion. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2021 Jul 10];52(3):218–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252613/>
61. Kuerbis A. Substance Use among Older Adults: An Update on Prevalence, Etiology, Assessment, and Intervention. *Gerontology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jul 10];66(3):249–58. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/504363>
62. Kondo KK, Morasco BJ, Nugent SM, Ayers CK, O’Neil ME, Freeman M, et al. Pharmacotherapy for the treatment of cannabis use disorder: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2020 Mar 17;172(6):398–412.
63. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Foll B Le, Group CD and A. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Jan 28 [cited 2021 Jul 9];2019(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6360924/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252613/)
64. Choi CJ, Weiss SH, Nasir UM, Pyrsopoulos NT. Cannabis use history is associated with increased prevalence of ascites among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A nationwide analysis. *World J Hepatol*. 2020 Nov;12(11):993–1003.

Parte 4. Últimas tendencias

Capítulo 8: Nuevas líneas de tratamiento y retos de futuro

8.1.Cannabidiol

Maria Teresa Pons Cabrera y Hugo López Pelayo

El cannabidiol (CBD) es uno de los más de 140 compuestos presentes en la planta del cannabis. Es un compuesto que goza de mucha popularidad en la opinión pública como compuesto de productos de estética o complemento alimenticio. Actualmente en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprueba su uso en epilepsia en combinación con otros antiepilépticos para tratar crisis debidas a dos enfermedades raras; el síndrome de Dravet y el de Lennox-Gastaut, a partir de los 2 años (1).

Se trata de un compuesto bien tolerado y que no presenta acción psicoactiva y, por ello, se observa como un candidato ideal para su uso clínico en un amplio rango de potenciales efectos terapéuticos. Se pueden encontrar numerosos estudios experimentales tanto in vitro como in vivo para diversas aplicaciones, en las que ha mostrado propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, antipsicóticas, analgésicas y antiepilépticas, entre otras (2). Por todo ello, se dedica un capítulo específico al CBD.

Este compuesto actúa sobre diferentes sistemas receptoriales, incluyendo los sistemas opioide, serotoninérgico y cannabinoide. En este último actúa como antagonista no competitivo, de baja afinidad por el receptor CB1. Inhibe la señal endocannabinoide de forma dosis-dependiente y, en general, modula el tono del sistema endocannabinoide (3).

Su amplia promoción como remedio natural para muchos problemas de salud lo ha elevado a tema de interés para el campo de la salud pública. Mientras la regulación de los productos que contienen CBD se mantiene en términos poco claros, crecen los suplementos que lo contienen y se extiende la idea de que son seguros para los consumidores, sea o no éste el caso. También se se menciona en algunos estudios la inexactitud en el etiquetado de estos productos (4), lo que aún complica más delimitar el alcance de las consecuencias del uso de estos productos.

En el campo de la psiquiatría se ha llegado a sugerir su utilidad como antipsicótico, antidepresivo, ansiolítico, procognitivo y anti-craving (5,6). De hecho, en un estudio sobre su efecto en las adicciones, se evalúa su capacidad para mejorar la prevención de recaídas, demostrando que efectivamente, lleva a disminuir la búsqueda de sustancia

relacionada con el estrés y el contexto en un modelo animal. Además, se observa que lleva a cabo su acción sin provocar tolerancia, sedación y sin interferir en la motivación. En este estudio también se observó una disminución de la ansiedad y del desarrollo de conductas impulsivas (7). Se ha demostrado seguro y bien tolerado, con pocos y leves efectos adversos (administrado en humanos en una duración de entre 1 a 14 semanas y a una dosis oral de entre 200 y 3000 mg al día), aunque se ha de monitorizar por la posibilidad de interacciones por su potencial inhibidor del citocromo P450 (8). Asimismo, parece tener escaso riesgo de abuso, lo que lo hace un buen candidato terapéutico (9). Su administración sistémica ha demostrado regular la actividad dopaminérgica mesolímbica y se ha visto que tiene potencial de atenuar la desregulación de los circuitos mesolímbicos provocada por otras sustancias. Ello hace pensar en su utilidad como tratamiento en los trastornos por uso de sustancias (3).

Los estudios con CBD puro en pacientes con trastorno por uso de cannabis son limitados. Se resumen en la tabla 8.1.1.

Tabla 8.1.1. Estudios que utilizan CBD para el tratamiento del trastorno por uso de cannabis.

Referencia	Población (N, edad en años)	Características del usuario (frecuencia/cantidad de consumo y motivación)	Tipo de estudio	Intervención	Resultados	Tiempo de seguimiento
Shannon et al., 2015 (10)	1 paciente, 27	Con TB y adicción a la marihuana con uso diario, (el paciente no buscaba tratamiento)	Estudio de un caso (observación del consumo, la ansiedad y el sueño)	Tratamiento durante 3 meses con 24mg de aceite de CBD, 1 mes con 18mg	Mantenimiento de la abstinencia 3 meses Mejoría en ansiedad y sueño	3 m (duración del estudio con tratamiento)
Crippa et al., 2013 (11)	1 paciente, 19	Diagnóstico de dependencia al CNN, con uso de 4-8 porros/d desde los 13a, elevada interferencia e intentos de cese previos (con sintomatología abstinencial importante), acepta ingresar para DTX	Estudio de un caso (efecto del CBD sobre la abstinencia al CNN)	Día 1: 300mg Día 2-10: 600mg CBD Día 11: 300mg CBD	Abstinencia durante los 11d de tratamiento con CBD (tras ello, recae, pero con consumo menor: 1-2 porros/s) Sin síntomas de abstinencia durante la retirada	6 m
Solowij et al., 2018 (12)	20 pacientes, 20,6-46,8	Consumidores regulares de 5.17 a de media; frecuencia media de 25 d/m; no buscaban tratamiento	Estudio abierto con 10 semanas de tratamiento	200mg CBD/d + TAU	No diferencias en el consumo en la observación basal vs postratamiento Bien tolerado Mejoría en control atencional y síntomas psicológicos, menos síntomas depresivos y psicóticos postratamiento	1s, 1m y 3 m tras tratamiento
Pokorsky et al., 2017 (13)	8 pacientes, 21-62	Ingresa en una clínica para DTX voluntaria de CNN	Ensayo abierto a 7 días de tratamiento	5 pacientes 600mg 3 pacientes 1200mg	4 pacientes mantuvieron la abstinencia a los 28 días (3 de ellos habían recibido tratamiento con 1200mg)	28 d
Freeman et al., 2020 (14))	48 pacientes en la 1ª fase + 34 en la 2ª, 16-60	Criterios de TUC, motivados para el cese, al menos 1 intento previo fallido	Ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado por placebo, de fase 2a	1ª fase 4 grupos: placebo, 200, 400 y 800 mg de CBD. 2ª fase 3 grupos: placebo, 400 y 800mg+Breve intervención EM	Con 400 mg/día el número de días de abstinencia aumentó en 0,48 días por semana (IC del 95%: 0,15 a 0,82) en comparación con placebo 200mg se vio ineficaz 400 y 800mg de CBD más eficaces que placebo para reducir el uso	24 s

Referencia	Población (N, edad en años)	Características del usuario (frecuencia/cantidad de consumo y motivación)	Tipo de estudio	Intervención	Resultados	Tiempo de seguimiento
					Bien tolerado	

CNN: cannabis; TB: trastorno bipolar; EM: entrevista motivacional; TUC: trastorno por uso de cannabis; DT: desintoxicación; d: día; s: semana; TAU: tratamiento habitual (por sus siglas en inglés, “Treatment as usual”).

De las cinco publicaciones identificadas dos son casos clínicos, 2 estudios abiertos sin grupo control y tan solo 1 ensayo clínico controlado (14).

Recientemente, se ha llevado a cabo el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con CBD para pacientes con trastorno por uso de cannabis. En éste, se concluye que, dosis de 400 y 800mg serían seguras y más eficaces que placebo para reducir el consumo de cannabis (14). A pesar de ser un estudio correctamente diseñado y con resultados positivos, se ha de mencionar que no fue el principal objetivo del estudio el de probar eficacia y, asimismo, incluye únicamente usuarios motivados para el abandono del consumo. Además, otros investigadores cuestionan su relevancia clínica, ya que el beneficio en días de abstinencia por semana obtenido con los brazos de tratamiento con CBD, en comparación con el del brazo con placebo es clínicamente poco relevante (todos los grupos, incluyendo el de placebo se abstuvieron de consumir cannabis entre 4 y 5 días en la 4ª semana de tratamiento) (15).

Como conclusión, la evidencia del beneficio del CBD en el tratamiento del trastorno por uso de cannabis es muy escasa. La mayoría de los estudios clínicos que incluyen el CBD lo hacen en combinación con otras sustancias. El uso del CBD aislado, sin combinación con otras sustancias, solamente se reporta en pocos casos y series (16). Sin embargo, la variedad de estudios preclínicos presentes, así como su mecanismo de acción y efectos beneficiosos sobre diferentes circuitos cerebrales y síntomas lo hacen un buen candidato para futuros estudios de tratamiento de la adicción al cannabis, si bien probablemente en combinación con otros abordajes como los de tipo psicoterapéutico.

8.2. Otros tratamientos farmacológicos en investigación

Maria Teresa Pons Cabrera y Hugo López Pelayo

En la actualidad no hay tratamientos específicos aprobados para el tratamiento del trastorno por uso de cannabis (17). A continuación, se tratará de resumir la evidencia existente sobre la investigación que se está llevando a cabo para determinar las posibilidades de tratamiento farmacológico de este trastorno. Para ello, se consultan ensayos registrados en la base de datos de estudios clínicos americana www.clinicaltrials.gov.

El acento del apartado se pone en aquellas medicaciones encaminadas a promover la abstinencia o el cese o reducción del consumo de cannabis en comparación con placebo, otras sustancias o tratamiento de soporte en personas diagnosticadas de trastorno por uso de cannabis, abuso o dependencia al cannabis, con uso crónico o consumo elevado.

Las principales sustancias estudiadas se pueden dividir en diferentes grupos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos, preparados con THC y otros cannabinoides, N-acetilcisteína, estabilizadores del ánimo, anticonvulsivantes y gabaérgicos (entre los que se ha ensayado clonazepam, pregabalina, gabapentina, topiramato, baclofeno y zolpidem) y agentes hormonales (progesterona y oxitocina). Otros agentes que se han ensayado, pertenecientes a otros grupos son la guanfacina, los antipsicóticos (sobre todo en pacientes con comorbilidad con un trastorno psicótico), los antagonistas opioides, la vareniclina, la lorcaserina, la ketamina, el aprepitant, los inhibidores de la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), la buspirona, los derivados anfetamínicos (en pacientes comórbidos con TDAH), la prazosina y la citicolina.

A continuación, se muestra una tabla-resumen de los resultados de ensayos clínicos para el tratamiento farmacológico del trastorno por uso de cannabis actuales (Tabla 8.2.1).

Tabla 8.2.1. Ensayos clínicos para el tratamiento farmacológico del trastorno por uso de cannabis.

Grupo farmacológico	Sustancia ensayada	Estrategia de asociación	Comparador	Fase del estudio	Objetivo principal del estudio	ID	Resultados	Comentario
ISRS y otros antidepresivos	Fluoxetina	TCC o EM	Placebo	II	Reducción días consumo	NCT00149643	-	Pacientes con TDM + abuso o dependencia a marihuana
	Vilazodona	EM o MC	Placebo EM/MC	II	Reducción o cese consumo	NCT01574183	-	
	Bupropion	TCC	Placebo + TCC	IV	Reducción consumo	NCT00936299	-	Pacientes con TDAH + dependencia a nicotina + abuso o dependencia a CNN
	Venlafaxina liberación prolongada	.	Placebo	II	Desintoxicación	NCT00131456	-	Pacientes con TDM o distimia + adicción a la marihuana
	Atomoxetina	EM	.	II	Reducción consumo	NCT00167297	N/D	
		EM	Placebo + EM		Reducción consumo	NCT00360269	-	Pacientes con ADHD + dependencia al CNN
	Vortioxetina	.	.	II, III	Reducción gravedad del TUC (en pacientes con síntomas de ansiedad o depresión).	NCT03485274	N/D	
Cannabinoides	Nabiximol (2,7 mg / 2,5 mg THC/CBD, Solución)	EM/TCC	Placebo + EM/TCC	II	Reducción uso/Desintoxicación	NCT01747850	+	
	CBD	.	Placebo	I	Reducción consumo	NCT03102918	-	
				II	Reducción consumo	NCT02044809	N/D	

Grupo farmacológico	Sustancia ensayada	Estrategia de asociación	Comparador	Fase del estudio	Objetivo principal del estudio	ID	Resultados	Comentario
	Nabilona (cannabinoide sintético que mimetiza el THC)	.	Placebo	II, III	Reducción consumo	NCT01347762	-	
	Dronabinol	Clonidina	Placebo	II, III	Reducción consumo	NCT01598896	+	Pacientes con SCZ + dependencia a CNN
		Lofexidina	Placebo	II, III	Reducción consumo y desintoxicación	NCT01020019	-	
		.	Placebo	II	Reducción consumo	NCT00217971	+	
		.	Placebo	I, II	Reducción consumo	NCT01394185	+	
	AEF0117 (Antagonista CB1)	.	Placebo	II	Reducción del consumo	NCT03717272	N/D	
N-acetilcisteína	.		Placebo	II, III	Desintoxicación	NCT03055377	N/D	
	MC		Placebo + MC	II	Reducción consumo	NCT01005810	+	
	MC		Placebo	III	Desintoxicación	NCT01675661	-	
	.		Placebo	II	Desintoxicación	NCT01439828	N/D	
	TCC		Placebo + TCC	IV	Reducción consumo	NCT04627922	N/D	
Estabilizadores del ánimo, anticonvulsivos y gabaérgicos	Clonazepam	.	Placebo	II	Prevención recaídas	NCT02913924	N/D	
	Gabapentina	.	Placebo	II	Reducción consumo	NCT00395044	+	
		Consejo conductual guiado	Placebo + Consejo conductual guiado	II	Reducción consumo	NCT00974376	+	

Grupo farmacológico	Sustancia ensayada	Estrategia de asociación	Comparador	Fase del estudio	Objetivo principal del estudio	ID	Resultados	Comentario
	Pregabalina	.	.	I	Reducción consumo	NCT01511640	N/D	
	Topiramato	.	Placebo	II	Reducción consumo	NCT01110434	+	
	Baclofeno	Tratamiento psicosocial	Placebo + tratamiento psicosocial	II	Desintoxicación	NCT02011516	-	
		.	Placebo	II	Reducción consumo	NCT00373295	+	
	Zolpidem LP	EM/TCC	Placebo + EM/TCC	II, III	Desintoxicación	NCT01685073	+	
Agentes hormonales	Progesterona	.	Placebo	No aplicable	Reducción consumo	NCT02579421	-	
	Oxitocina	EM	Placebo + EM	No aplicable	Reducción consumo	NCT01827332	+	
Guanfacina LP (agonista alfa2)		.	.	I	Reducción consumo	NCT01467999	+	
Antipsicóticos	Quetiapina	.	Placebo	II	Reducción consumo y desintoxicación	NCT01697709	N/D	
	Quetiapina	Topiramato	Quetiapina + placebo	IV	Reducción consumo	NCT00393978	+	Pacientes con TB I y trastorno relacionado con uso de CNN
	Clozapina vs risperidona	.	Risperidona	IV	Reducción consumo	NCT01639872	-	Pacientes con SCZ + TUC
	Clozapina	.	Tratamiento habitual	IV	Reducción consumo	NCT00498550	-	
Antagonista opioide	Naltrexona inyectable de larga duración	.	.	I, II	Cambio en el uso	NCT02088177	+	
	Naltrexona	EM/TCC	.	II	Reducción consumo	NCT04139668	-	
Vareniclina		.	Placebo	II	Reducción consumo	NCT03980561	-	

Grupo farmacológico	Sustancia ensayada	Estrategia de asociación	Comparador	Fase del estudio	Objetivo principal del estudio	ID	Resultados	Comentario
Lorcaserina	.	.	Placebo	I	Reducción consumo	NCT03637842	N/D	
	Sensor móvil	.	.	I	Reducción consumo	NCT02932215	N/D	
Ketamina	EM/Mindfulness	.	.	I	Desintoxicación o reducción significativa	NCT02946489	+	
Aprepitant	Consejo conductual guiado	Placebo + Consejo conductual guiado	Placebo + Consejo conductual guiado	II	Reducción consumo	NCT01611948	-	
PF-04457845 (Inhibidor FAAH, antiinflamatorio)	.	.	Placebo	II	Reducción consumo	NCT03386487	N/D	
Bupiriona	EM/manejo de contingencias	Placebo + EM/manejo de contingencias	Placebo + EM/manejo de contingencias	IV	Desintoxicación	NCT00875836	-	
	EM	Placebo + EM	Placebo + EM	II	Reducción consumo	NCT00360191	N/D	
	EM	Placebo + EM	Placebo + EM	II	Reducción consumo	NCT00149617	N/D	
Anfetaminas	Metilfenidato	.	Placebo	III	Reducción consumo	NCT03481959	N/D	Estudio en pacientes comórbidos con TDAH
	Sal de amfetamina de LP	.	Placebo	II, III	Desintoxicación	NCT02803229	N/D	Estudio en pacientes comórbidos con TDAH
Prazosina	.	.	.	IV	Reducción consumo	NCT04721353	N/D	
Citicolina	.	.	Placebo	II	Reducción consumo	NCT00158249	N/D	

N/D: no disponibles; +: tamaño del efecto según d-cohen >0.2 según resultados disponibles en clinicaltrials.gov (sin revisión por pares, calculado por los autores de la revisión); -: tamaño del efecto menor a <0.2 o ausencia de diferencias entre grupos (sin revisión por pares, calculado por los autores de la revisión); CNN: cannabis; TDM: trastorno depresivo mayor; EM: entrevista motivacional; MC: manejo de contingencias; TCC: terapia cognitivo conductual; LP: liberación prolongada; TB: trastorno bipolar; SCZ: esquizofrenia.

El objetivo de este capítulo es revisar qué fármacos están en estudio para el trastorno por consumo de cannabis, no se valora la calidad de estos ni las conclusiones a las que llegan.

Como se puede observar en la tabla adjunta, algunos resultados disponibles son positivos. En concreto, aquellos agentes que han arrojado algunos resultados positivos son la nabilona, nabiximol, gabapentina, topiramato, naltrexona, oxitocina, zolpidem o la ketamina. En general, los ensayos con antidepresivos, o antipsicóticos, no han resultado efectivos en la reducción del uso en el paciente con trastorno por uso de cannabis. Aún con lo anterior, cabe recordar una serie de conceptos que no permiten generalizar resultados o llegar a conclusiones aplicables a la clínica. En parte de los ensayos el cese del consumo no era un objetivo principal, más habitualmente lo era la reducción (no habiendo consenso sobre lo que constituiría una reducción clínicamente significativa). También en otra parte de ellos, se estudiaban otros como objetivos primarios. Por otro lado, otras de las limitaciones de estos estudios son el bajo número de individuos incluidos y su heterogeneidad, así como la heterogeneidad de los diseños y las co-intervenciones. Además, a la hora de expresar los resultados en la tabla, no se ha tenido en cuenta el número de abandonos por efectos adversos u otros motivos y si el resultado positivo era significativo o no o clínicamente relevante.

Por tanto, en estos momentos no se puede concluir beneficio con el uso ninguno de los agentes farmacológicos ensayados de cara al tratamiento de la adicción al cannabis, pero sí vale la pena mantenerse al día para ver en los próximos años qué impacto tendrán y cómo actualizarán las guías de práctica clínica.

8.3. Estimulación cerebral

Maria Teresa Pons Cabrera y Hugo López Pelayo

Cada vez son más conocidos los cambios en la estructura del cerebro, su función y neurobiología asociados con el desarrollo de trastornos por uso de sustancias, mediante la desregulación de las emociones, cogniciones y conductas. Estos cambios conducen la transición de un uso ocasional y recreativo a un uso problemático característico de los trastornos por uso de sustancias. En apartados anteriores se han detallado los mecanismos cerebrales subyacentes a estos procesos en relación con el trastorno por uso de cannabis. Asimismo, también se ha mencionado la falta de un tratamiento farmacológico aprobado

y estandarizado para esta adicción, lo que hace especialmente interesante el estudio de nuevas modalidades de tratamiento.

Este apartado se refiere a aquellos abordajes relacionados con la neuromodulación. Las técnicas de neuromodulación operan mediante una actuación directa sobre determinadas áreas cerebrales para influir sobre los circuitos funcionales que lleven a resultados comportamentales o cognitivos medibles.

Hay varias formas de neuromodulación. Un grupo lo forman las técnicas no invasivas, tales como la estimulación magnética transcraneal (TMS, por sus iniciales en inglés), que habitualmente se utiliza en su modalidad rTMS (estimulación magnética transcraneal repetitiva) cuando se quiere inducir cambios en la actividad cerebral que duran más allá del periodo de estimulación. Otra de ellas es la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS, por sus siglas en inglés), entre otras. Estas técnicas de neuroestimulación superficial permiten alcanzar áreas corticales relacionadas con los circuitos de recompensa. Otra forma de neuromodulación la componen las técnicas invasivas. Entre ellas, la más conocida es la estimulación cerebral profunda (o deep brain stimulation, DBS), con capacidad de alcanzar áreas subcorticales. Cabe mencionar otras formas de neuroestimulación adicionales menos estudiadas, como la estimulación del nervio vago o el trigémino. Las técnicas mencionadas, aunque no aprobadas hasta la fecha para el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias han mostrado prometedores resultados preliminares en estudios sobre adicciones, logrando reducir el uso de la sustancia o el deseo intenso de consumir (18).

Una revisión reciente examina el papel de la neuroestimulación en las adicciones y halla estudios que incluyen pacientes con distintos trastornos por uso de sustancias incluyendo el cannabis (19). Sobre la rTMS, se ha utilizado para adicción al alcohol, cocaína, metanfetamina, opiodes, cannabis y nicotina. Las zonas estimuladas son el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex prefrontal medial y el córtex cingulado anterior. En cuanto a la tDCS, se ha ensayado en pacientes con uso de alcohol, cocaína, cannabis y nicotina, con el córtex prefrontal dorsolateral como área diana y su uso también lleva a reducciones en el craving y uso de la sustancia. Sin embargo, no detallan resultados específicos en la adicción a cannabis. Otra revisión sobre neuromodulación en trastornos por uso de sustancias, encuentra un estudio con resultados positivos sobre el uso de la tDCS en 25 consumidores crónicos de cannabis. Se aplicaron 10 Hz sobre el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y derecho de los individuos. Los resultados mostraron

que la estimulación del lado derecho, pero no el izquierdo, reducía el deseo de consumir cannabis. Para el resto de las técnicas revisadas, o bien no se hallan estudios en pacientes con adicción al cannabis o bien los resultados son negativos (20).

Otro estudio reciente que recopila información sobre el uso de rTMS en adicciones, con especial foco en la adicción al cannabis, halla tres estudios en esta población. Concluye que, hasta la fecha, los resultados son prometedores en cuanto a la factibilidad y tolerabilidad de las técnicas para su uso en pacientes con trastorno por uso de cannabis. Sin embargo, los estudios son escasos y heterogéneos, aún con el gran interés que suscita el tema. Por ello, destaca la importancia de llevar a cabo más estudios encaminados a investigar su eficacia o utilidad clínica en el trastorno por uso de cannabis (18).

A continuación, se resumen los resultados de los estudios mencionados, obtenidos de los trabajos citados, en relación con la adicción al cannabis.

Tabla 8.3.1. Resumen estudios sobre estimulación cerebral para el tratamiento del trastorno por uso de cannabis.

Referencia	Población (tamaño muestral, tipo de usuario, edad en años)	Intervención (tipo de estimulación, área)	Control	Resultados	Tiempo de seguimiento
Sahlem et al., 2018 (21)	18 pacientes con TUC, que no buscaban tratamiento, 26 ($\pm 17,9$).	rTMS, CPFDL izq	Estudio randomizado doble ciego, con electrodos de simulación	No recogen resultados de uso/abstinencia 16 completaron estudio, buena tolerabilidad. No reducción significativa MCQ con tratamiento activo.	Seguimiento en 3 visitas, 2 de ellas con sesiones de rTMS
Sahlem et al., 2020 (22)	9 pacientes con criterios de DSM-5 para, al menos TUC moderado que querían reducir su uso, 38,3 ($\pm 11,2$).	2s de rTMS, CPFDL izq	Estudio abierto, con electrodos de simulación	3 completaron el estudio y redujeron el uso (de $31,7 \pm 15,1$ DE sesiones/s a $17,0 \pm 13,5$ DE, $17,7 \pm 12,3$ DE, $15,3 \pm 12,1$ DE y $15,3 \pm 12,1$ DE sesiones/s en las 4s siguientes) y el deseo de consumir. Buena tolerabilidad excepto en 1 paciente (cefalea).	20 sesiones en 2 semanas, más seguimiento de 4 semanas más
Prashad et al., 2019 (23)	10 participantes con uso regular de cannabis, 10 controles no consumidores, 33,9 ($\pm 14,1$)	rTMS, CCP/precuneus	Diseño cruzado aleatorizado en pacientes y controles: *50% 1ª sesión LF-rTMS - 2ªHF.; *50%1ª sesión HF-rTMS - 2ªLF-rTMS	No recogen resultados de uso/abstinencia. En el basal, los consumidores mostraban saliencia reactiva a estímulos externos auto-relevantes, que se normalizó al nivel de los controles tras la sesión de HF- rTMS	Recogen información en 2 sesiones separadas 1 semana.
Boggio. Et al., 2010 (24)	25 consumidores de marihuana, con uso durante 5,8 años ($\pm 2,7$); y en 5,5 ($\pm 1,9$) episodios de uso a la semana, 22,8 ($\pm 2,6$)	tCDS, CPFDL	Randomizado, doble-cego, controlado con sesiones de simulación, 1 sesión	No recogen resultados de uso/abstinencia Evidencias de alteración en los circuitos de la toma de decisiones en consumidores crónicos. Disminución de deseo de consumir con estimulación dcha anódica e izq catódica	No seguimiento (prueba antes-después de la estimulación)

TUC: trastorno por uso de cannabis; a: año; CPFDL: córtex prefrontal dorsolateral; CCP: córtex cingulado posterior; HF-rTMS: rTMS de alta frecuencia (por sus siglas en inglés); LF- rTMS: rTMS de baja frecuencia; MCQ: Marijuana Craving Questionnaire, cuestionario para medir el deseo de consumir por marihuana; a: año; s: semana; DE: desviación estándar.

Las técnicas de neuromodulación han mostrado resultados prometedores en el campo de las adicciones (más en concreto la rTMS y la tCDS). Sin embargo, en la adicción al cannabis la investigación de las técnicas de neuromodulación no ha podido, hasta el momento, arrojar resultados sólidos y concluyentes.

En resumen, las líneas de investigación principales en el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis son la estimulación cerebral superficial, los derivados cannabinoides (nabilona, nabiximol y cannabidiol), los antiepilépticos (gabapentina y topiramato), el zolpidem, la ketamina y la oxitocina. Ninguno de ellos es una herramienta de uso rutinario, pero son opciones con potencial terapéutico que hay que ver cómo evolucionan en los próximos 5-10 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. CIMA: EPIDYOLEX 100 MG/ML SOLUCION ORAL [Internet]. [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1191389001>
2. Larsen C, Larsen C, Shahinas J. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *J Clin Med Res* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jul 8];12(3):129–41. Available from: <https://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/4090>
3. Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 Feb 19 [cited 2021 Jul 8];10(FEB):63. Available from: www.frontiersin.org
4. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* [Internet]. 2019 Apr 4 [cited 2021 Jul 8];365. Available from: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l1141>
5. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. Vol. 74, *NeuroToxicology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 282–98.
6. Elsaid S, Kloiber S, Le Foll B. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier B.V.; 2019. p. 25–75.
7. Gonzalez-Cuevas G, Martin-Fardon R, Kerr TM, Stouffer DG, Parsons LH, Hammell DC, et al. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Sep;43(10):2036–45.
8. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Oct;45(11):1799–806.
9. Babalonis S, Haney M, Malcolm RJ, Lofwall MR, Votaw VR, Sparenborg S, et al. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Mar;172:9–13.
10. Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana: A case report. *Altern Ther Health Med*. 2019 Jun;25(6):40–3.
11. Crippa JAS, Hallak JEC, Machado-De-Sousa JP, Queiroz RHC, Bergamaschi M, Chagas MHN, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: A case report. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Apr;38(2):162–4.
12. Solowij N, Broyd SJ, Beale C, Prick JA, Greenwood LM, Van Hell H, et al. Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018 Mar;3(1):21–34.
13. Pokorski I, Clement N, Phung N, Weltman M, Fu S, Copeland J. Cannabidiol in the management of in-patient cannabis withdrawal: Clinical case series. *Future Neurol*. 2017 Aug;12(3):133–40.
14. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The Lancet Psychiatry*. 2020;0(0).
15. Hjorthøj C, Posselt CM, Baandrup L. Cannabidiol for cannabis use disorder: too high hopes? Vol. 7, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2020. p. 838–9.
16. Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res*. 2020 Dec;2(1):2.
17. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Foll B Le, Group CD and A. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Jan 28 [cited 2021 Jul 9];2019(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6360924/](http://pmc/articles/PMC6360924/)
18. Kearney-Ramos T, Haney M. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a potential treatment approach for cannabis use disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2021 Mar;110290.

19. Mahoney JJ, Hanlon CA, Marshalek PJ, Rezai AR, Krinke L. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: Review of modalities and implications for treatment [Internet]. Vol. 418, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Nov 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002757/>
20. Coles AS, Kozak K, George TP. A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders. *Am J Addict* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Oct 9];27(2):71–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajad.12674>
21. Sahlem GL, Baker NL, George MS, Malcolm RJ, McRae-Clark AL. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) administration to heavy cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018 Jan;44(1):47–55.
22. Sahlem GL, Caruso MA, Short EB, Fox JB, Sherman BJ, Manett AJ, et al. A case series exploring the effect of twenty sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cannabis use and craving. Vol. 13, *Brain Stimulation*. Elsevier Inc.; 2020. p. 265–6.
23. Prashad S, Dedrick ES, To WT, Vanneste S, Filbey FM. Testing the role of the posterior cingulate cortex in processing salient stimuli in cannabis users: an rTMS study. *Eur J Neurosci*. 2019 Aug;50(3):2357–69.
24. Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, Fecteau S, Pascual-Leone A, Fregni F. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend*. 2010 Dec;112(3):220–5.

SOCIDROGALCOHOL

Sociedad Científica Española
de Estudios sobre el Alcohol,
el Alcoholismo y las otras Toxicomanías



FINANCIADO POR

