

**UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
Y SALUD PÚBLICA, CIENCIAS DE LA
ALIMENTACIÓN, TOXICOLOGÍA Y
MEDICINA LEGAL**



**VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA**

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 – MEDICINA

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE PROBABILIDADES Y PREDICTORES
ENTRE DISTINTOS ESTADIOS DE USO DE SUSTANCIAS Y DESARROLLO
DE COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA A NIVEL POBLACIONAL EN EEUU**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Ludwing Flórez Salamanca, Licenciado en Medicina y Cirugía

Directora:

Dra. Carmen Sáiz Sánchez

Valencia, Julio 20 de 2019



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina i Odontología

Carmen Saiz Sánchez, Doctora en Medicina y Profesora Titular de la Universidad de Valencia del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación Toxicología y Medicina Legal y directora de esta Tesis

CERTIFICA

Que Ludwing Flórez Salamanca, Licenciado en Medicina Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el presente trabajo de investigación, titulado *"Estudio epidemiológico de probabilidades y predictores entre distintos estadios de uso de sustancias y desarrollo de comorbilidad psiquiátrica a nivel poblacional en EEUU"*, el cual posee la suficiente calidad científica y reúne los requisitos exigidos en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES para ser presentado y defendido para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así coste y a los efectos oportunos se expide el presente certificado en Valencia a 7 de mayo de 2019

Fdo: Prof. Dra. CARMEN SÁIZ SÁNCHEZ,

A Jose, mi maravilloso compañero de camino.

A nuestra felicidad juntos y a nuestros planes de familia.

AGRADECIMIENTOS

A Jose, por ser mi principal inspiración y apoyo. Por ayudarme cada día a ser mejor en todos los aspectos posibles. ¡Gracias por hacerme tan feliz!

A mi familia de origen por haber plantado bases sólidas para ser lo que soy.

A mi nueva familia extensiva, por su calurosa acogida y generosidad.

A la Dra. Sáiz por todo el apoyo y asesoría en este proceso.

RELACIÓN DE ARTÍCULOS

Esta tesis se basa en los siguientes artículos (por orden cronológico de publicación):

1. Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ, García-Rodríguez O, Wang S, Blanco C. Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 2013 Sep 1;132(1-2):127-33. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.01.013. Epub 2013 Feb 15. (Anexo I)
2. Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R, Hasin DS, Cottler L, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of transition from abuse to dependence on alcohol, cannabis, and cocaine: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2013 May;39(3):168-79. doi: 10.3109/00952990.2013.772618. (Anexo I)
3. Blanco C, Hasin D, Wall MM, Flórez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S, Kerridge BT, Olfson M. Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry.* 2016 Apr;73(4):388-95. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3229. (Anexo I)

ÍNDICE

Listado de abreviaturas	15
Listado de tablas y figuras	17
Declaración de conflicto de intereses	19
Origen y motivación.....	21
Resumen (castellano)...	23
Abstract (english)...	25
1. Introducción	27
1.1. Introducción	29
1.2. Consecuencias médicas generales del uso de sustancias.....	30
1.3. Consecuencias para la salud mental del uso de sustancias.....	32
1.4. Consecuencias económicas y sociales del uso de sustancias.....	34
1.5. Trastornos por uso de sustancias.....	35
1.6. Epidemiología del uso de sustancias y trastornos por uso de sustancias en Estados Unidos de América.....	38
1.7. Importancia de estudiar la transición entre distintos estadios de severidad de uso de sustancias y el desarrollo prospectivo de comorbilidad psiquiátrica.....	42

1.8. Estudios epidemiológicos, su importancia para el estudio del uso de sustancias a nivel poblacional y sus características.....	46
2. Hipótesis y Objetivos	53
2.1 Justificación e Hipótesis	55
2.2.1 Objetivos generales	57
2.2.2 Objetivos específicos	58
3. Material y métodos	59
3.1 Organización del trabajo de tesis doctoral.....	61
3.1.1 Artículos de la tesis por compendio de publicaciones.....	63
3.2 Material y métodos	75
3.2.1 Artículo 1.....	80
3.2.2 Artículo 2.....	83
3.2.3 Artículo 3.....	85
4. Resultados.....	89
4.1. Artículo 1	91
4.2. Artículo 2	93
4.3. Artículo 3	98

5. Discusión	101
5.1. Artículo 1	103
5.2. Artículo 2	106
5.3. Artículo 3	109
6. Conclusiones	111
6.1. Conclusiones.....	113
6.2. Conclusions.....	117
7. Bibliografía	121
8. Anexos	133
8.1. Anexo I.....	135
8.2. Anexo II.....	180
8.3. Anexo III.....	185
8.4. Anexo IV.....	186
9. Principio de igualdad entre mujeres y hombres.....	193

LISTADO DE ABREVIATURAS

AUDADIS-IV	The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV
CUD	Cannabis Use Disorder
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III edition
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V edition
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV edition
ECA	Epidemiologic Catchment Area Program
EEUU	Estados Unidos de América
HINARI	Health Inter Network Access to Research Initiative
IC	Intervalo de confianza
NESARC	National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions
NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NSDUH	National Survey on Drug Use and Health
RM	Razón de momios
SAMHSA	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SUD	Substance Use Disorder
SUDAAN	Softward for Survey Data Analysis

LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

1. Organización de los artículos incluidos en el trabajo de tesis.....	61
2. Probabilidad acumulada de pasar a un trastorno severo por uso de alcohol, cannabis y cocaína entre los individuos con un trastorno leve o moderado por uso de esas sustancias.....	94

TABLAS

1. Predictores de recaída a un trastorno por uso de cannabis en la segunda etapa entre los individuos que estaban en remisión de un trastorno por uso de cannabis en la primera etapa. Resultados de los análisis de regresión logística.....	92
2. Predictores de progresión de un trastorno leve o moderado a uno severo por uso de alcohol, cannabis y cocaína. Resultados del análisis multivariable.....	96
3. Uso de cannabis en los últimos 12 meses al momento de la primera etapa y prevalencia de trastornos psiquiátricos en la segunda etapa	99
4. Uso de cannabis en los últimos 12 meses al momento de la primera etapa e incidencia de trastornos psiquiátricos en segunda etapa.....	100

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El doctorando declara que no hay conflicto de intereses alguno, relacionado con esta tesis doctoral ni con los artículos y / o las comunicaciones científicas desarrolladas en el período de su evolución.

El acceso a los principales datos se ha realizado mediante consultas de bases de datos públicos y de acceso libre. (Ver Anexo II)

La financiación para el desarrollo de esta tesis doctoral parte exclusivamente de fondos personales del doctorando.

El proyecto de investigación cuenta con el informe de aprobación del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universidad de Valencia aprobado en la reunión del comité del 3 de mayo de 2018 y expedido el día 11 de mayo de 2018. (Ver Anexo III).

ORIGEN Y MOTIVACIÓN PARA ESCRIBIR ESTA TESIS DOCTORAL

Nací y crecí en Colombia durante los años 80 y 90. En esa época, el país estaba en medio de una cruenta guerra contra la producción, tráfico y consumo de estupefacientes. El país entero estaba sumido en una lamentable situación en la que la economía, la política, la cultura y la sociedad misma estaban permeadas por el problema del narcotráfico. Durante esa guerra perdí miembros de mi familia y fui apoyo para amigos que perdieron miembros de las suyas. Al escuchar diariamente noticias negativas relacionadas con la situación, comencé a querer entender el origen principal de toda esa catástrofe. Fue por ese motivo que comencé a estudiar las características de las personas que usan sustancias o están en riesgo de hacerlo, y las consecuencias que el uso trae para ellos, las sociedades productoras y las receptoras de sustancias.

RESUMEN

Introducción: Existen diferentes grados de severidad de uso de sustancias incluyendo el consumo, los trastornos por uso de sustancias de distinta severidad, la remisión y la recaída. Adicionalmente, el uso de sustancias puede relacionarse con el desarrollo de comorbilidad psiquiátrica a largo plazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que observan las tasas de transición entre distintos niveles de severidad se han realizado en su mayoría utilizando bases de datos clínicos, que no son representativas de la población en general. Eso limita la utilidad de esos estudios para entender estos fenómenos a nivel poblacional y elaborar políticas de salud pública dirigidas a las comunidades.

Objetivos: Estimar la probabilidad y los predictores de la transición entre abuso a dependencia de alcohol, cannabis y cocaína; la recaída a uso de cannabis después de haber alcanzado la remisión y el riesgo de desarrollar comorbilidad psiquiátrica a largo plazo en personas que usan cannabis utilizando una base de datos representativa de la población de Estados Unidos de América.

Metodología: Se realizó un análisis de las bases de datos de NESARC, sigla en inglés de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas, realizada y financiada por el Instituto Nacional de Uso de Alcohol y Alcoholismo de los Estados Unidos. NESARC entrevistó a población civil de Estados Unidos mayor de 18 años, recogió información sociodemográfica, de psicopatología y de uso de sustancias, incluyendo alcohol, cannabis y cocaína entre otras. La obtención prospectiva de la información se realizó en dos etapas, la primera etapa se llevó a cabo durante 2001 a 2002 y la segunda etapa durante 2004 a 2005. En total 43,093 personas completaron la encuesta y constituyen la muestra final de la primera etapa. El 81.5% (n = 34,653) de los encuestados en la primera etapa también participaron en la segunda. Los análisis

estadísticos realizados en este estudio incluyen modelos de regresión logística y análisis de supervivencia, univariado y multivariado.

Resultados: Este estudio encontró que en general, en una muestra representativa nacional de los Estados Unidos, los factores de riesgo psicopatológicos están más asociados que los factores sociodemográficos a pasar a mayores niveles de severidad. Adicionalmente, algunos factores de riesgo son comunes entre alcohol, cannabis y cocaína, pero otros son específicos para una sustancia y no otras. En cuanto a las probabilidades de evolucionar a un nivel de severidad mayor, la mayoría de individuos no evolucionan a los mismos y la velocidad de la progresión depende del tipo de sustancia en estudio, siendo la más rápida para cocaína y la más lenta para alcohol. Con respecto al desarrollo prospectivo de psicopatología en las personas que usan cannabis, el uso representa un mayor riesgo para el desarrollo de trastornos por uso de otras sustancias.

Conclusión: En este estudio, la mayoría de sujetos que usaban alcohol, cannabis o cocaína no progresaron a un trastorno de mayor severidad. La psicopatología y el uso de otras sustancias estuvieron asociados a un mayor riesgo de progresar. Esta metodología podría utilizarse para obtener información poblacional sobre factores de riesgo para desarrollar patología por uso de sustancias más severo y predictores de comorbilidad psiquiátrica en distintos países o regiones. Lo anterior se podría llevar a cabo si se tiene acceso a bases de datos poblacionales que cuenten con información amplia y suficiente sobre cada participante que permita el análisis estadístico de los mismos.

Palabras clave: Cannabis, Cocaína, Bebidas Alcohólicas, Trastornos Relacionados con Sustancias, Recurrencia, Epidemiología, Política Pública.

ABSTRACT

Introduction: There are different degrees of severity and stages of substance use, including use, disorders due to the use of substances of different severity, remission and relapse. Additionally, the use of substances may be related to the development of long-term psychiatric comorbidity. The majority of epidemiological studies that examine the transition rates between different levels of severity and stages of substance use have been carried out using clinical databases, which are not representative of the general population and therefore cannot be generalized to the majority of people. The aforementioned limits the usefulness of these studies to understand these phenomena at a population level and to be able to elaborate public health policies.

Goals: In order to better understand the predictors of transition between the different degrees of severity and stages of substance use and their relationships with the development of psychiatric comorbidity in the general population; we study in this work the probability and predictors of the transition between abuse to alcohol, cannabis and cocaine dependence, relapse to cannabis use after having reached remission and the risk of developing long-term psychiatric comorbidity in people who use cannabis. All of the above using a database representative of the population of the United States of America.

Methodology: An analysis of the national epidemiological survey on alcohol and related conditions NESARC was carried out. NESARC was performed and financed by the National Institute of Alcohol and Alcohol Use of the United States of America. NESARC interviewed the United States civilian population over 18 years of age, collecting sociodemographic, and substance use and psychopathology information. The prospective collection of the information was carried out in two waves, the first wave during 2001 to 2002 and the second wave during 2004 to 2005. In total 43,093 people completed the survey and constitute the final sample of the first wave. 81.5% (n = 34,653) of the respondents also participated in the second wave. Statistical

analyses performed in this study include logistic regression models and survival, univariate and multivariate analysis.

Results: This study found that in general, in a national representative sample of the United States, psychopathological risk factors are more associated than sociodemographic risk factors with the transition to higher levels of severity. In addition, some risk factors are common among alcohol, cannabis and cocaine, but others are specific to one substance and not others. Regarding the probabilities of transitioning to a higher level of severity, the majority of individuals do not transition to them and the speed of the progression depends on the type of substance under study, being the fastest for cocaine and lowest for alcohol. With respect to the prospective development of psychopathology in people who use cannabis, those who use are at greater risk for the development of disorders due to the use of other substances.

Conclusion: In this study, most subjects who used alcohol, cannabis or cocaine did not transition to a more severe disorder. Psychopathology and the use of other substances were associated with an increased risk of transition. This methodology could be used to obtain population estimates on the risk factors to develop more severe substance use and predictors of psychiatric comorbidity in different countries or regions. Those studies could be carried out as long as access to population data bases that have ample and sufficient information on each participant that allows the statistical analysis is available.

Keywords: Cannabis, Cocaine, Alcoholic Beverages, Substance Use Disorders, Recurrence, Epidemiology, Public Policy.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, y por una infinidad de motivos, el hombre ha utilizado sustancias exógenas que modifican su sensorpercepción, actividad física o intelectual. La importancia que han tenido dichas sustancias en las diferentes sociedades ha sido tal, que a lo largo del tiempo el proceso de adquisición de las mismas ha evolucionado de la obtención de fuentes naturales a la elaboración química. El rol que han desempeñado las sustancias también ha ido evolucionando con el paso de los años, ya que inicialmente su uso estaba limitado a rituales religiosos y ahora, la gran mayoría de ellas se usan de manera social y para la recreación.¹

Aunque no todas las personas que han usado, o usan regularmente una o más sustancias llegan a desarrollar problemas de salud debido al uso, un importante porcentaje de la población mundial sufre consecuencias negativas secundarias al uso de las mismas.² A pesar de su impacto, históricamente, el uso de sustancias no ha sido una prioridad en la salud mundial.

En la mayoría de los países, los servicios de atención para las personas con uso problemático de sustancias han estado generalmente relegados, no siendo los recursos que se destinan a los mismos equiparables al impacto que esos problemas tienen tanto a nivel personal como social. Sin embargo, desde que en 1993 el informe para *el desarrollo mundial del banco mundial* comenzó a centrarse en la morbilidad y no sólo en la mortalidad de las enfermedades, se ha iniciado un esfuerzo para entender y disminuir el impacto del uso de sustancias y los trastornos secundarios a ellas.³

1.2 CONSECUENCIAS MÉDICAS GENERALES DEL USO DE SUSTANCIAS

El uso de sustancias como alcohol, nicotina, cannabis y cocaína representa un gran riesgo para la salud de la población mundial, asociándose con discapacidad y pérdida temprana de años productivos de vida, así como la morbilidad y mortalidad de numerosos procesos.^{4, 5} Aunque es difícil poder establecer la relación causal entre el uso de sustancias y el posterior desarrollo de consecuencias negativas en la salud tanto física como mental, hay un número creciente de lesiones y enfermedades sobre las que cada vez hay más evidencia epidemiológica y científica documentando una relación causal entre las mismas y el uso de distintas sustancias.⁶

El uso de nicotina, por ejemplo, se ha asociado a múltiples enfermedades cardiovasculares, metabólicas, respiratorias, oncológicas, hematológicas y de muerte prematura.⁷ Adicionalmente, si la nicotina es usada durante el embarazo se ha asociado a problemas metabólicos en los recién nacidos, mayor riesgo de desprendimiento de placenta, pérdida fetal y alteraciones en el desarrollo del infante.^{8, 9}

En el caso del alcohol, su uso se ha asociado a enfermedades hepáticas, neurológicas, distintos tipos de cáncer, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, un mayor riesgo de accidentes y muerte prematura.¹⁰ Al ser usado durante el embarazo, el alcohol se ha asociado a malformaciones teratogénicas, restricción del crecimiento prenatal y postnatal, disfunción del sistema nervioso central y un patrón característico de malformaciones faciales.⁸

El uso de cannabis se ha asociado a problemas en el tracto respiratorio, problemas inmunológicos, cardiovasculares, cáncer y problemas reproductivos. Al ser usado durante el embarazo el cannabis se asocia a bajo peso al nacer, déficit en la atención, la memoria y la capacidad cognitiva.¹¹

El uso de cocaína se asocia a infartos cardiacos y cerebrales, arritmias, hipertensión, problemas respiratorios, convulsiones, atrofia cerebral y la muerte. Los fetos expuestos a la cocaína durante el embarazo tienen mayor riesgo de sufrir bajo peso al nacer y un amplio espectro de problemas neurológicos, del desarrollo y el comportamiento.¹²

En general, el uso de sustancias, incluso cuando el consumo no es problemático, se ha asociado a diferentes síntomas y enfermedades médicas y distintos estudios^{7, 10-12} han demostrado una relación causal entre el uso determinado de algunas sustancias y el posterior desarrollo de enfermedades como cáncer, enfermedades respiratorias, cardiovasculares y metabólicas.

1.3 CONSECUENCIAS PARA LA SALUD MENTAL DEL USO DE SUSTANCIAS

Múltiples estudios¹³⁻¹⁹ tanto clínicos como epidemiológicos han documentado la relación entre el uso de distintas sustancias y varias enfermedades psiquiátricas. Es bien sabido que experimentar síntomas psiquiátricos o tener un trastorno psiquiátrico aumenta el riesgo de consumir sustancias o desarrollar un trastorno por uso de sustancias.²⁰ Sin embargo, varios estudios también documentan¹³⁻¹⁹ como el uso de sustancias aumenta el riesgo de un posterior desarrollo de trastornos psiquiátricos y como las personas expuestas a dichas sustancias pueden experimentar consecuencias tanto cognitivas como emocionales a corto y largo plazo.¹³

Por ejemplo, en un estudio desarrollado en Austria durante 2015 y 2016 en el que se evaluaron pacientes entre los 11 y los 19 años de edad, hospitalizados en una unidad de psiquiatría infantil; se encontró que los menores que no usaban sustancias tenían un desarrollo escolar mucho mejor. Adicionalmente, los menores que usaban sustancias de manera regular tenían muchos más problemas de comportamiento, mayor riesgo de no asistir a la escuela, estar involucrados en problemas legales o de haber tenido ideación suicida.¹⁴

También se ha documentado que las personas que sufren trastornos por uso de sustancias que requieren hospitalización psiquiátrica por un trastorno psiquiátrico comórbido, tienen un mayor riesgo de tener hospitalizaciones de mayor duración comparadas con las personas que no padecen de trastornos por uso de sustancias. Además, dichos pacientes también tienen mucho más riesgo de sufrir complicaciones médicas durante las estancias hospitalarias.¹⁶ Durante el periodo de postparto por ejemplo, las pacientes que han usado sustancias durante su vida, comparadas con las que no lo han hecho, tienen un mayor riesgo de desarrollar trastorno por estrés post traumático, ansiedad o estrés. Por lo tanto, el uso de sustancias se ha asociado a desarrollo de trastornos psiquiátricos en el post parto.¹⁸

Para sustancias específicas, se ha observado que la prevalencia de prácticamente todos los trastornos de ánimo, ansiedad e ideación suicida es mayor entre las personas que tienen un uso problemático de alcohol. En un estudio desarrollado en Estados Unidos de América (EEUU) en el que se entrevistaron a todos los soldados reclutados por el ejército de ese país durante el periodo de 2011 a 2012, se documentó que los soldados con un trastorno por uso de alcohol tuvieron más riesgo de desarrollo posterior de trastorno por estrés post traumático, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar e ideación suicida; con riesgos que iban desde 1.98 veces más para el desarrollo de ideación suicida, hasta 3.15 veces más para el trastorno por estrés post traumático.¹⁹

En un estudio longitudinal de cinco años desarrollado en los EEUU a partir de 2009 en el que se siguieron a 1915 estudiantes de secundaria hasta su segundo año de universidad se examinaron las asociaciones prospectivas entre el uso de cannabis y múltiples indicadores de salud.¹⁵ Los resultados de dicho estudio indican que el uso frecuente y ocasional de cannabis estuvieron asociados con mayores síntomas psicósomáticos, más síntomas depresivos, menor capacidad de concentración, mayor conducta de riesgo, mayor sufrimiento psicológico, menores tasas de éxito escolar y menos tasas de felicidad y bienestar al compararse con el grupo de estudiantes que no usaban cannabis. En general, la mayoría de los estudios tanto preclínicos como clínicos documentan una fuerte correlación entre el uso de cannabis, sobre todo durante la adolescencia, y el desarrollo de problemas neuropsiquiátricos persistentes en la edad adulta. La investigación médica aporta la hipótesis de que el uso de cannabis durante la adolescencia se asocia a una cognición afectada y problemas mentales en la edad adulta, incluyendo depresión, ansiedad, trastornos psicóticos y trastornos por uso de sustancias.¹⁷ De igual forma se ha documentado que el uso de cocaína se asocia a complicaciones psicológicas y psiquiátricas.¹³

1.4 CONSECUENCIAS ECONÓMICAS Y SOCIALES DEL USO DE SUSTANCIAS

El impacto en las salud está acompañado por un alto costo económico tanto para la sociedad, los gobiernos y los sistemas de salud ya que el usar sustancias más allá de impactar la salud de los individuos afecta su productividad económica y genera gastos adicionales no sólo en el ámbito médico, sino también en servicios de seguridad y la rama judicial.²¹

A nivel mundial, entre las enfermedades mentales, el uso de drogas y alcohol fueron la tercera y cuarta causa de pérdida de años potenciales de vida debido a discapacidad, fueron la segunda causa de años de vida vividos con una discapacidad y en el año 2010 un equivalente a 232.000 muertes fueron atribuidas el uso de sustancias. Se estima que el 7.4% del impacto global de las enfermedades se debe al uso de sustancias junto con otras enfermedades mentales representando una pérdida económica de aproximadamente 16 trillones de dólares en los siguientes 20 años, un equivalente al 25% del producto interno bruto global para el año 2010.²¹

El uso de alcohol y de nicotina son muchos más prevalentes a nivel mundial que el uso de sustancias ilícitas. En estimaciones mundiales se calcula que uno de cada cinco adultos padeció al menos un episodio de consumo excesivo de alcohol en el último mes, lo que aumenta considerablemente el riesgo de accidentes. Aproximadamente uno de cada siete adultos ha usado nicotina diariamente, aumentando su riesgo de sufrir 12 diferentes tipos de cáncer, enfermedades respiratorias y cardiovasculares.²¹

En resumen, tanto el alcohol, como la nicotina, como las sustancias recreacionales consideradas ilícitas contribuyen de manera significativa a la mortalidad y morbilidad a nivel mundial, lo que causa un gran impacto tanto a nivel económico como social en todos los países.

1.5 TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS

Los trastornos por uso de sustancias representan un deterioro clínico significativo causado por el uso recurrente de sustancias, incluyendo problemas en la salud, incapacidad e incapacidad de cumplir con responsabilidades mayores en el trabajo, el estudio, la casa o en las relaciones con otras personas.²²

Según la quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*, publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría y basado en años de investigación tanto clínica como epidemiológica sobre el uso de sustancias; se reconocen por el momento trastornos por uso de sustancias para 10 sustancias, incluyendo el alcohol, la nicotina, el cannabis y la cocaína entre otras.²³

La activación del sistema de recompensa del cerebro es el principal mecanismo asociado al desarrollo de trastornos por uso de sustancias y se considera que la recompensa que las personas experimentan al usar una sustancia es tan fuerte, que la persona prefiere usar la sustancia en vez de desarrollar otras actividades o a pesar de los problemas que se pueden desencadenar por el uso de la sustancia. A pesar de que el mecanismo como cada sustancia activa el sistema de recompensa es diferente, una vez el sistema se ha activado, la respuesta del mismo y las demás actividades cerebrales secundarias a la activación son muy similares independientemente de la sustancia que lo haya activado.²³

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales reconoce que no todas las personas son automáticamente o igualmente vulnerables a desarrollar un trastorno por uso de sustancias, y que algunas tienen otras predisposiciones adicionales que las ponen en un riesgo incluso mayor de desarrollar dichos problemas.

Los síntomas de los trastornos por uso de sustancias pueden manifestarse en una variedad de formas y en general se resumen en once criterios diagnósticos considerados por el manual los más relevantes a la hora de diagnosticar uno de esos trastornos.²⁴

Los once criterios diagnósticos son:

- 1- Usar la sustancias en cantidades mayores o por un periodo de tiempo mayor que lo inicialmente propuesto.
- 2- Múltiples intentos fallidos para disminuir o parar el uso de la sustancia.
- 3- Invertir mucho tiempo en obtener, usar o recuperarse del uso de la sustancia.
- 4- Tener deseos intensos de usar la sustancia.
- 5- Tener problemas completando tareas en la casa, el trabajo o el estudio debido al uso de las sustancias.
- 6- Continuar usando la sustancia a pesar de tener problemas en las relaciones interpersonales debido al uso.
- 7- Renunciar a actividades sociales, recreacionales o laborales importantes debido al uso de la sustancia.
- 8- Usar la sustancia repetidamente incluso cuando pone a la persona en riesgo.
- 9- Continuar usando la sustancia, incluso cuando se están teniendo problemas médicos o psicológicos causados o empeorados por el uso.
- 10- Necesitar usar la sustancias en mayores cantidades para obtener el mismo efecto
- 11- Desarrollar síntomas de abstinencia que mejoran al consumir la sustancia.

La quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales²³ permite a los clínicos especificar que tan severo es el trastorno por uso de sustancias dependiendo de la cantidad de síntomas que se hayan identificado. La presencia de dos o tres síntomas indica una severidad leve, cuatro a cinco síntomas una intensidad moderada y más de seis síntomas una intensidad severa.²³

Previas ediciones del manual clasificaban los trastornos en abuso o dependencia dependiendo de la intensidad de los síntomas, estudios epidemiológicos han demostrado que el anteriormente denominado abuso de sustancias corresponde a las categorías actuales de trastorno por uso de sustancia leve o moderado, y la dependencia corresponde a la actual categoría del trastorno por uso de sustancias severo.^{25, 26}

1.6 EPIDEMIOLOGÍA DEL USO DE SUSTANCIAS Y TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS EN EEUU

Anualmente, el gobierno de los EEUU a través de la administración de servicios para abuso de sustancias y salud mental, SAMHSA, abreviatura del inglés de Substance Abuse and Mental Health Services Administration, publica un reporte anual de acceso libre al público en el que resume los hallazgos de la Encuesta Nacional sobre uso de Drogas y Salud, NSDUH, abreviatura del inglés de National Survey on Drug Use and Health.²²

Ese informe presenta los indicadores de uso de sustancias y salud mental en las personas civiles y no institucionalizadas mayores de 12 años, siendo así la mayor y principal fuente de información actualizada sobre el uso de sustancias, trastornos por uso de sustancias y problemas de salud mental en la población general de ese país. La encuesta se lleva a cabo a nivel nacional y se realiza en persona en el domicilio del entrevistado. En el año 2017 se entrevistaron un total de 68.032 individuos. Posteriormente, utilizando aproximaciones estadísticas y con base en la información obtenida durante la encuesta, se calcula el número de personas en el país que usa sustancias o tiene problemas por el uso de las mismas.

Durante 2017, se estima que 61.1 millones de estadounidenses usaron **nicotina** o productos derivados de la nicotina, de los cuales 48.7 millones la usaban en el momento en que se realizó la encuesta, correspondiendo al 17.9 por ciento de la población americana. De estos, 27.8 millones usaban nicotina diariamente, siendo un 57.1 por ciento del total de los actuales consumidores de nicotina. Dos de cada cinco consumidores diarios de nicotina, un equivalente al 41.2 por ciento de los mismos, usaban un paquete de cigarrillos o más al día. En 2017, 71.6 por ciento de las personas entrevistadas consideraron que consumir un paquete de cigarrillos o más al día representa un riesgo alto para la salud. Durante 2017 se estima que un total de 1.9 millones

de americanos mayores de 12 años usaron nicotina por primera vez en sus vidas. Ese porcentaje equivale a unas 5.200 personas comienzan a usar nicotina cada día del año.

En 2017, se estima que 140.6 millones de americanos mayores de 12 años usaron **alcohol** en el mes previo a realizarse la encuesta, representando el 51.7 por ciento y siendo más de la mitad de la población americana en ese rango de edad. Para el mismo año, se calcula que uno de cada cuatro americanos mayores de 12 años, correspondiendo a 66.6 millones, consumían más de cinco bebidas en una sola ocasión para hombres y más de cuatro para mujeres, lo que se denomina uso de alcohol de manera excesiva. Aproximadamente, 1.3 millones de adolescentes entre los 12 a los 17 años usaban alcohol de manera excesiva en el mes previo a la entrevista, correspondiendo al 5.3 por ciento de los adolescentes del país. Un estimado de 12.7 millones de adultos jóvenes entre los 18 y los 25 años, correspondiendo a un 36.7 por ciento del total de individuos entre esas edades y 52.7 millones de adultos mayores de 26 años, un equivalente al 24.7 por ciento de los adultos en ese margen de edad usaban alcohol de manera problemática en el mes previo a la entrevista. Durante 2017, 4.9 millones de americanos mayores de 12 años se iniciaron en el uso de alcohol, lo que corresponde a un aproximado de 13.500 personas por día durante ese año.

En 2017, un estimado de 30.5 millones de americanos mayores de 12 años usaban sustancias consideradas ilegales a nivel federal en el mes previo a la entrevista. Las sustancias que se consideran ilegales a nivel federal **son el cannabis, la cocaína, la heroína, los alucinógenos, los inhalantes, los estimulantes y los opioides** presentes en medicamentos de control cuando son usados de manera diferente a la prescrita. La sustancia ilegal más frecuentemente usada fue el cannabis con un total de 26.0 millones de usuarios en ese año, representando el 9.6 por ciento de la población mayor de 12 años. Al subdividir en los grupos de edad de 12 a 17 años, 18 a 25 años y mayores de 26 años, un 6.5 por ciento (1.6 millones), 22.1 por ciento (7.6 millones) y un 7.9 por ciento (16.8 millones) respectivamente usaban cannabis en el momento de la entrevista.

Durante 2017, 3.0 millones de americanos mayores de 12 años usaron cannabis por primera vez, por lo que se estima unos 8.300 nuevos usuarios de la sustancia al día.

Para 2017, un estimado de 2.2 millones de personas mayores de 12 años eran usuarios activos de cocaína al momento de la entrevista, incluyendo un aproximado de 473,000 usuarios de crack. Esos valores corresponden respectivamente a un 0.8 y 0.2 por ciento de la población mayor de 12 años. Al subdividir en los grupos de edad de 12 a 17 años, 18 a 25 años y mayores de 26 años, un 0.1 por ciento (26,000), 1.9 por ciento (665,000) y un 0.7 por ciento (1.5 millones) respectivamente usaban cocaína de forma activa al momento de la entrevista. Durante 2017, 1.0 millón de personas mayores de 12 años usaron cocaína por primera vez en sus vidas, siendo esto equivalente a 2.800 nuevos usuarios por día.

La encuesta anual también incluye una serie de preguntas basadas en el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales para estimar el porcentaje de la población mayor de 12 años que ha sufrido de una afectación clínicamente significativa, problemas en la salud o incapacidad para cumplir con responsabilidades mayores en el trabajo, la educación o el hogar debido al uso recurrente de sustancias. En 2017, un estimado de 14.5 millones de americanos mayores de 12 años tenían un trastorno por uso de alcohol, 4.1 millones un trastorno por uso de cannabis y 966.000 un trastorno por uso de cocaína, lo que representa un 5.3, 1.5 y 0.4 por ciento de esa población respectivamente. Un estimado de 2.3 millones tenía trastorno por uso de alcohol y un trastorno por uso de una sustancia considerada ilegal simultáneamente.

La asociación entre el uso de sustancias, los trastornos por uso de sustancias y otras enfermedades mentales también ha sido bien documentada. Durante 2017 un estimado de 345.000 adolescentes americanos entre los 12 a los 17 años tuvo una enfermedad mental comórbida con un trastorno por uso de sustancias, representando un 1.4 por ciento de los adolescentes del país. En el año 2017, 8.5 millones de adultos americanos tuvieron un trastorno

psiquiátrico común comórbido con un trastorno por uso de sustancias, siendo esto un 3.4 por ciento de los adultos del país. Adicionalmente, 3.1 millones de adultos americanos tuvieron una enfermedad mental grave comórbida con un trastorno por uso de sustancias, correspondiendo a un 1.3 por ciento de los adultos americanos en 2017.

1.7 IMPORTANCIA DE ESTUDIAR LA TRANSICIÓN ENTRE DISTINTOS ESTADIOS DE SEVERIDAD DE USO DE SUSTANCIAS Y EL DESARROLLO PROSPECTIVO DE COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

Por lo general, las personas que usan sustancias van desarrollando diferentes niveles de severidad a lo largo de sus trayectorias de uso. “Evolucionar”, “progresar” o “desarrollar” son distintas palabras que se pueden utilizar para hacer referencia al paso o transición de un nivel de severidad de uso de sustancias a uno de diferente severidad. Se han podido identificar diferentes niveles de severidad comenzando desde el uso, los trastornos por uso leves a moderados, los trastornos por uso severos, la remisión (ya sea abstinencia o uso controlado sin desarrollo de síntomas) y la recaída (volver a usar después de un periodo de remisión).²⁷ No todas las personas que usan una sustancia van a progresar a estadios de uso de mayor severidad.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de un trastorno por uso de sustancias de mayor severidad son conocidos como predictores de transición o factores de riesgo para la transición. Varios determinantes sociodemográficos se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar un trastorno por uso de sustancias.²⁸ Sin embargo, algunos de los determinantes que se han identificado se han asociado sólo con trastornos por uso de sustancias leve a moderado o sólo con trastornos severos.²⁹

De no recibir tratamiento oportuno, los usuarios van a desarrollar un trastorno por uso de sustancias de mayor severidad que el que desarrollaron al principio. Por lo anterior, no es sólo importante conocer los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un trastorno por uso de sustancias; sino también poder identificar factores de riesgo para que las personas desarrollen un trastorno de mayor severidad. Por ejemplo, evolución de un trastorno leve a uno severo.^{30,}

Estudios previos han identificado que los factores de riesgo para la transición en severidad no son homogéneos en la población y varían dependiendo de la sustancia que se usa.³²⁻³⁵ Investigaciones previas han examinado los factores de riesgo para la transición entre uso de sustancias (sin desarrollar un trastorno) y el desarrollo de trastorno por uso de sustancias severo,³²⁻³⁵ sin embargo, es importante identificar los predictores de transición dentro del espectro de severidad de los trastornos por uso de sustancias, es decir, para evolucionar de un trastorno por uso leve o moderado a un trastorno severo.

Varios de los estudios en muestras clínicas sugieren que una edad temprana de comienzo de uso, un bajo nivel educativo, vivir en una zona urbana y estar divorciado, viudo o separado aumenta el riesgo de progresar de un trastorno leve a un trastorno severo por uso de sustancias.³⁶⁻³⁸ También se ha identificado que la velocidad de transición entre un trastorno leve a un trastorno severo varía entre sustancias.³⁹⁻⁴¹ Estos estudios sin embargo no se pueden generalizar a la población en general dado que se han realizado en muestras clínicas o en muestras epidemiológicas muy delimitadas, lo que impide la extrapolación de los resultados a la población en general.^{39, 37, 40} Además, a pesar de los hallazgos ya conocidos en cuestión de predictores demográficos, es importante también evaluar el rol de la psicopatología como potencial factor de riesgo para evolucionar a un trastorno de mayor severidad.

El poder identificar variables sociodemográficas y psicopatológicas que se asocien a la transición entre un trastorno leve por uso de sustancias a uno severo ayuda en gran medida al reconocimiento de individuos en alto riesgo de sufrir mayores consecuencias negativas y mayor enfermedad. El poder identificarlos facilita la implementación y desarrollo de estrategias basadas en factores de riesgo que busquen prevenir el aumento de severidad del trastorno por uso de sustancias.

Al evaluar la transición entre distintos niveles de severidad de uso también es importante identificar la probabilidad y los factores de riesgo o predictores asociados a la recaída después de haber alcanzado la remisión.^{42, 43} El cannabis es la sustancia ilegal más usada en la población americana, lo cual representa un problema de salud pública considerando las recientes corrientes de legalización de su uso tanto recreacional como médico y el hecho de ser la sustancia ilegal con las tasas de prevalencia de trastorno por uso de sustancia más altos en el mundo.⁴⁴ Estudios previos en muestras comunitarias sugieren que la mayoría de personas que sufren de un trastorno por uso de cannabis alcanzan la remisión en algún momento de sus vidas.^{45, 46}

Desafortunadamente, algunos de los individuos que alcanzan la remisión eventualmente recaen, por lo tanto, es de relevancia clínica conocer los datos que estiman las recaídas de uso de cannabis y los predictores para la misma. Estudios previos evaluando la recaída se han basado en muestras clínicas y por lo tanto examinar las tasas de recaída y los predictores en la población general es importante para ampliar el conocimiento sobre la transición entre esos distintos estadios de uso de cannabis y los factores de riesgo para volver a consumir después de haber dejado de hacerlo.^{47, 48}

Investigaciones previas han documentado que la depresión, la ansiedad, el uso de otras sustancias y la frecuencia del uso de cannabis se asocian con un mayor riesgo de recaída, esos estudios sin embargo tienen limitaciones metodológicas que impiden la generalización de los hallazgos a la población general.^{42, 43, 49} Para poder entender mejor la remisión y su progresión en la mayoría de individuos es importante conocer la estabilidad de la misma y los factores de riesgo de recaída utilizando una base de datos que permita la generalización de sus resultados y por lo tanto ayude a orientar a clínicos y a la elaboración de tratamientos y estrategias dirigidos a los individuos en la población con más riesgo de recaer.

Pero no sólo poder identificar los predictores de recaída de uso de cannabis es importante. A pesar de la evidencia de sus potenciales beneficios médicos en algunos pacientes, las

consecuencias perjudiciales del uso de cannabis han sido documentadas extensivamente.⁵⁰⁻⁵³ Estudios transversales y longitudinales han documentado ampliamente la asociación entre uso de cannabis y prevalencia de trastornos psiquiátricos, sin embargo, un estudio longitudinal representativo de la población ayuda a entender mejor las asociaciones a largo plazo a nivel nacional.

Las citas bibliográficas previas han aportado hallazgos mixtos, unos encontrando asociación entre el uso de cannabis y el posterior desarrollo de trastorno bipolar, depresión y ansiedad; mientras que otros estudios no han replicado esos hallazgos. La discrepancia podría ser ocasionada por limitaciones de las muestras utilizadas y el diseño como tal de los diferentes estudios; es por eso que un estudio tratando de superar esas limitaciones es de relevancia y ayuda a orientar la actividad clínica y el desarrollo de políticas e intervenciones con un potencial impacto a nivel poblacional.

1.8 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS, SU IMPORTANCIA PARA EL ESTUDIO DEL USO DE SUSTANCIAS A NIVEL POBLACIONAL Y SUS CARACTERÍSTICAS

La epidemiología, siendo el estudio de la distribución y los determinantes de eventos y factores relacionados con la salud en una población determinada, permite la elaboración de estudios que faciliten la identificación y caracterización de problemas de salud con el objetivo de aplicar los hallazgos en la elaboración de medidas que permitan mejorar distintos problemas de salud.⁵⁴ Utilizando metodología científica para la obtención sistemática, el análisis y la interpretación imparcial de datos, los estudios epidemiológicos usan grupos de comparación válidos para evaluar si lo que se observa difiere de lo que podría esperarse.⁵⁵

Los estudios epidemiológicos permiten comparar la ocurrencia de eventos de salud entre distintas poblaciones en relación con el tamaño de las mismas considerando variaciones geográficas, del tiempo y de los individuos. Estos estudios permiten la identificación de factores de riesgo o determinantes que pueden estar asociados o incluso ser la causa que influye en la ocurrencia de los distintos eventos de salud.⁵⁵ Al analizar e interpretar datos de muestras representativas de poblaciones, los estudios epidemiológicos permiten hacer inferencias que pueden llegar a ser generalizables para las poblaciones de las que se obtienen las muestras, por tanto, facilitan la identificación y caracterización de los eventos de salud en la población.⁵⁵

Por otra parte, los estudios clínicos se realizan en muestras mucho más definidas y limitadas, generalmente con características particulares, se llevan a cabo en lugares específicos y usualmente tiene por objetivo evaluar la eficacia de intervenciones.⁵⁶ Por lo mismo, sus resultados no son generalizables a la población general, y se enfocan en evaluar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.⁵⁶

Los estudios epidemiológicos tienen diferentes características, las que podrían considerarse más importantes es si el estudio es un estudio observacional o experimental, o si se trata de un estudio descriptivo o analítico. Sin embargo, existen muchas otras características que también permiten clasificarlos. Entre ellas si el estudio es transversal o longitudinal, de incidencia o prevalencia, si usa datos a nivel individual o poblacional, si se desarrolla para evaluar hipótesis o para generarlas, si se enfoca en un efecto o una exposición, si se desarrolla para desarrollar o evaluar una intervención y si se enfoca en tratar de dar solución a problemas a nivel individual o poblacional.⁵⁷ Las características del estudio a realizar dependen de los objetivos del mismo y las inferencias que se pueden realizar con base en los datos. El análisis e interpretación de los resultados dependerán de las características del estudio.

Desde los años 50 se han usado estudios epidemiológicos poblacionales en salud mental en los Estados Unidos.⁵⁸ Dichos estudios evalúan muestras en la comunidad en lugar de en centros de tratamiento.⁵⁸ Los primeros estudios epidemiológicos poblacionales se llevaron a cabo en regiones específicas del país, se enfocaron en medir la prevalencia de los trastornos psiquiátricos y trataron de evaluar la relación entre algunos factores sociodemográficos y la presencia de enfermedad mental. Sin embargo, dadas las limitaciones de los estudios, fue imposible concluir si las asociaciones entre los factores sociodemográficos y la enfermedad mental eran explicadas por variables de confusión o hacer inferencias representativas de todo el país.⁵⁸

En 1978, el Reporte de la Comisión Presidencial sobre Salud Mental identificó varios déficits en el conocimiento sobre la epidemiología y los servicios de salud disponibles en el país. El Epidemiologic Catchment Area Program (ECA) fue desarrollado con el objetivo de cubrir varios de los déficits identificados en ese informe.⁵⁸ El ECA trató de aprovechar los avances de la época en la estandarización diagnóstica de los trastornos mentales, las entrevistas estructuradas, el diseño de encuestas de investigación y el procesamiento computarizado de datos. El ECA permitió la descripción clínica de los sujetos y un diagnóstico más estructurado. Al tener un

seguimiento longitudinal permitió medir incidencias y evaluar asociaciones prospectivas entre variables.⁵⁸

Entre 1980-1985 y 1990-1992 se realizaron la primera y segunda etapa del ECA respectivamente. El ECA entrevistó 20000 individuos de cinco regiones de los Estados Unidos, por lo tanto, sus hallazgos no pudieron ser generalizados a mayor escala.⁵⁹ Las entrevistas y los diagnósticos se basaron en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III edition (DSM-III). Posteriormente, entre 2001-2002, se realizó una réplica del estudio en el que se actualizaron los criterios diagnósticos a los del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV edition (DSM-IV).⁵⁹

Adicionalmente, anualmente y desde el año de 1971 se realiza el National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), un estudio nacional que provee información actualizada sobre el uso de nicotina, alcohol y drogas, trastornos psiquiátricos y otras variables relacionadas con la salud.⁶⁰ En 2018 el estudio entrevistó aproximadamente 70000 participantes. Los resultados de este estudio se utilizan para orientar los programas y políticas de salud pública. El NSDUH se enfoca en proveer información sobre el uso y los patrones de uso de alcohol, nicotina y otras sustancias.⁶⁰

El NSDUH entrevista a personas diferentes todos los años, por lo tanto, no permite el seguimiento longitudinal y la asociación prospectiva de variables. Además, los módulos que preguntan sobre enfermedad mental y acceso a los servicios de salud no son preguntados a todos los participantes, solamente a personas de ciertos grupos de edad, con ciertas características e interesadas en contestar esas preguntas.⁶¹

Dadas las limitaciones de los estudios previos, el Instituto Nacional del Abuso de Alcohol y Alcoholismo, NIAAA, del inglés National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, desarrolló la encuesta nacional epidemiológica sobre alcohol y condiciones relacionadas, NESARC, del inglés National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions.⁶² NESARC ha sido el estudio epidemiológico más grande y ambicioso que evalúa el uso de sustancias y la comorbilidad psiquiátrica en la población americana. NESARC incluye varias secciones que evalúan el uso actual y pasado de alcohol, nicotina, cannabis, cocaína y otras sustancias y el uso de servicios de salud para tratar problemas por uso de sustancias.⁶² Además, NESARC incluye una entrevista diagnóstica semiestructurada que incluye cada criterio diagnóstico de múltiples trastornos psiquiátricos. Dado lo anterior, NESARC permite la clasificación diagnóstica basada en la entrevista estructurada DSM-IV para trastornos por uso de alcohol y condiciones relacionadas, AUDADIS-IV, del inglés Alcohol Use Disorder and Associated Disability Interview Schedule–DSM–IV Versión. Adicionalmente, NESARC permite el seguimiento longitudinal de los individuos y por lo tanto la evaluación prospectiva entre las distintas variables ya que se ha realizado en distintas etapas con años de diferencia entre ellas.⁶²

Los principales objetivos de NESARC son:⁶²

- Determinar la prevalencia, incidencia, estabilidad y recurrencia de los trastornos por uso de sustancias en la población general de EEUU
- Estimar la magnitud de la desigualdad en salud entre las personas con trastornos por uso de sustancias y la población general
- Estimar el tamaño y las características de poblaciones en alto riesgo debido al uso de sustancias
- Estimar los cambios en los trastornos por uso de sustancias y la incapacidad asociada a los mismos a lo largo del tiempo

-Determinar el número de personas recibiendo tratamiento para problemas por uso de sustancias, medir la necesidad de tratamiento e identificar las barreras para comenzar el tratamiento.

-Determinar las asociaciones entre los trastornos por uso de sustancias y las incapacidades médicas y psiquiátricas ocasionadas por los mismos

A lo largo de los años se han realizado múltiples estudios en varios temas utilizando las bases de datos de NESARC. Los temas de esos estudios son muy diversos, desde la prevalencia de los trastornos por uso de sustancias a lo largo del tiempo, la comorbilidad presente entre distintos trastornos por uso de sustancias y la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.⁶³

Por ejemplo, el estudio titulado *“The 12-Month Prevalence and Trends in DSM–IV Alcohol Abuse and Dependence: United States, 1991–1992 and 2001–2002”*, fue publicado en el año 2004 en la revista *Drug and Alcohol Dependence*. Ese estudio presentó datos representativos a nivel nacional obtenidos del National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey realizado entre 1991-1992 y la primera etapa de NESARC. El estudio documentó la prevalencia de abuso y dependencia al alcohol en la población americana entre 1991-1992 y 2001-2002 y examinó su cambio en el tiempo.⁶⁴

El estudio titulado *“Comorbidity Between DSM–IV Alcohol and Specific Drug Use Disorders in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions”* evaluó las asociaciones entre los trastornos por uso de alcohol y los trastornos por uso de otras sustancias, confirmando altos niveles de asociación y encontrando factores de riesgo sociodemográficos y psicopatológicos específicos para cada uno de los trastornos evaluados.⁶⁵ Otro ejemplo es el estudio titulado *“Prevalence and Co-Occurrence of Substance Use Disorders and Independent Mood and Anxiety Disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on*

Alcohol and Related Conditions” publicado en la revista Archives of General Psychiatry en el año 2004. Ese estudio fue el primero que evaluó la relación entre los trastornos por uso de sustancias y trastornos de ansiedad y ánimo no inducidos por el uso de sustancias. Las asociaciones entre los trastornos por uso de sustancias y los trastornos de ansiedad y ánimo no inducidos por uso de sustancias fueron muy altas, sugiriendo que el tratamiento de las personas con condiciones comórbidas debería enfocarse en ambas patologías para mejorar el pronóstico.⁶⁶

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El uso y abuso de sustancias están asociados con un amplio rango de consecuencias negativas que generan un impacto muy alto en la sociedad y en los individuos, teniendo un efecto en la salud de los consumidores, las comunidades a las que éstos pertenecen, la economía de las mismas y aumentan el gasto en los sistemas de salud.

Es bien sabido que existen diferentes grados de severidad y estadios de uso de sustancias incluyendo, entre otros, el uso, los trastornos por uso de sustancias de distinta severidad, la remisión y la recaída. Adicionalmente, el uso de sustancias puede relacionarse con el desarrollo de comorbilidad psiquiátrica a largo plazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que observan las tasas de transición entre distintos niveles de severidad y estadios se han realizado en su mayoría utilizando bases de datos clínicos, que no son representativas de la población en general y por lo tanto no pueden generalizarse a la mayoría de las personas. Lo anteriormente mencionado limita la utilidad de esos estudios para entender estos fenómenos a nivel poblacional y poder elaborar políticas de salud pública dirigidas a las comunidades. Incluso los estudios realizados utilizando bases de datos obtenidas en la comunidad no pueden generalizarse ya que en su mayoría se han realizado en sub-muestras de la población. Por todo lo anteriormente mencionado es de gran importancia en Salud Pública poder identificar predictores de transición entre distintos estadios de uso de sustancias y desarrollo de comorbilidad en individuos con uso de sustancias en la población general. Para tal fin es necesario utilizar bases de datos que sean representativas a nivel nacional.

Con el objetivo de poder entender mejor los predictores de transición entre los distintos grados de severidad y estadios del uso de sustancias y las relaciones del mismo con el desarrollo de comorbilidad psiquiátrica en la población general; en este trabajo estudiamos la probabilidad y los predictores de la transición entre abuso a dependencia de alcohol, cannabis y cocaína, la

recaída a uso de cannabis después de haber alcanzado la remisión y el riesgo de desarrollar comorbilidad psiquiátrica a largo plazo en personas que usan cannabis; todo lo anterior utilizando una base de datos representativa de la población de Estados Unidos de América que fue obtenida a través de encuestas realizadas prospectivamente.

Identificar las probabilidades de transición, los predictores de las mismas y las asociaciones con el desarrollo de comorbilidad psiquiátrica, ayuda a entender mejor los trastornos por uso de sustancias, identificar personas con un riesgo mayor para cambiar o evolucionar entre los distintos estadios y los riesgos asociados con el uso de sustancias. Todo lo anterior ayuda no sólo a tener un mejor conocimiento del uso de sustancias, sino que además puede orientar el desarrollo de políticas de prevención y tratamiento a nivel poblacional. Definir claramente los perfiles de mayor riesgo para transición a un mayor nivel de severidad en el espectro de uso de sustancias en la población general es de vital importancia no sólo por permitir la fácil identificación de individuos en mayor riesgo sino también para orientar el desarrollo de políticas de prevención y tratamiento que sean mucho más efectivas al enfrentar estos problemas con un alto impacto en varias esferas en la vida de los individuos, la sociedad y el sistema de salud en general. Los resultados de los estudios deben tenerse en consideración por clínicos y personal tanto administrativo como político que determina el futuro de las distintas políticas y estrategias de salud pública que se implementan tratando de enfrentar la problemática actual causada por el uso de sustancias.

Para realizar esta tesis su autor se basa en el Artículo 8 del Reglamento sobre depósito, evaluación y defensa de la tesis doctoral en la Universitat de Valencia y asimismo se acoge al Artículo 9 de Mención internacional al título de doctor. (Ver Anexo IV)

2.2.1 OBJETIVO GENERAL

En el estudio de probabilidades y predictores entre los distintos estadios de uso de sustancias, así como la comorbilidad psiquiátrica a nivel poblacional hemos querido identificar tres objetivos generales para una mejor comprensión y desarrollo de la exposición de los 3 artículos que vertebran esta tesis desde el punto de vista epidemiológico y con aplicación en Salud Pública, así los subclasificamos en:

1. Identificar la probabilidad de transición a un estadio de mayor severidad entre algunos de los distintos estadios de uso de sustancias utilizando una muestra epidemiológica representativa nacional de EEUU.
2. Identificar los factores de riesgo sociodemográficos, psicopatológicos y de uso de sustancias para la transición a un estadio de mayor severidad entre algunos de los distintos estadios de uso de sustancias utilizando una muestra epidemiológica representativa nacional de EEUU.
3. Identificar las asociaciones prospectivas entre el uso de cannabis y el desarrollo de comorbilidad psiquiátrica utilizando una muestra epidemiológica representativa nacional de EEUU.

2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

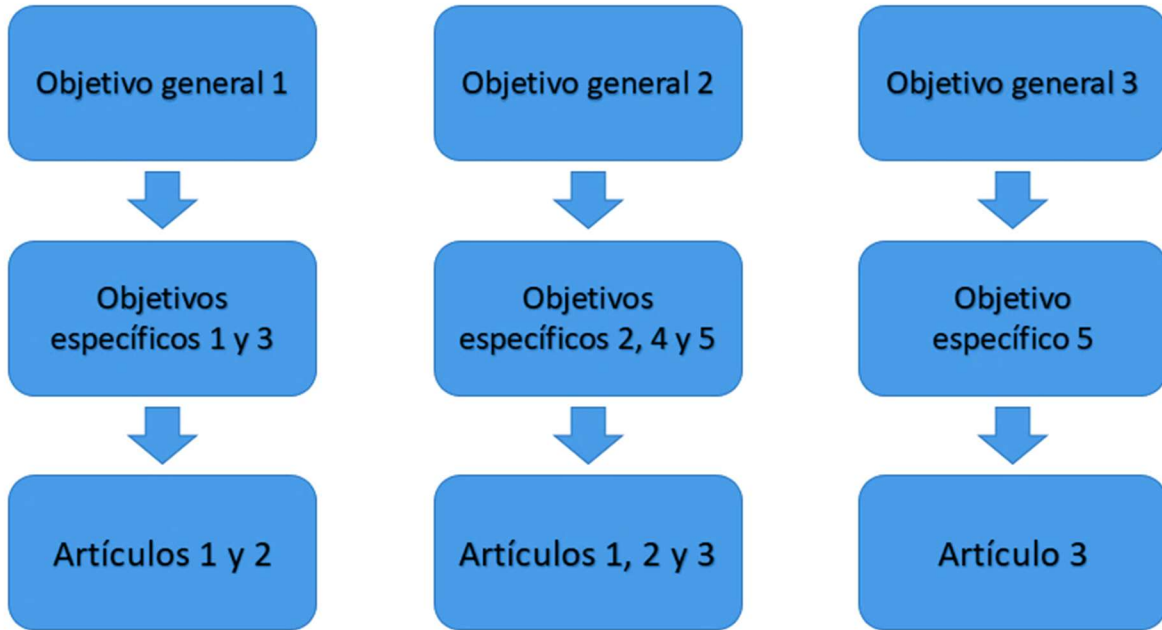
1. Conocer la tasa de recaída a un trastorno por uso de cannabis en un periodo de tres años después de haber alcanzado la remisión.
2. Identificar los factores de riesgo sociodemográficos, psicopatológicos y de uso de sustancias para la recaída a un trastorno por uso de cannabis en un periodo de tres años después de haber alcanzado la remisión.
3. Cuantificar las tasas de desarrollo de trastorno por uso de sustancias severo (dependencia) para alcohol, cannabis y cocaína entre las personas que sufren trastorno por uso de sustancias moderado (abuso)
4. Identificar los factores de riesgo sociodemográficos, psicopatológicos y de uso de sustancias para el desarrollo de trastorno por uso de sustancias severo (dependencia) para alcohol, cannabis y cocaína entre las personas que sufren trastorno por uso de sustancias moderado (abuso)
5. Estudiar las asociaciones prospectivas entre el uso de cannabis y el desarrollo de comorbilidad psiquiátrica utilizando una muestra epidemiológica longitudinal representativa de EEUU.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

En la figura 1 se muestra la organización de los artículos incluidos en esta tesis.

Figura 1. Organización de los artículos incluidos en el trabajo de tesis



Tal como se ha descrito anteriormente, el primer objetivo general de este trabajo de tesis es identificar la probabilidad de transición a un estadio de mayor severidad entre algunos de los distintos estadios de uso de sustancias utilizando una muestra epidemiológica representativa nacional de EEUU. Ese objetivo general se expande en los objetivos específicos uno (Conocer la tasa de recaída a un trastorno por uso de cannabis en un periodo de tres años después de haber alcanzado la remisión) y tres (Cuantificar las tasas de desarrollo de trastorno por uso de sustancias severo para alcohol, cannabis y cocaína entre las personas que sufren trastorno por uso de sustancias moderado). El objetivo general uno se materializa en los artículos uno y dos, titulados en castellano “Probabilidad y predictores para la recaída de trastornos por uso de

cannabis” y “Probabilidad y predictores de transición entre abuso a dependencia de alcohol, cannabis y cocaína”.

El objetivo general dos de este trabajo de tesis es identificar los factores de riesgo sociodemográficos, psicopatológicos y de uso de sustancias para la transición a un estadio de mayor severidad entre algunos de los distintos estadios de uso de sustancias utilizando una muestra epidemiológica representativa de EEUU. Este objetivo general se expande en los objetivos específicos dos (Identificar los factores de riesgo sociodemográficos, psicopatológicos y de uso de sustancias para la recaída a un trastorno por uso de cannabis en un periodo de tres años después de haber alcanzado la remisión) cuatro (Identificar los factores de riesgo sociodemográficos, psicopatológicos y de uso de sustancias para el desarrollo de trastorno por uso de sustancias severo para alcohol, cannabis y cocaína entre las personas que sufren trastorno por uso de sustancias moderado) y cinco (Identificar y estudiar las asociaciones prospectivas entre el uso de cannabis y el desarrollo de comorbilidad psiquiátrica utilizando una muestra epidemiológica longitudinal representativa de EEUU). El objetivo general dos se materializa en los artículos uno, dos y tres, titulados en castellano “Probabilidad y predictores para la recaída de trastornos por uso de cannabis”, “Probabilidad y predictores de transición entre abuso a dependencia de alcohol, cannabis y cocaína” y “Uso de cannabis y riesgo de trastornos psiquiátricos. Evidencia prospectiva de un estudio nacional y longitudinal en los Estados Unidos de América”.

El tercer objetivo de este trabajo de tesis es identificar las asociaciones prospectivas entre el uso de cannabis y el desarrollo de comorbilidad psiquiátrica, se expande en el quinto objetivo general (Identificar y estudiar las asociaciones prospectivas entre el uso de cannabis y el desarrollo de comorbilidad psiquiátrica utilizando una muestra epidemiológica longitudinal representativa de EEUU) y se materializa en el artículo tres, titulado en castellano “Uso de cannabis y riesgo de trastornos psiquiátricos. Evidencia prospectiva de un estudio nacional y longitudinal en los Estados Unidos de América”.

3.1.1 ARTÍCULOS DE LA TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Tal como se ha mencionado anteriormente, esta tesis doctoral se presenta bajo la modalidad de compendio de publicaciones según lo estipulado en el Artículo 8 del reglamento sobre depósito, evaluación y defensa de la tesis doctoral de la Universidad de Valencia (Anexo IV) y con mención Internacional al título de doctor según lo establecido en el Artículo 9 del mismo reglamento (Anexo IV). Esta tesis doctoral está integrada por los siguientes artículos ya publicados:

- 1. Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). Drug Alcohol Depend. 2013 Sep 1;132(1-2):127-33. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.01.013. Epub 2013 Feb 15. (Anexo I)**

Autores:

Flórez-Salamanca, Ludwing. MD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Secades-Villa, Roberto. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Departamento de Psicología, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Budney, Alan. PhD

Geisel School of Medicine at Dartmouth, One Medical Center Drive, HB 7750, Lebanon, NH 03756

García-Rodríguez, Olaya. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Departamento de Psicología, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Wang, Shuai. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Blanco, Carlos. MD, PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Participación del estudiante de doctorado en el proyecto y justificación de la co-autoría:

El estudiante de doctorado desempeñó un papel crucial en el concepto y desarrollo del estudio, en el análisis e interpretación de los datos estadísticos, realizó una revisión extensiva de la bibliografía, elaboró las primeras versiones del manuscrito, aportó ideas que facilitaron la interpretación de los resultados, realizó las modificaciones oportunas hasta obtener una versión definitiva y participó en la revisión crítica sobre el contenido intelectual en él publicado.

Exclusividad de este artículo para uso en la tesis doctoral del estudiante:

Todos los demás co-autores de este artículo ya contaban con título de doctorado y por lo tanto ninguno de ellos ha utilizado este artículo como parte de una tesis doctoral.

Información sobre la revista Drug and Alcohol Dependence⁶⁷:

<https://www.journals.elsevier.com/drug-and-alcohol-dependence>

La revista Drug and Alcohol Dependence es una revista científica internacional dedicada a publicar artículos originales, revisiones de la literatura, comentarios y análisis de la política en el área de uso de drogas, alcohol, tabaco y dependencia de sustancias. Los artículos van desde artículos sobre la química de las sustancias de abuso, sus acciones a nivel molecular y celular, investigaciones in vivo e in vitro sobre su bioquímica, farmacología y acciones sobre el comportamiento, estudios de laboratorio y clínicos que incluyen humanos, investigación sobre tratamientos y prevención de uso de sustancias y estudios que empleen métodos epidemiológicos, sociológicos o económicos.

El razonamiento para incluir una cobertura de temas tan amplia es el convencimiento de que el uso y la dependencia a drogas, alcohol y tabaco no pueden ser entendidas en su totalidad desde una perspectiva única y que sin el entendimiento de todas las áreas de investigación en tema, estudios producidos por investigadores individuales pueden estar limitados. El objetivo de la revista es brindar a los investigadores, clínicos y políticos acceso a todas las diferentes perspectivas sobre el tema en una sola revista en un formato que es entendible y que ha recibido una rigurosa revisión editorial. La idea de los editores es poder promover un entendimiento mutuo de las múltiples facetas involucradas en el uso y abuso de sustancias para el beneficio de todos los investigadores involucrados en la investigación en drogas y alcohol; y facilitar la transformación de los hallazgos científicos en prácticas de tratamiento y prevención exitosas.

La revista está apoyada por el College on Problems of Drug Dependence y es distribuida a todos los miembros de esa institución, la organización científica más antigua en los Estados Unidos de América que se preocupa por la investigación sobre los problemas de la dependencia a sustancias. Los miembros de la revista reciben una revista impresa y a su vez tienen acceso a todo el material publicado en la versión electrónica desde el volumen número 46. La revista se ha publicado desde 1975, se publican 21 números al año.

Factor de impacto para el año de publicación: 3.278. Factor de Impacto actual: 3.322

H Index: 142 SJR score: 1.715 (2017)

Se encuentra catalogada en el primer cuartil (Q1) a nivel mundial para revistas de farmacología, farmacología médica, psiquiatría y salud mental y toxicología.

- 2. Probability and predictors of transition from abuse to dependence on alcohol, cannabis, and cocaine: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Am J Drug Alcohol Abuse. 2013 May;39(3):168-79. doi: 10.3109/00952990.2013.772618. (Anexo I)**

Autores:

Flórez-Salamanca, Ludwing. MD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Secades-Villa, Roberto. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Departamento de Psicología, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Hasin, Deborah. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA

Cottler, Linda. PhD

Department of Epidemiology, University of Florida, Gainesville, FL, USA

Wang, Shuai. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Grant, Bridget. PhD

Laboratory of Epidemiology and Biometry, Division of Intramural Clinical and Biological Research, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Blanco, Carlos. MD, PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Participación del estudiante de doctorado en el proyecto y justificación de la co-autoría:

El estudiante de doctorado desempeñó un papel crucial en el concepto y desarrollo y propuesta del estudio, en el análisis e interpretación de los datos estadísticos, realizó una revisión extensiva de la bibliografía, elaboró las primeras versiones del manuscrito, aportó ideas que facilitaron la interpretación de los resultados, realizó las modificaciones oportunas hasta obtener una versión definitiva y participó en la revisión crítica sobre el contenido intelectual en él publicado.

Exclusividad de este artículo para uso en la tesis doctoral del estudiante:

Todos los demás co-autores de este artículo ya contaban con título de doctorado y por lo tanto ninguno de ellos ha utilizado este artículo como parte de una tesis doctoral.

Información sobre la revista *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*⁶⁸:

<https://www.tandfonline.com/loi/jada20>

The American Journal of Drug and Alcohol Abuse es una revista internacional publicada seis veces al año y que provee una importante y estimulante avenida para el intercambio de ideas entre investigadores trabajando en diversas áreas, incluyendo desarrollo de políticas de salud pública, epidemiología, neurobiología y tratamiento de trastornos por uso de sustancias.

La revista incluye un muy amplio rango de investigación translacional, cubriendo aspectos preclínicos y clínicos del área. La revista abarca temas con presentación detallada de datos y revisiones exhaustivas sobre los desarrollos más actuales en los temas de uso de sustancias. Las áreas de particular interés para la revista son las políticas de salud pública, metodologías novedosas de investigación, farmacología animal y humana, estudios translacionales en humanos, incluyendo neuroimagen, tratamientos farmacológicos y comportamentales, nuevas modalidades de tratamiento, estudios moleculares y genéticos, uso medicinal de sustancias tradicionalmente consideradas sustancias de abuso.

La revista está indexada en Academic Search Complete; Biological Abstracts; Biomedical Reference Collection: Comprehensive; BIOSIS Previews; Consumer Health Complete; Current Contents®/Social and Behavioral Sciences; EMBASE; EMCARE; ETOH; Health and Safety Abstracts; Journal Citation Reports/ Social Sciences Edition; PASCAL; Popline; PsychInfo; PubMed/MedLine; Risk Abstracts; Social Sciences Citation Index®; Sociological Abstracts; Social SciSearch; Social Services Abstracts; SCOPUS

Factor de Impacto actual: 2.231

H Index: 62 SJR score: 0.89 (2017)

Se encuentra catalogada en el primer cuartil a nivel mundial para revistas de psicología y medicina (miscelánea) y en segundo cuartil (Q2) para revistas de psiquiatría y salud mental.

- 3. Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study. JAMA Psychiatry. 2016 Apr; 73(4):388-95. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3229.(Anexo I)**

Autores:

Blanco, Carlos. MD, PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Division of Epidemiology, Services, and Prevention Research, National Institute on Drug Abuse, Bethesda, Maryland

Hasin, Deborah. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA

Wall, Melanie. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Flórez-Salamanca, Ludwing. MD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Hoertel, Nicolas. MD, MPH

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Department of Psychiatry, Paris Descartes University, Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Wang, Shuai. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Kerridge, Bradley. PhD

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Olfson, Mark. MD, MPH

Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

Justificación de no ser el primer autor del trabajo:

El estudiante de doctorado no es primer autor de este artículo, pero como se menciona en la publicación, desempeñó un papel crucial en el concepto y desarrollo del estudio, en el análisis e interpretación de los datos estadísticos, en la elaboración del manuscrito y en la revisión crítica sobre el contenido intelectual en él publicado. Algunos de los motivos por los cuales no figuró

como primer autor fue para darle mayor visibilidad a la publicación al ser el primer autor el director de la división de estudios en epidemiología, servicios y prevención del Instituto Nacional en Abuso de Drogas de Estados Unidos; la política interna del grupo de investigación en la cual el investigador líder del grupo es primer autor en las publicaciones con mayor impacto en el campo; y el gran impacto de los hallazgos, reflejado en múltiples entrevistas y publicaciones en medios masivos de comunicación internacional en las que se discuten los hallazgos (algunos ejemplos son: la agencia de noticias Reuters,⁶⁹ el periódico Washington Post⁷⁰ y el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de América.⁷¹

Participación del estudiante de doctorado en el proyecto y justificación de la co-autoría:

El estudiante de doctorado desempeñó un papel crucial en el concepto y desarrollo del estudio, en el análisis e interpretación de los datos estadísticos, realizó una revisión extensiva de la bibliografía, elaboró las primeras versiones del manuscrito, aportó ideas que facilitaron la interpretación de los resultados, realizó las modificaciones oportunas hasta obtener una versión definitiva y participó en la revisión crítica sobre el contenido intelectual en él publicado.

Exclusividad de este artículo para uso en la tesis doctoral del estudiante:

La gran mayoría de los co-autores de este artículo ya contaban con título de doctorado y por lo tanto no han utilizado este artículo como parte de una tesis doctoral. Los doctores Hoertel y Olfson no están realizando estudios de doctorado, ni planean hacerlo, y por lo tanto no presentarán este artículo como parte de una tesis doctoral.

Información sobre la revista JAMA psychiatry⁷²:

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry>

JAMA Psychiatry es una revista internacional para clínicos, académicos e investigadores científicos en las áreas de psiquiatría, salud mental, ciencias del comportamiento y campos afines. The Archives of Neurology and Psychiatry comenzó a publicarse en 1919, en 1959 se separó en dos revistas independientes, Archives of Neurology y Archives of General Psychiatry. En 2013, sus nombres fueron cambiados a JAMA Neurology y JAMA Psychiatry respectivamente. JAMA Psychiatry es una revista miembro del grupo de revistas de la JAMA network.

JAMA Psychiatry es publicada en línea semanalmente, cada miércoles, y adicionalmente tiene 12 ediciones impresas al año. La revista recibe más de 2.8 millones de visitas electrónicas anualmente, con 3.7 millones de visualizaciones y descargas de artículos. Todos los artículos se hacen de acceso libre en su formato electrónico doce meses después de su publicación. Adicionalmente, la versión electrónica se hace disponible gratis o a un muy bajo costo para instituciones en países en vía de desarrollo gracias al programa HINARI de la Organización Mundial de la Salud.

La tasa de aceptación de la revista es de 15%, y recibe una aproximado de 1200 artículos al año para su consideración. Todos los artículos de mayor relevancia se publican primero electrónicamente. El factor de impacto de la revista es de 16.6, estando considerada una de las más importantes revistas a nivel mundial en el área de psiquiatría.

La misión de JAMA Psychiatry es publicar artículos originales, estudios innovadores y comentarios de interés general para clínicos, académicos e investigadores científicos en psiquiatría, salud mental, ciencias del comportamiento y campos afines. La revista busca informar y educar a los lectores, asimismo como estimular el debate y la exploración más profunda de la naturaleza, causas, tratamientos y la importancia en salud pública de las enfermedades mentales.

La revista sigue siendo fiel a la gran tradición de The Archives of General Psychiatry, en el momento la revista tiene más de 14.000 seguidores en Twitter y más de 16.000 seguidores en Facebook. Más de 51.000 personas e instituciones reciben la tabla de contenido de la revista todas las semanas, y el año pasado sus artículos fueron vistos más de 3.7 millones de veces electrónicamente.

Factor de Impacto para año de la publicación: 15.307. Factor de impacto actual: 16.642

H index: 327 SJR score: 8.097 (2017)

Es la segunda revista en importancia a nivel mundial en psiquiatría.

Se encuentra catalogada en el primer cuartil (Q1) a nivel mundial para revistas de medicina (miscelánea) y psiquiatría y salud mental.

3.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Para identificar las probabilidades y los predictores de transición entre distintos estadios de uso de sustancias y evaluar el desarrollo prospectivo de comorbilidad psiquiátrica en individuos con uso de las mismas, en este trabajo se utiliza una Muestra representativa Nacional de EEUU, que permite entender mejor el fenómeno de transición entre los distintos estadios en la población general y favorece la identificación de individuos en la población general con mayor riesgo para desenlaces negativos.

Las bases de datos utilizadas para la elaboración de los estudios es NESARC de las siglas en inglés de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas,⁶³ realizada y financiada por el Instituto Nacional de Uso de Alcohol y Alcoholismo de los EEUU, una mayor información sobre el desarrollo de la encuesta se puede encontrar en el Anexo II. NESARC entrevistó a población civil de Estados Unidos mayor de 18 años que residían en hogares o residencias en todos los estados del país incluyendo el distrito de Columbia.

La obtención prospectiva de la información se realizó en dos etapas, *la primera* etapa se llevó a cabo durante 2001 a 2002 y *la segunda* etapa durante 2004 a 2005, resultando un seguimiento longitudinal promedio de 36.6 meses entre las dos encuestas. La muestra fue ajustada con los resultados del censo estadounidense de la época para garantizar que la información obtenida es generalizable a la población general. Así el 81 por ciento de las personas abordadas por el personal de la encuesta durante la primera etapa cumplieron todos los cuestionarios, siendo en total 43,093 personas las que completaron la encuesta y constituyen la muestra final de la primera etapa.

La segunda etapa tuvo un porcentaje de respuesta de 86.7 por ciento entre las personas que participaron en la primera etapa. Se realizaron cálculos que establecieron que la muestra de individuos que respondieron la encuesta en la segunda etapa era representativa de la muestra original a pesar de la tasa de no respuesta. La muestra en la segunda etapa no fue diferente en edad, raza, género, etnia, nivel socio económico o presencia de trastornos por uso de sustancia, ánimo, ansiedad o trastornos de la personalidad con respecto a la muestra inicial de la primera etapa.

La información sociodemográfica recolectada incluyó edad, género, origen, raza, nivel educativo, condición laboral, nivel económico personal y de la familia de origen y estado civil. La información sobre las variables psicopatológicas y de uso de sustancias se recolectó utilizando AUDADIS-IV de las siglas en inglés para la entrevista estructurada DSM-IV para trastornos por uso de alcohol y condiciones relacionadas.

Los diagnósticos incluidos fueron:

- Trastornos por uso de sustancias (alcohol, nicotina, cannabis, cocaína), trastornos de ánimo (depresión mayor, distimia, trastorno bipolar)
- Trastornos de ansiedad (trastorno de pánico, fobias específicas, fobia social y trastorno de ansiedad generalizada)
- Trastornos de personalidad.

A continuación se presentará una breve descripción de cada trastorno:

La depresión mayor es un trastorno mental común pero que puede llegar a ser severo, que ocasiona síntomas que afectan la forma en que las personas se sienten, piensan y manejan diferentes actividades de su rutina diaria, como comer, dormir o trabajar. Para ser diagnosticado

con un trastorno depresivo mayor los síntomas deben estar presentes por un periodo de al menos dos semanas.⁷³

La distimia, o actualmente llamado trastorno depresivo persistente, es una forma de depresión crónica, continua y prolongada que generalmente tiene una severidad e intensidad menor que la depresión mayor, pero aun así afecta el funcionamiento de quien la padece. Los síntomas de distimia deben estar presentes por un periodo de al menos dos años sin un periodo libre de síntomas mayor a dos meses.⁷⁴

El trastorno afectivo bipolar, anteriormente conocido como trastorno maniaco depresivo, es un trastorno psiquiátrico caracterizado por cambios inusuales en el comportamiento, la energía, los niveles de actividad y la capacidad de realizar actividades del día a día. Las personas que presentan el trastorno pueden alternar entre periodos de depresión, o periodos de manía o hipomanía, en los cuales tienen un ánimo elevado, una energía exagerada, la autoestima elevada, disminución en la necesidad de dormir, problemas con la concentración y la realización de tareas cotidianas.⁷⁵

El trastorno de pánico es un trastorno en el cual las personas sufren episodios repentinos y repetidos de ansiedad. Esos episodios se caracterizan por la presencia de un miedo intenso a un desenlace desastroso a perder el control, sobre todo cuando no hay un peligro real identificado. Durante los episodios las personas también padecen de fuertes síntomas físicos asociados a la ansiedad, como palpitaciones, náusea, dificultad respiratoria o cefalea.⁷⁶

Las fobias específicas son miedos irracionales y sobrecogedores a objetos o situaciones que representan un daño real mínimo o inexistente, pero provocan a la persona una ansiedad exagerada y por lo tanto terminan evitando la exposición a los objetos o situaciones que generan

la ansiedad. Adicionalmente, las personas presentan síntomas físicos cuando experimentan la ansiedad al ser expuestas al objeto o situación que temen.⁷⁷

La fobia social es un trastorno mental en la cual las personas que la padecen presentan una ansiedad persistente e intensa a ser juzgados u observados por otras personas. La ansiedad generada por la fobia puede hacer que las personas tengan problemas en el trabajo, los estudios o en las actividades del día a día.⁷⁸

El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por una preocupación excesiva sobre múltiples aspectos de la vida, por menores que sean, incluso cuando no hay motivos para preocuparse por ellos. Las personas con ansiedad generalizada tienen dificultades en poder controlar la ansiedad y enfocarse en sus actividades diarias. Además de presentar una ansiedad constante, las personas también presentan síntomas físicos como tensión muscular e insomnio.⁷⁹

Los trastornos de la personalidad son trastornos mentales en los que la persona que los padece tiene unos patrones rígidos y poco saludables de pensar, funcionar y comportarse. Las personas con trastornos de la personalidad tienen problemas adaptándose a las situaciones y manteniendo relaciones con las personas. Dichos problemas les causan interferencias en las relaciones, las actividades sociales, el trabajo o la formación académica.⁸⁰ Los trastornos de la personalidad se agrupan en tres clusters basados en sus características y similitudes. Los trastornos de personalidad del "cluster A" se caracterizan por los comportamientos y pensamientos excéntricos y bizarros. Ellos son el trastorno de la personalidad paranoide, esquizoide, y esquizotípico.⁸⁰ Los trastornos de personalidad del "cluster B" se caracterizan por el dramatismo, la exageración emocional y la imprevisibilidad del pensamiento y las acciones. Entre ellos se encuentran el trastorno de la personalidad histriónico, el antisocial, el narcisista y el límite.⁸⁰ Los trastornos de la personalidad del "cluster C" se caracterizan por los pensamientos

y acciones ansiosos y temerosos, entre ellos se encuentran el trastorno de ansiedad por evitación, el dependiente y el obsesivo compulsivo.⁸⁰

Además de incluir información psicopatológica, también se incluyó información sobre la edad de inicio del uso de sustancias, la frecuencia y cantidad de uso entre otras.

Las encuestas fueron realizadas por entrevistadores experimentados con extensivo entrenamiento y supervisión. Todos los procedimientos fueron revisados y aprobados por la oficina del censo y la oficina de presupuesto de los Estados Unidos. Una vez completadas las etapas, la información y las bases de datos se hicieron públicas.

Los análisis estadísticos para esta Tesis varían dependiendo de los objetivos específicos planteados. Estos incluyen modelos de regresión logística y análisis de supervivencia, univariado y multivariado. Una gran ventaja de esta metodología de estudio, es que podría ser utilizada para obtener información poblacional sobre los factores de riesgo para desarrollar uso de sustancias más severo y predictores de comorbilidad psiquiátrica en distintos países o regiones. La misma metodología se podría llevar a cabo siempre y cuando se pueda tener acceso a bases de datos poblacionales que cuenten con información amplia y suficiente sobre cada participante que permita el análisis estadístico de los mismos.

3.2.1. MATERIAL Y MÉTODOS ARTÍCULO 1

Probabilidad y predictores para la recaída de trastornos por uso de cannabis

Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ, García-Rodríguez O, Wang S, Blanco C. Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 2013 Sep 1;132(1-2):127-33. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.01.013. Epub 2013 Feb 15.

Este estudio se realizó con base en una muestra de 2350 individuos (5.45% del total de la muestra en la primera etapa) que tenía una historia de trastorno por uso de cannabis, ya fuera abuso o dependencia, pero quienes estaban en remisión de esos trastornos en el momento de la primera etapa. Adicionalmente, dada la naturaleza longitudinal del estudio, para poder realizar los análisis estadísticos, los participantes debían también haber completado la segunda etapa.

Todos los diagnósticos se realizaron de acuerdo con los criterios de DSM-IV, usando algoritmos informáticos basados en AUDADIS-IV. Para el diagnóstico de dependencia al cannabis se requiere que se cumplan al menos 3 de seis criterios en un periodo de 12 meses. Ya que el DSM-IV no incluye el síndrome de abstinencia para el cannabis, el criterio de abstinencia no fue incluido en el algoritmo. Para el diagnóstico de abuso, los individuos deben cumplir un criterio de los cuatro en un periodo de 12 meses y no cumplir criterios para el diagnóstico de dependencia. La buena y excelente confiabilidad y validez de los diagnósticos realizados con AUDADIS-IV se ha documentado extensivamente en estudios tanto clínicos como en la población general.⁸¹⁻⁸³ La recaída a un trastorno por uso de cannabis fue definida como cumplir criterios para el diagnóstico de abuso o dependencia después de la primera etapa. Para identificar mejor los predictores de recaída en un trastorno por uso de sustancias, los predictores se dividieron en tres grupos, predictores socio-demográficos, predictores relacionados con el uso de cannabis y predictores de psicopatología.

Los predictores sociodemográficos incluyeron raza, etnicidad, género, vivir en área rural o urbana, haber nacido en los Estados Unidos de América o en el extranjero, nivel educativo, ingreso individual, estado civil y empleo. Ya que los trastornos por uso de sustancias tienen mayor prevalencia entre las personas mayores de 30 años, la edad se dividió en mayor o menor de 30 años. La historia familiar de un trastorno por uso de sustancias se definió como la presencia de cualquier trastorno por uso de alcohol, nicotina o drogas entre familiares de primer grado. El número de situaciones vitales estresantes durante los últimos 12 meses se evaluó usando la escala de reajuste social.⁸⁴ Los resultados de la escala de cuatro puntos sobre el estado de salud percibido se dividió en dos categorías, buena o excelente y regular o mala.

La información sobre la edad de primer uso de cannabis al igual que otras variables relacionadas al uso de cannabis y los trastornos por uso de cannabis se obtuvo en AUDADIS-IV. La edad de inicio de abuso o dependencia al cannabis se definió como la edad en la cual los individuos cumplieron criterios diagnósticos para abuso o dependencia. El uso diario de cannabis fue definido como el número usual de usos de cannabis diario durante el periodo de uso más severo. La duración del trastorno por uso de cannabis se definió como el intervalo de tiempo entre el desarrollo del trastorno por uso de cannabis y la edad de remisión del mismo. La remisión y la edad de remisión fueron determinadas usando la definición del DSM-IV y preguntando a los individuos con historia de abuso o dependencia al cannabis “Qué edad tenía cuando definitivamente dejó de tener esas experiencias con el cannabis? Por definitivamente me refiero que nunca sucedieron de nuevo”. El tiempo desde la remisión fue definido como el intervalo de tiempo entre la remisión y la edad al momento de la primera etapa. La búsqueda de tratamiento fue considerada positiva si el individuo contestó haber buscado ayuda por sus problemas relacionados con el uso de sustancias en algún momento.

Los trastornos psiquiátricos considerados durante el último año y después de la primera etapa fueron el trastorno depresivo mayor, la distimia, el trastorno bipolar, el trastorno de pánico, la ansiedad social, las fobias específicas y la ansiedad generalizada. Los trastornos de personalidad

evaluados fueron el dependiente, por evitación, obsesivo compulsivo, paranoide, esquizoide, histriónico y antisocial.

Para obtener estimados representativos a nivel nacional, se obtuvieron porcentajes para derivar la prevalencia, las correlaciones sociodemográficas y clínicas de los individuos que obtuvieron la remisión de abuso o dependencia al cannabis. Para obtener un mejor entendimiento de la importancia de cada variable y grupo de variables se condujeron los análisis de una manera progresiva. Para identificar los predictores de recaída a un trastorno por uso de cannabis primero se compararon los datos de los individuos que recayeron y los que mantuvieron la remisión después de la primera etapa. Para evaluar nuestras hipótesis se elaboraron dos modelos:

El modelo uno contiene todas las variables significativas en el nivel univariable de variables asociadas al uso de cannabis ajustadas por las variables sociodemográficas.

El modelo dos agregó al modelo uno todas las variables psicopatológicas significativas al nivel univariable.

Todos los análisis, incluyendo los Razón de momios (ORs) y los intervalos de confianza de 95% fueron estimados usando el software estadístico SUDAAN para ajustarse al diseño de NESARC.⁸⁵ Los análisis se enfocaron en los individuos que cumplieron criterios diagnósticos para abuso o dependencia cuando tuvieron la recaída. Al incluir los individuos que alcanzaron una remisión parcial, es decir, que sólo cumplían uno o dos criterios de dependencia, los resultados fueron similares. Al igual que al realizar un análisis de sólo los individuos que estaban en remisión por un periodo de un año al momento de la primera etapa.

3.2.2 MATERIAL Y MÉTODOS ARTÍCULO 2

Probabilidad y predictores de transición entre abuso a dependencia de alcohol, cannabis y cocaína

Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R, Hasin DS, Cottler L, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of transition from abuse to dependence on alcohol, cannabis, and cocaine: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2013 May;39(3):168-79. doi: 10.3109/00952990.2013.772618.

Este estudio evaluó una muestra de individuos con historia de abuso de alcohol ($n = 7802$), abuso de cannabis ($n = 2832$) o abuso a cocaína ($n = 815$) que en el momento de la primera etapa aún no habían desarrollado dependencia a la sustancia en estudio.

Muchas preguntas del AUDADIS-IV cubrieron criterios diagnósticos para alcohol, cannabis y cocaína. La edad de inicio de uso, de abuso y dependencia a las sustancias fueron obtenidas con base en esas preguntas. La edad de inicio de uso se obtuvo preguntado a los individuos la edad en la cual “tomó al menos una bebida completa de cualquier tipo de alcohol, sin incluir probar o dar sorbos”, “usó cannabis” o “usó cocaína”. La presencia de un trastorno por uso de sustancias de una sustancia diferente a la cual se estaba evaluando también fue considerado como una covariable en el análisis.

Los trastornos de ánimo incluidos fueron trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno bipolar tipo I y tipo II, trastorno de pánico, fobia social, fobias específicas, trastorno por ansiedad

generalizada, trastorno de la personalidad por evitación, dependiente, obsesivo compulsivo, paranoide, esquizoide, histriónico y antisocial.

La raza y la etnia de los individuos fueron recogidos y se clasificaron en cinco grupos: blancos, negros, hispanos, asiáticos y nativos americanos. Otras variables socio demográficas incluyeron género, edad, vivir en un área urbana o rural, haber nacido en Estados Unidos de América o el extranjero, nivel educativo, ingreso personal y familiar, estado civil y empleo. Una edad de inicio de uso de sustancias temprana, considerada como el inicio anterior a los 14 años y una historia familiar de trastornos por uso de sustancias también fueron incluidas como covariables.

Las frecuencias y sus respectivos intervalos de confianza fueron identificados para caracterizar a la muestra. Las estimaciones de la probabilidad acumulada de pasar de abuso a dependencia en la población general fueron obtenidas por el método actuarial simple implementado en PROC LIFETEST SAS versión 9.1.3.⁸⁶ Curvas independientes de probabilidad acumulada fueron elaboradas para cada sustancia. Se obtuvieron estimaciones de la probabilidad de pasar a dependencia durante el primer año y la primera década después de haber desarrollado abuso a la sustancia, así como la probabilidad en toda la vida.

Se propuso un análisis de supervivencia univariado y multivariado con variables dependientes de tiempo y fueron implementados usando el programa SUDAAN.⁸⁵ Los modelos ajustados y no ajustados buscaban evaluar la asociación entre las covariables de uso de sustancias, sociodemográficas y psicopatológicas y el riesgo de pasar de abuso a dependencia.

3.2.3 MATERIAL Y MÉTODOS ARTÍCULO 3

Uso de cannabis y riesgo de trastornos psiquiátricos. Evidencia prospectiva de un estudio nacional y longitudinal en los Estados Unidos de América

Blanco C, Hasin D, Wall MM, Flórez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S, Kerridge BT, Olfson M. Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*. 2016 Apr;73(4):388-95. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3229.

Este estudio se realizó comparando los individuos que reportaron uso de cannabis en la primera etapa con los individuos que no lo reportaron. La muestra total fueron 34.653 individuos de los cuales 1.279 usaban cannabis en la primera etapa. Las medidas sociodemográficas incluyeron edad, género, raza, etnicidad, nivel educacional. El uso de cannabis se examinó preguntando a los individuos si habían usado cannabis en los doce meses previos a la entrevista. En algunos análisis, se utilizaron tres niveles de uso: ningún uso en los últimos doce meses, algún uso en los últimos doce meses pero menos de un uso al mes y uno o más usos por mes.

Las variables psicopatológicas incluidas son trastornos por uso de alcohol, cannabis, nicotina y otras drogas, trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno bipolar, trastorno de pánico, ansiedad social, fobias específicas y trastorno de ansiedad generalizada. Se consideró que los individuos desarrollaron un trastorno psiquiátrico en la segunda etapa si los individuos no tenían historia de dicho trastorno en la primera etapa.

Para poder examinar la fuerza e independencia de las asociaciones entre el uso de cannabis y el posterior desarrollo de trastornos psiquiátricos, primero se obtuvieron estimaciones de las asociaciones sin ajustar por las posibles variables de confusión. Los análisis, controlando por

factores de confusión se realizaron utilizando regresiones múltiples y emparejamiento por puntaje de propensión. Lo anterior con el fin de comprobar que los hallazgos se mantenían usando dos modelos estadísticos diferentes. Los análisis se controlaron por las variables que pudieran aumentar la probabilidad tanto del uso de cannabis como de trastornos psiquiátricos y por lo tanto actuar como variables de confusión. Al haber controlado por esas variables, se asume que las asociaciones obtenidas son el resultado de asociaciones independientes entre las variables, es decir, la asociación no está afectada por las variables de confusión.

La regresión logística fue utilizada para predecir el resultado de las variables categóricas en función de las variables independientes. El emparejamiento por puntajes de propensión busca evaluar la causalidad de las relaciones entre variables ya que reduce el sesgo de selección balanceando todas las características que pueden afectar la estimación del efecto. El emparejamiento por puntajes de propensión empareja casos que estuvieron expuestos con uno o más casos que no estuvieron expuestos. El emparejamiento de los casos se hace por medio de puntajes de propensión. Estos puntajes son probabilidades calculadas con base en las características observables de los casos que reducen las diferencias entre estos con independencia de que hayan recibido o no el tratamiento, al igual que ocurre con la asignación aleatoria en los experimentos controlados.⁸⁷

Las variables de confusión que se utilizaron incluyeron un amplio espectro de predictores distribuidos en cinco niveles: niñez, adolescencia temprana, adolescencia tardía, edad adulta y últimos doce meses. Las variables de la niñez incluyeron historia familiar de uso de sustancias, divorcio o muerte de al menos un padre antes de los dieciocho años y un entorno familiar vulnerable dado por ausencia paterna o separación de los padres antes de los dieciocho años. Las variables de la adolescencia temprana incluyeron baja autoestima, edad de inicio de trastornos de ansiedad y trastornos de la conducta antes de los quince años. Las variables de la adolescencia tardía fueron: nivel educativo, trastornos de la personalidad y número de trastornos psiquiátricos antes de los dieciocho años. Las variables de la edad adulta fueron: historia de

divorcio, historia de trastornos por uso de sustancias diferente a los trastornos por uso de cannabis y trastornos de la conducta después de los quince años pero antes de la primera etapa. Las covariables también incluyeron edad, género, raza, etnicidad. En total, dieciocho covariables fueron evaluadas.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS ARTÍCULO 1

Probabilidad y predictores para la recaída de trastornos por uso de cannabis

Entre los individuos que habían alcanzado la remisión de uso de cannabis en la primera etapa de NESARC, 6.63% (n=147) cumplieron criterios para un trastorno por uso de cannabis en el periodo de tiempo entre la primera y la segunda etapa de NESARC. Las probabilidades de recaída fueron menores (RM=0.87, 95% IC=0.82–0.92) para los individuos con periodos de remisión más prolongados. Entre los que recayeron, el 50% lo hizo dentro de los primeros 1.86 años después de la primera etapa.

En el modelo univariable, los individuos menores de 30 años, con educación secundaria o menor, un ingreso económico menor a los 35.000 dólares al año o desempleados tuvieron una más alta probabilidad de recaída. Los participantes que tuvieron mayor número de eventos estresantes en los 12 meses anteriores a la primera etapa o que manifiestan un pobre estado de salud en la primera entrevista fueron más propensos a la recaída. Los individuos con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno afectivo bipolar o algún trastorno de ansiedad entre la primera y la segunda etapa tuvieron más riesgo de recaída. Otras de las variables asociadas a una posterior recaída fueron tener una historia de trastorno de conducta, un trastorno de la personalidad cluster A o B o un trastorno por uso de otra sustancia.

También en los análisis univariados las personas que usaron mayores cantidades de cannabis durante los periodos que más usaban, que tuvieron un trastorno por uso de cannabis de mayor duración, eran de mayor edad en el momento de alcanzar la remisión o habían recibido tratamiento para uso de drogas al momento de la primera etapa fueron más propensos a recaer, sin embargo, el tiempo en remisión al momento de la primera etapa estuvo relacionado de manera inversa con el riesgo de recaída.

En la tabla 1 se muestran los resultados de los análisis de regresión logística de los modelos 1 y 2. En el primer modelo multivariado después de ajustar por las variables relacionadas al uso de cannabis, el tiempo en remisión durante la primera encuesta estuvo inversamente relacionado con el riesgo de recaída. En el segundo modelo multivariado, después de controlar por el efecto de las variables sociodemográficas, un diagnóstico de trastorno depresivo mayor después de la primera etapa y una historia de trastorno de conducta estuvieron asociados a una mayor probabilidad de recaída. El tiempo en remisión al momento de la primera entrevista continuó siendo inversamente proporcional al riesgo de recaída.

Tabla 1. Predictores de recaída a un trastorno por uso de cannabis en la segunda etapa entre los individuos que estaban en remisión de un trastorno por uso de cannabis en la primera etapa. Resultados de los análisis de regresión logística de los modelos 1 y 2.

Characteristic	Model 1		Model 2	
	OR	95% CI	OR	95% CI
CANNABIS USE RELATED				
Number of joints used per day during heaviest use period	0.99	0.95	1.04	0.93
Duration of cannabis use disorder (years)	0.99	0.94	1.05	0.94
Age at remission	1.01	0.96	1.06	0.98
Time since remission, yr	0.86	0.82	0.91	0.82
Lifetime history of having obtained help for drug problems	1.43	0.74	2.77	1.38
PSYCHOPATHOLOGY				
New onset major depressive disorder or dysthymia between Waves 1 and 2			2.29	1.14
New onset bipolar disorder between Waves 1 and 2			1.24	0.61
Any new onset anxiety disorder (excluding PTSD) between Waves 1 and 2			1.42	0.77
Any conduct disorder			5.80	2.08
Cluster A personality disorder			1.08	0.58
Cluster B personality disorder			1.67	0.98
Any other SUD in past year ^a			1.30	0.83

4.2 RESULTADOS ARTÍCULO 2

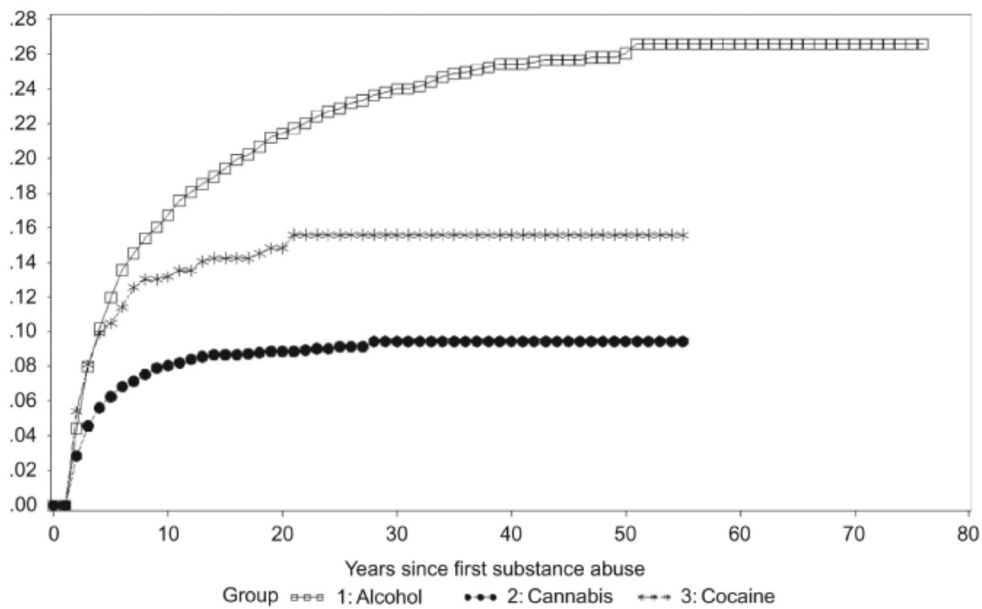
Probabilidad y predictores de transición entre abuso a dependencia de alcohol, cannabis y cocaína

La mayor proporción de personas con un trastorno por uso de alcohol leve o moderado eran mayores de 45 años, sin embargo, la mayor proporción de personas con abuso de cannabis y cocaína estaban entre los 30 a los 44 años. Para las tres sustancias, la mayoría de individuos que tenía un trastorno por uso de sustancias leve o moderado eran de género masculino, caucásicos, nacidos en los EEUU, residentes de zonas urbanas, con al menos algo de educación universitaria y un ingreso individual menor a los 20.000 dólares al año en el momento de la entrevista. También, para las tres sustancias, la gran mayoría estaban casados o viviendo en unión libre y tenían una historia laboral.

Uno de cada cuatro de los individuos con trastorno por uso de alcohol leve o moderado y casi uno de cada cinco de aquellos con un trastorno por uso de cannabis o cocaína leve o moderado, tenían un trastorno de la personalidad o un trastorno del ánimo. Casi uno de cada cuatro de los individuos con un trastorno por uso de sustancias leve o moderado tenían un trastorno de ansiedad. La mayoría de los encuestados comenzaron el uso de la sustancia en cuestión después de los 14 años de edad. Casi el 50% de los individuos con un trastorno leve o moderado por uso de cannabis y cocaína tenían una historia de trastorno severo por uso de nicotina o alcohol en el año previo a la primera entrevista. También, el 20.7% de las personas con una historia de trastorno leve o moderado por uso de alcohol, 7.4% con una historia de trastorno leve o moderado por uso de cannabis y 14.7% de aquellos con historia de un trastorno leve o moderado por uso de cocaína presentaron un trastorno severo por uso de la misma sustancia en el año previo a la entrevista. La mayoría de los individuos con trastorno leve o moderado por uso de cannabis o cocaína tenían una historia familiar de trastornos por uso de sustancias.

Durante el primer año después de haber desarrollado un trastorno leve o moderado por uso de sustancias, la probabilidad de desarrollar un trastorno severo fue de 4.5% para alcohol, 2.8% para cannabis y 5.5% para cocaína. La probabilidad acumulada de transición a un trastorno severo una década después del inicio del trastorno leve o moderado fue de 16.7% para alcohol, 8% para cannabis y 13.2% para cocaína. La probabilidad acumulada durante la vida indicó que 26.6% de las personas con un trastorno leve o moderado por uso de alcohol, 9.4% de las personas con trastorno leve o moderado por uso de cannabis y 15.6% de las personas con un trastorno leve o moderado de cocaína desarrollarían un trastorno severo para esas sustancias en algún momento de sus vidas. Aproximadamente el 50% de los casos de trastorno severo por uso de alcohol se desarrollaron 3.16 años después del inicio del trastorno leve o moderado por uso de alcohol. El 50% de los casos de trastorno severo por cannabis se desarrollaron 1.83 años después del desarrollo del trastorno leve o moderado por uso de cannabis y el 50% de los casos de trastorno severo de cocaína se desarrollaron 1.42 años después del desarrollo de un trastorno leve o moderado por uso de cocaína. (Figura 2)

Figura 2. Probabilidad acumulada de pasar a un trastorno severo por uso de alcohol, cannabis y cocaína entre los individuos con un trastorno leve o moderado por uso de esas sustancias.



Después de controlar por el efecto de las variables sociodemográficas, la comorbilidad psiquiátrica y las variables asociadas al uso de sustancias (Tabla 2), una edad mayor predijo un menor riesgo para el desarrollo de un trastorno severo por uso de alcohol y cannabis. Las personas de género masculino fueron más propensas a desarrollar un trastorno severo por uso de alcohol que las personas de género femenino. Comparados con los caucásicos, los asiáticos tuvieron más riesgo de evolucionar a un trastorno severo por uso de cocaína. Las personas que vivían en zonas urbanas tuvieron más riesgo de desarrollar un trastorno severo por uso de cannabis. El estar casado disminuyó el riesgo de desarrollo de un trastorno severo por uso de alcohol o cocaína.

Después de controlar por los efectos de otras covariables, una historia de trastorno de la personalidad o un trastorno de ánimo predijeron la transición de un trastorno leve o moderado por alcohol y cannabis a uno severo. Los individuos con un trastorno por uso de alcohol o cocaína leve o moderado, y una historia de cualquier trastorno psicótico tuvieron un riesgo elevado de desarrollar un trastorno severo por uso de esas sustancias.

Comparado con las personas que comenzaron a usar las sustancias después de los 14 años, aquellos que iniciaron el uso antes de esa edad tuvieron más riesgo de desarrollar un trastorno severo por uso de alcohol. Una historia de trastorno severo por uso de nicotina aumentó el riesgo de evolucionar a un trastorno severo por uso de alcohol o cannabis. Las personas con trastorno severo por uso de alcohol tuvieron mayor riesgo de desarrollar un trastorno severo por uso de cannabis. Una historia de trastorno severo por uso de cannabis o cocaína aumentó el riesgo de desarrollar un trastorno severo por uso de otras sustancias. Una historia familiar de trastorno por uso de sustancias predijo la evolución a un trastorno severo por uso de alcohol.

Tabla 2. Predictores de progresión de un trastorno leve o moderado a uno severo por uso de alcohol, cannabis y cocaína. Resultados del análisis multivariable.

Characteristics	Alcohol dependence		Cannabis dependence		Cocaine dependence	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Age group						
18–29	4.08	(3.34–5.00)	2.59	(1.48–4.56)		
30–44	1.69	(1.43–2.00)	1.14	(.66–1.98)		
>45 ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)		
Gender						
Male	1.28	(1.11–1.47)				
Female ^I	1.00	(1.00–1.00)				
Race/ethnicity						
Whites ^I			1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Blacks			1.10	(.70–1.72)	1.93	(.94–3.98)
Hispanics			.55	(.28–1.09)	1.12	(.61–2.06)
Asians			1.16	(.35–3.91)	5.04	(1.43–17.83)
Native Americans			1.72	(.90–3.26)	.89	(.26–3.07)
US-born						
Yes			.40	(.15–1.06)		
No ^I			1.00	(1.00–1.00)		
Urbanicity						
Rural ^I			1.00	(1.00–1.00)		
Urban			2.28	(1.38–3.76)		
Marital status						
Married ^I	1.00	(1.00–1.00)			1.00	(1.00–1.00)
Never married	1.78	(1.46–2.17)			.77	(.40–1.47)
Divorced/separated/widowed	2.19	(1.79–2.69)			2.44	(1.29–4.62)
Any personality disorder						
Yes	1.54	(1.34–1.77)	2.48	(1.80–3.43)		
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)		
Any mood disorder						
Yes	2.11	(1.64–2.72)	2.09	(1.27–3.43)		
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)		
Any psychotic disorder						
Yes	1.98	(1.35–2.91)			3.53	(1.35–9.23)
No ^I	1.00	(1.00–1.00)			1.00	(1.00–1.00)
Specific substance use onset						
Early (before age 14)	1.25	(1.06–1.46)				
Late ^I	1.00	(1.00–1.00)				
Nicotine dependence						

Tabla 2. Predictores de progresión de un trastorno leve o moderado a uno severo por uso de alcohol, cannabis y cocaína. Resultados del análisis multivariable. (Continuación)

Characteristics	<u>Alcohol dependence</u>		<u>Cannabis dependence</u>		<u>Cocaine dependence</u>	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Yes	2.92	(2.46–3.46)	1.64	(1.07–2.53)		
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)		
Alcohol dependence						
Yes	NA	NA	1.98	(1.43–2.75)		
No ^I	NA	NA	1.00	(1.00–1.00)		
Cannabis dependence						
Yes	3.15	(2.09–4.74)	NA	NA	3.17	(1.28–7.90)
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	NA	NA	1.00	(1.00–1.00)
Cocaine dependence						
Yes	2.99	(1.71–5.22)	10.23	(5.93–17.66)	NA	NA
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	NA	NA
Family history of SUD						
Yes	1.38	(1.21–1.57)				
No ^I	1.00	(1.00–1.00)				

Note:

^I Reference category. Significant results ($p < .05$) are in bold.

4.3 RESULTADOS ARTÍCULO 3

Uso de cannabis y riesgo de trastornos psiquiátricos. Evidencia prospectiva de un estudio nacional y longitudinal en los Estados Unidos de América

En la muestra total de 34653 individuos, 14564 (47.9%) eran hombres, la edad media fue de 45.1 años con una desviación estándar de 17.3 años. De los 1279 individuos que reportaron usar cannabis, 772 (66.4%) eran hombres, con una edad media de 29.9 años con una desviación estándar de 10.7 años. Entre las personas que usaban cannabis, 345 (28.4%) tenían abuso de cannabis y 99 (7.7%) dependencia a cannabis en el último año.

Las tablas 3 y 4, respectivamente, presentan la prevalencia e incidencia de los trastornos psiquiátricos en la segunda etapa entre las personas con y sin uso de cannabis el año previo a la primera etapa. En la muestra total, el uso de cannabis antes de la primera etapa se asoció significativamente con mayor prevalencia y prevalencia de todos los trastornos en la segunda etapa, excepto por trastorno depresivo mayor, distimia e incidencia de fobia específica. Tanto para prevalencia como para incidencia, el riesgo fue mayor entre los individuos con trastornos por uso de cannabis. Después de ajustar por covariables, el uso de cannabis en la primera etapa predijo una prevalencia y una incidencia elevada de todos los trastornos por uso de sustancias en la segunda etapa, pero no un mayor riesgo de trastornos de ánimo o ansiedad. La prevalencia de cualquier trastorno mental en la segunda etapa tendió a aumentar de forma gradual según el nivel de uso de cannabis en la primera etapa, con el mayor aumento dándose entre ninguno o sólo un uso de cannabis al día.

Tabla 3. Uso de cannabis en los últimos 12 meses al momento de la primera etapa y prevalencia de trastornos psiquiátricos en la segunda etapa.

Prevalent Psychiatric Disorders in Wave 2	Wave 1, % (No.) ^a		OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^b
	Cannabis Use in Past 12 mo (n = 1279)	No Cannabis Use in Past 12 mo (n = 33 364)		
Any disorder	71.5 (892)	31.0 (10 326)	5.6 (4.7-6.6)	2.1 (1.8-2.6)
Any substance use disorder	65.6 (797)	19.3 (6103)	8.0 (6.9-9.2)	2.8 (2.4-3.4)
Any alcohol use disorder	40.2 (475)	8.4 (2663)	7.3 (6.3-8.6)	2.5 (2.1-3.0)
Abuse	17.3 (209)	4.8 (1498)	4.2 (3.4-5.1)	1.8 (1.4-2.3)
Dependence	22.9 (266)	3.6 (1165)	7.9 (6.6-9.4)	2.3 (1.9-2.9)
Any cannabis use disorder	21.4 (261)	0.8 (230)	34.7 (27.5-43.8)	12.4 (8.9-17.2)
Abuse	16.7 (206)	0.6 (172)	34.2 (26.6-44.0)	12.3 (8.9-17.0)
Dependence	4.7 (55)	0.2 (58)	25.3 (15.0-42.7)	9.0 (3.9-20.8)
Any other drug use disorder	8.9 (105)	0.8 (239)	12.5 (9.1-17.4)	3.1 (2.1-4.6)
Abuse	5.2 (61)	0.5 (137)	11.6 (7.8-17.0)	3.0 (1.9-4.7)
Dependence	4.2 (51)	0.3 (114)	12.8 (8.2-20.0)	3.0 (1.7-5.3)
Nicotine dependence	38.2 (470)	12.9 (4039)	4.2 (3.6-4.9)	1.5 (1.2-1.8)
Any mood disorder	18.0 (236)	9.3 (3296)	2.1 (1.8-2.6)	0.9 (0.7-1.2)
Major depressive disorder	6.7 (91)	5.6 (1984)	1.2 (0.9-1.6)	0.8 (0.6-1.1)
Bipolar I disorder	8.9 (112)	2.6 (910)	3.7 (2.8-4.8)	1.1 (0.7-1.5)
Bipolar II disorder	2.3 (31)	0.8 (300)	2.8 (1.7-4.7)	1.0 (0.5-1.7)
Bipolar disorder	11.1 (143)	3.4 (1210)	3.6 (2.9-4.5)	1.0 (0.8-1.4)
Dysthymia	1.0 (13)	0.8 (290)	1.3 (0.6-2.6)	0.7 (0.3-1.7)
Any anxiety disorder	21.0 (262)	12.2 (4298)	1.9 (1.6-2.3)	1.0 (0.8-1.2)
Panic disorder	5.5 (66)	2.5 (884)	2.3 (1.7-3.2)	0.8 (0.5-1.2)
Social anxiety disorder	6.6 (76)	2.4 (869)	2.9 (2.2-4.0)	1.2 (0.8-1.8)
Specific phobia	11.1 (144)	7.4 (2614)	1.6 (1.3-2.0)	0.9 (0.7-1.2)
Generalized anxiety disorder	6.6 (86)	3.7 (1276)	1.8 (1.4-2.5)	1.0 (0.7-1.4)

^a Los porcentajes están basados en los valores de la muestra

^b Los resultados de la regresión múltiple fueron ajustados por factores de riesgo y variables sociodemográficas.

Tabla 4. Uso de cannabis en los últimos 12 meses al momento de la primera etapa e incidencia de trastornos psiquiátricos en la segunda etapa.

Incident Psychiatric Disorders in Wave 2	Wave 1, % (No.) ^b		OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
	Cannabis Use in Past 12 mo (n = 1279)	No Cannabis Use in Past 12 mo (n = 33 364)		
Any disorder (n1 = 606; n2 = 7981) ^c	93.1 (606)	36.9 (7891)	23.0 (16.5-32.1)	4.4 (2.8-6.9)
Any substance use disorder (n1 = 458; n2 = 3795)	86.3 (458)	17.4 (3795)	29.9 (22.3-40.0)	6.2 (4.1-9.4)
Any alcohol use disorder (n1 = 248; n2 = 2008)	51.5 (248)	8.6 (2008)	11.3 (9.0-14.3)	2.7 (1.9-3.8)
Abuse (n1 = 153; n2 = 1149)	16.8 (153)	4.4 (1149)	4.4 (3.4-5.5)	1.5 (1.1-2.0)
Dependence (n1 = 95; n2 = 859)	14.7 (95)	3.0 (859)	5.5 (4.2-7.3)	1.9 (1.4-2.7)
Any cannabis use disorder (n1 = 120; n2 = 260)	25.0 (120)	0.9 (260)	35.4 (26.5-47.3)	9.5 (6.4-14.1)
Abuse (n1 = 73; n2 = 187)	14.1 (73)	0.7 (187)	24.2 (17.2-34.0)	7.4 (4.9-11.3)
Dependence (n1 = 47; n2 = 73)	5.1 (47)	0.2 (73)	22.2 (14.0-35.1)	6.9 (3.1-15.1)
Any other drug use disorder (n1 = 112; n2 = 339)	13.9 (112)	1.1 (339)	14.0 (10.4-18.8)	2.6 (1.6-4.4)
Abuse (n1 = 69; n2 = 199)	8.3 (69)	0.7 (199)	13.3 (9.3-18.8)	3.4 (2.1-5.4)
Dependence (n1 = 57; n2 = 155)	5.3 (57)	0.5 (155)	11.4 (7.6-17.0)	2.7 (1.6-4.5)
Nicotine dependence (n1 = 118; n2 = 1743)	17.3 (118)	6.6 (1743)	3.0 (2.2-3.9)	1.7 (1.2-2.4)
Any mood disorder (n1 = 152; n2 = 2423)	16.9 (152)	8.3 (2423)	2.3 (1.8-2.9)	1.1 (0.8-1.4)
Major depression (n1 = 55; n2 = 1442)	4.6 (55)	4.8 (1442)	1.0 (0.7-1.3)	0.9 (0.6-1.3)
Bipolar I disorder (n1 = 63; n2 = 617)	6.1 (63)	1.8 (617)	3.5 (2.5-4.9)	1.3 (0.9-1.9)
Bipolar II disorder (n1 = 23; n2 = 230)	1.5 (23)	0.6 (230)	2.5 (1.4-4.2)	1.0 (0.5-1.9)
Bipolar disorder (n1 = 86; n2 = 847)	8.0 (86)	2.5 (847)	3.4 (2.6-4.6)	1.3 (0.9-1.8)
Dysthymia (n1 = 12; n2 = 241)	1.1 (12)	0.6 (241)	1.7 (0.9-3.5)	1.2 (0.6-2.6)
Any anxiety disorder (n1 = 203; n2 = 3715)	20.0 (203)	12.4 (3715)	1.8 (1.5-2.1)	0.9 (0.7-1.1)
Panic disorder (n1 = 52; n2 = 785)	4.5 (52)	2.4 (785)	2.0 (1.4-2.8)	1.0 (0.6-1.5)
Social anxiety disorder (n1 = 53; n2 = 674)	5.2 (53)	1.9 (674)	2.8 (2.0-3.9)	1.4 (0.9-2.1)
Specific phobia (n1 = 82; n2 = 1998)	7.7 (82)	6.2 (1998)	1.3 (1.0-1.7)	0.8 (0.5-1.1)
Generalized anxiety disorder (n1 = 74; n2 = 1163)	5.9 (74)	3.6 (1163)	1.7 (1.3-2.3)	1.0 (0.7-1.5)

^a Los resultados de la regresión múltiple fueron ajustados por factores de riesgo y variables sociodemográficas.

^b Los porcentajes están basados en los valores de la muestra

^c n1 indica tamaño de la muestra con uso de cannabis en los últimos doce meses antes de la primera etapa; n2 indica tamaño de la muestra sin uso de cannabis en los últimos doce meses antes de la primera etapa.

5. DISCUSIÓN

5.1 DISCUSIÓN ARTÍCULO 1

Probabilidad y predictores para la recaída de trastornos por uso de cannabis

Encontramos que solo el 6.63% de los individuos en remisión de un trastorno por uso de Cannabis en la primera etapa habían recaído en los tres años de seguimiento. Las probabilidades de recaída se relacionaron inversamente con el tiempo en remisión. Varias variables sociodemográficas, indicadores de severidad de uso de sustancias y psicopatología predijeron la recaída en los análisis univariados. En los modelos multivariados, sólo tener un historial de trastorno de conducta o un diagnóstico reciente de un trastorno depresivo mayor o distimia después de la primera etapa aumentó el riesgo de recaída, lo que indica que otras variables previamente identificadas como factores de riesgo de recaída en muestras clínicas ya no aumentaron el riesgo de recaída después de ajustar por el efecto de otras covariables.^{49, 88-90} Este patrón de resultados se mantuvo sin cambios cuando se incluyeron individuos en remisión parcial o los análisis se restringieron a los participantes que habían estado en remisión durante un año al inicio de la primera etapa.

Nuestros hallazgos son consistentes con los datos anteriores de NESARC que documentan que entre los individuos que se habían recuperado de la dependencia del alcohol, solo el 5.1% recayó en el mismo período de seguimiento, lo que indica que el resultado más común fue el mantenimiento de la remisión.⁹¹ Sin embargo, las probabilidades de recaída de los trastornos por uso de cannabis encontradas en nuestro estudio son mucho más bajas que las informadas en los estudios de muestras clínicas, posiblemente debido a una menor gravedad promedio de los trastornos por uso de cannabis, menos comorbilidad psiquiátrica y problemas de salud en la población general.^{89, 92-98} Nuestros datos sugieren que las personas en la comunidad que logran la remisión tienen una alta probabilidad de permanecer en ella.

El tiempo en remisión se asoció inversamente con el riesgo de recaída. El período con mayor riesgo de recaída fue el primer año después de la remisión, con una fuerte disminución en los años posteriores. El aumento de la autoeficacia, la desensibilización a las señales que recuerdan la droga, la extinción de los comportamientos aprendidos y la menor frecuencia de los antojos pueden ayudar a explicar el efecto protector de un tiempo más largo en remisión.^{91, 94, 98} Sin embargo, aunque la probabilidad de recaída disminuye con el tiempo, incluso los individuos en remisión durante varios años corrieron el riesgo de recaída, lo que sugiere que los comportamientos aprendidos asociados con las adicciones pueden ser difíciles de revertir por completo en algunos individuos. Si bien los programas de tratamiento para los trastornos por uso de cannabis podrían enfatizar la importancia de la remisión durante el primer año, deberían considerar sesiones de refuerzo periódicas o revisiones para aumentar la probabilidad de remisión prolongada.⁹⁹

En nuestro estudio, tener un historial de trastorno de conducta aumentó el riesgo de recaída. Estos hallazgos están en línea con su papel como factor de riesgo para el inicio y la persistencia de los trastornos por uso de sustancias.¹⁰⁰⁻¹⁰² La impulsividad y el control del comportamiento deficiente, que son comunes entre las personas con trastorno de conducta, son factores de riesgo importantes para los trastornos por uso de sustancias y predicen una menor retención del tratamiento, un curso más deficiente y un mayor riesgo de recaída a otras sustancias.¹⁰³⁻¹⁰⁶

Las personas con un trastorno depresivo después de la primera etapa tuvieron un mayor riesgo de recaída en la segunda etapa. Varios mecanismos pueden contribuir a estas asociaciones, incluida la predisposición genética compartida, las relaciones unidireccionales en las que una condición influye en la otra, o las relaciones bidireccionales.^{28, 107} El tratamiento temprano o la prevención de estos trastornos comórbidos podrían contribuir a reducir el riesgo de recaída. Este estudio no encontró una relación entre la recaída de cannabis y otros trastornos de ánimo o ansiedad diferente del trastorno depresivo mayor después de ajustar por otras covariables.

Los análisis univariados encontraron que varias variables sociodemográficas (p. Ej., edad más joven al momento de la primera etapa, nivel educativo más bajo, ingresos más bajos), indicadores de la gravedad del uso de sustancias (p. Ej., mayor duración del trastorno por uso de cannabis, historial de búsqueda de tratamiento para el trastorno por uso de cannabis, mayor número de usos diarios de cannabis cuando más se usó) y la psicopatología concurrente (p. Ej., trastornos de la personalidad, antecedentes de otro trastorno por uso de sustancias en el año anterior a la entrevista de la primera etapa, trastorno bipolar o de ansiedad después de la primera etapa) predijeron una recaída. Sin embargo, estas variables no se asociaron con un mayor riesgo de recaída después de controlar el efecto de otras covariables, lo que sugiere que el mayor riesgo de recaída a trastornos por uso de cannabis entre los que tenían las variables se explicaba principalmente por las otras covariables.

5.2 DISCUSIÓN ARTÍCULO 2

Probabilidad y predictores de transición entre abuso a dependencia de alcohol, cannabis y cocaína

En una muestra grande, representativa a nivel nacional de adultos de los Estados Unidos, la probabilidad acumulada de por vida de transición de abuso a dependencia de sustancias fue más alta para el alcohol (26.6%), seguida de la cocaína (15.6%) y, por último, el cannabis (9.4%). Es decir, la mayoría de las personas con abuso no hicieron la transición a la dependencia. Sin embargo, el tiempo desde el inicio del abuso hasta la dependencia fue más corto para la cocaína, seguido del cannabis y el alcohol. Aunque algunos predictores de transición fueron comunes entre las sustancias, otros predictores fueron específicos para ciertas sustancias.

Varios factores, incluido el estatus legal, una mayor aceptabilidad social y una mayor disponibilidad de alcohol en comparación con otras sustancias podrían explicar sus mayores tasas de transición.^{108, 109} La mayor disponibilidad y el consumo promedio de bebidas alcohólicas se relacionan con una mayor prevalencia de trastornos por consumo de alcohol. El estatus legal y la aceptabilidad social del alcohol también pueden llevar a los individuos a consumir durante largos períodos de su vida, extendiendo el período durante el cual pueden verse afectados los mecanismos biológicos relacionados con la adicción y aumentando el tiempo de riesgo de transición.^{108, 109} Nuestros resultados, en línea con los hallazgos anteriores, sugieren que aunque el abuso de una sustancia aumenta el riesgo de transición a la dependencia, la mayoría de las personas con abuso no hacen la transición a la dependencia.^{36-38, 110} La interacción de la vulnerabilidad individual, el medio ambiente y la exposición a factores de riesgo pueden determinar las diferencias en las trayectorias entre las personas con trastornos por uso de sustancias.^{36-38, 110}

De acuerdo con investigaciones anteriores,³⁹⁻⁴¹ el tiempo de transición fue más corto para la cocaína, seguido del cannabis y el alcohol. Estos patrones de transición también son consistentes con los hallazgos de una transición más rápida del consumo a la dependencia de la cocaína que del uso a la dependencia del cannabis y el alcohol. Un período más corto desde el abuso hasta la dependencia de la cocaína podría ser indicativo de una mayor capacidad adictiva y podría estar relacionado con sus propiedades farmacocinéticas.³⁹

Las personas con abuso de alcohol o cannabis y antecedentes de cualquier trastorno de ánimo o personalidad, y las personas con abuso de alcohol o cocaína y antecedentes de trastornos psicóticos mostraron un mayor riesgo de volverse dependientes. Estudios anteriores^{107, 111, 112} han demostrado que los trastornos mentales aumentan el riesgo de dependencia de sustancias, así como el riesgo de transición de uso a dependencia. Nuestros hallazgos documentan que los trastornos mentales también aumentan el riesgo de transición a la dependencia entre las personas con abuso. Varios mecanismos pueden contribuir a estas asociaciones, incluida la predisposición genética compartida, los factores ambientales y las relaciones unidireccionales, en las que una condición influye en la otra, o incluso las relaciones bidireccionales.^{107, 113-117} El tratamiento temprano o la prevención de estos trastornos comórbidos podrían contribuir a reducir el riesgo de transición.¹⁰⁷

Una historia de dependencia al alcohol, cannabis, cocaína o nicotina predispuso a los individuos con abuso de sustancias a desarrollar dependencia a otras sustancias. Muchas drogas de abuso comparten mecanismos comunes de acción.¹¹⁸ El consumo de más de una sustancia puede conducir a neuroadaptaciones más rápidas.^{119, 120} Además, las interacciones farmacológicas que resultan en una disminución de los efectos adversos y la sinergia del efecto farmacológico pueden favorecer el uso de diferentes sustancias al mismo tiempo.^{121, 122} Una mayor predisposición genética se ha asociado con el uso de múltiples sustancias, y las variaciones alélicas en varios genes se han asociado con la predisposición a los trastornos de uso de múltiples sustancias.¹²³

Los comportamientos de uso de múltiples sustancias también pueden ser fortalecidos por las influencias ambientales que permiten un acceso más fácil a varias sustancias.^{124, 125}

Los hombres fueron más propensos que las mujeres a evolucionar de abuso de alcohol a dependencia. Los hombres tienen una mayor actividad enzimática de la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa, lo que lleva a un mayor consumo de alcohol y menos efectos adversos que facilitan la tolerancia.^{126, 127} Otros factores, como el comportamiento de los compañeros y la socialización en los roles de género tradicionales podrían explicar parte de la diferencia.¹²⁸

En los análisis univariados, encontramos que los negros y los asiáticos tuvieron más probabilidades de evolucionar a dependencia de cocaína, mientras que los hispanos y los asiáticos fueron más propensos a la dependencia de alcohol. Las diferencias raciales en los trastornos por uso de sustancias pueden deberse en parte a las diferencias en los patrones de uso que pueden verse influenciados por factores sociales y culturales y pueden estar relacionados con diversos contextos socioculturales de los individuos.^{129, 130} El efecto de las disparidades raciales en el acceso y los servicios de salud también puede haber contribuido a las diferencias en las tasas de transición.¹³¹⁻¹³³

5.3 DISCUSIÓN ARTÍCULO 3

Uso de cannabis y riesgo de trastornos psiquiátricos. Evidencia prospectiva de un estudio nacional y longitudinal en los Estados Unidos de América

En los análisis no ajustados de toda la población, el consumo de cannabis se asoció con un aumento de la prevalencia y la incidencia de una amplia gama de trastornos psiquiátricos. Sin embargo, después de ajustar por varias covariables, el análisis de regresión múltiple y la puntuación de propensión coincidieron en que el consumo de cannabis se asoció únicamente con una mayor prevalencia e incidencia de trastornos por consumo de alcohol y drogas, incluida la dependencia a la nicotina. Para la mayoría de los hallazgos, una mayor frecuencia de consumo de cannabis se asoció con un mayor riesgo de incidencia y prevalencia de los trastornos.

Encontramos importantes contrastes entre las asociaciones de consumo de cannabis con trastornos psiquiátricos en los análisis ajustados y no ajustados. Nuestros hallazgos extienden los hallazgos anteriores que se han enfocado en individuos más jóvenes o un número restringido de trastornos y grupos de edad.¹³⁴⁻¹³⁸ Los nuevos resultados también ayudan a reconciliar los hallazgos discrepantes de estudios previos al sugerir que la mayor parte de la asociación del consumo de cannabis con trastornos psiquiátricos diferentes a los trastornos por uso de sustancias se explica por las diferencias en la distribución de factores de confusión entre los usuarios de cannabis y los no consumidores.¹³⁴⁻¹³⁸ Además, nuestros hallazgos apoyan una asociación dosis-respuesta entre el consumo de cannabis y el riesgo posterior de trastorno por uso de otras sustancias.^{136, 139}

Un segundo hallazgo importante fue que, incluso después de ajustar por múltiples factores de confusión, el consumo de cannabis se asoció con mayores probabilidades de prevalencia e

incidencia de todos los trastornos por uso de sustancias, incluida la dependencia a la nicotina, aunque no con otros trastornos del estado de ánimo o de ansiedad. El desarrollo de adaptaciones cruzadas a través de mecanismos de acción compartidos o neuroadaptación¹¹⁸ entre el cannabis y otras sustancias, así como una mayor superposición de los circuitos neuronales asociados con los trastornos por uso de sustancias, puede contribuir a la asociación del consumo de cannabis con trastornos por uso de sustancias pero no con la mayoría de los otros trastornos examinados.¹⁴⁰⁻¹⁴² El uso de cannabis también puede conducir a la desinhibición del comportamiento, lo que aumenta la probabilidad de uso de otras sustancias y el riesgo de abuso o dependencia de esas sustancias.⁴⁶

Desde una perspectiva de prevención, la falta de asociación entre el uso de cannabis con un mayor riesgo de desarrollar la mayoría de los trastornos de ánimo y ansiedad no disminuye la relevancia para la Salud Pública de la asociación entre el consumo de cannabis y el aumento de la prevalencia y la incidencia de trastornos por consumo de drogas y alcohol (incluyendo la dependencia de la nicotina). Fumar y el consumo de alcohol son, respectivamente, la primera y la tercera causa de muerte prevenible,¹⁴³ y el uso de drogas ilícitas se asocia con mayores tasas de encarcelamiento y casi \$ 200 mil millones cada año en costos debido a la atención médica, la pérdida de productividad y el encarcelamiento.¹⁴⁴

En conjunto, nuestros hallazgos sugieren precaución al momento de implementar políticas relacionadas con la legalización del cannabis para uso recreativo, ya que puede conducir a una mayor disponibilidad y aceptación del cannabis,¹⁴⁵ una menor percepción del riesgo de uso y un mayor riesgo de resultados adversos para la salud mental.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Si bien los beneficios terapéuticos del consumo de cannabis entre los pacientes que no responden a tratamientos más tradicionales aún necesitan más estudios,⁵¹ la asociación del consumo de cannabis con resultados negativos para la salud mental, como los trastornos por uso de sustancias, parece ser fuerte. Campañas educativas sobre las posibles consecuencias adversas del consumo de cannabis pueden ayudar a limitar la expansión del uso recreativo.¹⁴⁹

6. CONCLUSIONES

6.1 CONCLUSIONES

1. La mayoría de individuos en la población americana no evolucionan a un nivel de severidad mayor de uso de sustancias. En los que lo hacen, la velocidad de la progresión depende del tipo de sustancia en estudio. (Responde al objetivo general 1)
2. En general, los factores de riesgo psicopatológicos están más asociados a pasar a mayores niveles de severidad. Adicionalmente, algunos factores de riesgo son comunes entre las distintas sustancias, pero otros son específicos para una sustancia y no otras. (Responde al objetivo general 2)
3. El uso de cannabis representa un mayor riesgo para el desarrollo prospectivo de trastornos por uso de otras sustancias. (Responde al objetivo general 3)
4. Entre los individuos que habían alcanzado la remisión de uso de cannabis en la primera etapa de NESARC, menos de 7% recayeron. Las probabilidades de recaída fueron menores para los individuos con periodos de remisión más prolongados. (Responde a los objetivos general 1 y específico 1)
5. Varios factores sociodemográficos, psicopatológicos y de uso de cannabis estuvieron asociados a la recaída de uso de cannabis en el modelo univariable. Entre ellos ser menor de 30 años, un bajo nivel educativo, un bajo ingreso económico, ser desempleado, haber tenido más situaciones estresantes en el año previo a la primera entrevista, tener un estado de salud bajo, tener un trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno bipolar, cualquier trastorno de ansiedad, un trastorno por uso de sustancias, un trastorno de la personalidad del cluster A o B o haber tenido una historia de trastorno de conducta. (Responde a los objetivos general 2 y específico 2)

6. En el modelo multivariable, un diagnóstico de trastorno depresivo mayor después de la primera etapa, una historia de trastorno de conducta y haber tenido un trastorno por uso de cannabis de mayor duración fueron las únicas variables que se asociaron a una mayor probabilidad de recaída de cannabis. (Responde a los objetivos general 2 y específico 2)
7. Estos hallazgos sugieren que mantener la remisión a los trastornos por uso de cannabis es el desenlace más común después de haberla alcanzado. Tratamientos enfocados a personas con historias de trastornos por uso de cannabis de larga duración, trastornos de conducta y trastornos depresivos pueden ayudar a disminuir las tasas de recaída. (Responde a los objetivos general 1 y 2 y específicos 1 y 2)
8. La probabilidad acumulada de desarrollar un trastorno severo a uso de alcohol, cannabis y cocaína en algún momento de sus vidas entre las personas que tenían un uso leve o moderado a esas sustancias fue de 26.6%, 9.4% y 15.6% respectivamente. (Responde al objetivo generales 1 y 2 y específico 4)
9. La mitad de los casos de trastorno severo por uso de alcohol, cannabis y cocaína fueron observados aproximadamente a 3.16, 1.83 y 1.42 años después del inicio del trastorno leve o moderado respectivamente. (Responde a los objetivos general 1 y específico 3)
10. Después de controlar por el efecto de las variables sociodemográficas, la comorbilidad psiquiátrica y las variables asociadas al uso de sustancias, los predictores sociodemográficos de mayor riesgo de desarrollar un trastorno por uso severo fueron el género masculino para el alcohol, ser asiáticos para la cocaína y vivir en una zona urbana para cannabis. (Responde a los objetivos general 2 y específico 4)
11. En el modelo multivariado, los individuos con historia de trastorno de la personalidad o trastorno de ánimo estuvieron a mayor riesgo de desarrollar un trastorno de uso severo

a alcohol y cannabis. Los individuos con historia de cualquier trastorno psicótico tuvieron un riesgo elevado de desarrollar un trastorno severo por uso de alcohol y cocaína. (Responde a los objetivos general 2 y específico 4)

12. Entre las variables de uso de sustancias, después de ajustar por variables de confusión, los factores de riesgo para desarrollar un trastorno por uso severo fueron haber comenzado a usar alcohol antes de los 14 años o tener una historia familiar de trastornos por uso de sustancias para alcohol, tener un trastorno severo de uso de alcohol para cannabis y tener un trastorno por uso de nicotina tanto para alcohol como para cannabis. (Responde a los objetivos general 2 y específico 4)

13. La mayoría de los individuos con un trastorno leve o moderado no evolucionan a uno de mayor severidad. La probabilidad acumulada de evolucionar es más alta para el alcohol, seguida por la cocaína y luego el cannabis. El tiempo de transición es menor para la cocaína, seguida de cannabis y luego alcohol. (Responde a los objetivos general 1 y específico 3)

14. Después de ajustar por covariables, el uso de cannabis en la primera etapa predijo una prevalencia y una incidencia elevada de todos los trastornos por uso de sustancias en la segunda etapa, pero no un mayor riesgo de trastornos de ánimo o ansiedad. (Responde a los objetivos generales 2 y 3 y específico 5)

15. El riesgo de tener un trastorno por uso de sustancias en la segunda etapa aumentó de forma proporcional al nivel de uso de cannabis en la primera etapa. En otras palabras, a mayor uso de cannabis en la primera etapa, mayor riesgo de tener un trastorno por uso de sustancias en la segunda etapa. (Responde a los objetivos generales 2 y 3 y específico 5)

16. Estos hallazgos sugieren que en la población general el uso de cannabis se asocia a un mayor riesgo de futuro desarrollo de trastorno por uso de otras sustancias. Las entidades de salud y gubernamentales deben tomar esas asociaciones en consideración al momento de implementar políticas de drogas. (Responde a los objetivos generales 2 y 3 y específico 5)
17. Los trabajos presentados en esta tesis aportan una herramienta estadística fiable y de aplicación sistemática que permite identificar las probabilidades y los predictores de transición entre distintos estadios de severidad de uso de sustancias. De estar disponibles los datos de otros países, se puede implementar la misma metodología para estudios en otras regiones.
18. Las instituciones gubernamentales deben considerar los hallazgos de estudios clínicos y epidemiológicos a la hora de modificar o implementar políticas de salud pública relacionadas al uso y los trastornos por uso de sustancias.
19. Los trabajos aquí presentados aportan a la literatura científica, las instituciones gubernamentales y la sociedad en general datos objetivos sobre las probabilidades y los predictores de transición entre distintos estadios de severidad de uso de sustancias y del desarrollo prospectivo de comorbilidad psiquiátrica en personas que usan cannabis en la población general de EEUU.
20. En futuros trabajos de investigación se podrían implementar estrategias de tratamiento y prevención orientadas por los resultados de estos trabajos con base en los factores de riesgo que se han identificado.

6.2. CONCLUSIONS

1. Most individuals in the American population do not evolve to a higher level of substance use severity. In those who do, the speed of progression depends on the type of substance under study. (Responds to general goal 1)
2. In general, psychopathological risk factors are more associated with transitioning to higher levels of severity. Additionally, some risk factors are common among different substances, but others are specific to one substance and not others. (Responds to general goal 2)
3. The use of cannabis represents a greater risk for the prospective development of disorders due to the use of other substances. (Responds to general goal 3)
4. Less than 7% of individuals who had achieved remission of a cannabis use disorder in the first wave relapse at wave 2. The chances of relapse were lower for individuals with longer periods of remission. (Responds to general goal 1 and specific 1)
5. Several sociodemographic, psychopathological and cannabis use factors were associated with cannabis relapse in the univariate model. Among them being under 30 years of age, low educational level, low income, being unemployed, having had more stressful events in the year prior to the first interview, having a low health status, having a major depressive disorder, dysthymia, bipolar disorder, any anxiety disorder, a substance use disorder, a cluster A or B personality disorder, or having a history of conduct disorder. (Responds to general goal 2 and specific 2)
6. In the multivariate model, a diagnosis of major depressive disorder after the first wave, a history of conduct disorder and having a longer cannabis use disorder were the only

variables associated with a higher probability of relapse at wave 2. (Responds to general goal 2 and specific 2)

7. These findings suggest that maintaining remission to cannabis use disorders is the most common outcome after having achieved it. Treatments focused on people with histories of long-term cannabis use disorders, behavioral disorders and depressive disorders can help reduce relapse rates. (Responds to general goals 1 and 2 and specifics 1 and 2)
8. The lifetime cumulative probability of developing a severe use disorder of alcohol, cannabis and cocaine for individuals with a mild to moderate use disorder was 26.6%, 9.4% and 15.6% respectively. (Responds to general goal 1 and 2 and specific 4)
9. Half of the cases of severe use disorder of alcohol, cannabis and cocaine were observed approximately 3.16, 1.83 and 1.42 years after the onset of mild or moderate use disorder, respectively. (Responds to general goal 1 and specific 3)
10. After controlling for the effect of sociodemographic variables, psychiatric comorbidity and variables associated with the use of substances, the sociodemographic predictors of increased risk of transitioning to a severe use disorder were male gender for alcohol, being Asian for the cocaine and living in an urban area for cannabis. (Responds to general goal 2 and specific 4)
11. In the multivariate model, individuals with a history of personality disorder or mood disorder were at greater risk of transitioning to a severe alcohol and cannabis use disorder. Individuals with a history of any psychotic disorder were at high risk of transitioning to a severe alcohol and cocaine use disorder. (Responds to general goal 2 and specific 4)

12. Among the substance use variables, after adjusting for confounding variables, the risk factors for developing a severe use disorder were having begun using alcohol before the age of 14 or having a family history of substance use disorders for alcohol, having a severe alcohol use disorder for cannabis and having a nicotine use disorder for both alcohol and cannabis. (Responds to general goal 2 and specific 4)
13. Most individuals with a mild or moderate use disorder do not transition to one of greater severity. The cumulative probability of transition is higher for alcohol, followed by cocaine and then cannabis. The transition time is shorter for cocaine, followed by cannabis and then alcohol. (Responds to general goal 1 and specific 3)
14. After adjusting for covariates, the use of cannabis in the first wave predicted a high prevalence and incidence of all substance use disorders in the second wave, but not an increased risk of mood or anxiety disorders. (Responds to general goals 2 and 3 and specific 5)
15. The risk of having a substance use disorder in the second wave increased proportionally to the level of cannabis used in the first wave. In other words, the greater the amount of cannabis used at wave one, the greater the risk of having a substance use disorder at wave two. (Responds to general goals 2 and 3 and specific 5)
16. These findings suggest that in the general population the use of cannabis is associated with an increased risk of future onset of use disorders of other substances. Health and government entities must take these associations into consideration when implementing drug policies. (Responds to general goals 2 and 3 and specific 5)
17. The papers presented in this thesis provide a reliable statistical tool with systematic application that facilitates the identification of the probabilities and predictors of transition between different stages of severity along the continuum of substance use. If

data from other countries are available, the same methodology can be implemented for studies in other regions.

18. Government institutions should consider the findings from clinical and epidemiological studies when modifying or implementing public health policies related to substance use disorders and substance use.
19. The papers presented here contribute to the scientific literature, government institutions and society in general by providing objective data on the probabilities and predictors of transition between different stages of substance use and the prospective development of psychiatric comorbidity in people who use cannabis in the general population of the USA.
20. Future research studies could implement treatment and prevention strategies guided by the results of these studies based on the identified risk factors.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Núñez PP. Las drogas en la historia. *Revista Científica Salud Uninorte*. 1998;13
2. National Institute on Drug Abuse (2018). *Drug Facts: Understanding drug use and addiction*. Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/understanding-drug-use-addiction>
3. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N, Burstein R, Murray CJ, Vos T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2013;382:1575-1586
4. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373:2223-2233
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA, 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-2260
6. Rehm J, Gmel GE, Sr., Gmel G, Hasan OSM, Imtiaz S, Popova S, Probst C, Roerecke M, Room R, Samokhvalov AV, Shield KD, Shuper PA. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update. *Addiction*. 2017;112:968-1001
7. Tsai PC, Glastonbury CA, Eliot MN, Bollepalli S, Yet I, Castillo-Fernandez JE, Carnero-Montoro E, Hardiman T, Martin TC, Vickers A, Mangino M, Ward K, Pietilainen KH, Deloukas P, Spector TD, Vinuela A, Loucks EB, Ollikainen M, Kelsey KT, Small KS, Bell JT. Smoking induces coordinated DNA

- methylation and gene expression changes in adipose tissue with consequences for metabolic health. *Clinical epigenetics*. 2018;10:126
8. Pereira CM, Pacagnella RC, Parpinelli MA, Andreucci CB, Zanardi DM, Souza R, Angelini CR, Silveira C, Cecatti JG. Drug use during pregnancy and its consequences: A nested case control study on severe maternal morbidity. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2018;40:518-526
 9. Moore BF, Starling AP, Magzamen S, Harrod CS, Allshouse WB, Adgate JL, Ringham BM, Glueck DH, Dabelea D. Fetal exposure to maternal active and secondhand smoking with offspring early-life growth in the healthy start study. *International journal of obesity*. 2018
 10. Hill SY. Mental and physical health consequences of alcohol use in women. *Recent developments in alcoholism : an official publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism*. 1995;12:181-197
 11. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998;352:1611-1616
 12. Cornish JW, O'Brien CP. Crack cocaine abuse: An epidemic with many public health consequences. *Annual review of public health*. 1996;17:259-273
 13. Karila L, Petit A, Lowenstein W, Reynaud M. Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Current medicinal chemistry*. 2012;19:5612-5618
 14. Herz V, Franzin N, Huemer J, Mairhofer D, Philipp J, Skala K. Substance use and misuse among children and youth with mental illness : A pilot study. *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenarzte und Psychiater*. 2018;32:18-25
 15. Korn L, Haynie DL, Luk JW, Simons-Morton BG. Prospective associations between cannabis use and negative and positive health and social measures among emerging adults. *The International journal on drug policy*. 2018;58:55-63
 16. Lane SD, da Costa SC, Teixeira AL, Reynolds CF, 3rd, Diniz BS. The impact of substance use disorders on clinical outcomes in older-adult psychiatric inpatients. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33:e323-e329
 17. Levine A, Clemenza K, Rynn M, Lieberman J. Evidence for the risks and consequences of adolescent cannabis exposure. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017;56:214-225
 18. Prevatt BS, Desmarais SL, Janssen PA. Lifetime substance use as a predictor of postpartum mental health. *Archives of women's mental health*. 2017;20:189-199
 19. Stein MB, Campbell-Sills L, Gelernter J, He F, Heeringa SG, Nock MK, Sampson NA, Sun X, Jain S, Kessler RC, Ursano RJ, Army SC. Alcohol misuse and co-occurring mental disorders among new soldiers in the u.S. Army. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2017;41:139-148
 20. Scott JG, Matuschka L, Niemela S, Miettunen J, Emmerson B, Mustonen A. Evidence of a causal relationship between smoking tobacco and schizophrenia spectrum disorders. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:607
 21. Peacock A, Leung J, Larney S, Colledge S, Hickman M, Rehm J, Giovino GA, West R, Hall W, Griffiths P, Ali R, Gowing L, Marsden J, Ferrari AJ, Grebely J, Farrell M, Degenhardt L. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018;113:1905-1926
 22. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2018). *Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2017 national survey on drug use and health*. Retrieved from: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/cbhsq-reports/NSDUHFFR2017/NSDUHFFR2017.pdf>
 23. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

24. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
25. Gelhorn H, Hartman C, Sakai J, Stallings M, Young S, Rhee SH, Corley R, Hewitt J, Hopfer C, Crowley T. Toward DSM-5: An item response theory analysis of the diagnostic process for dsm-iv alcohol abuse and dependence in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2008;47:1329-1339
26. O'Brien C. Addiction and dependence in DSM-5. *Addiction*. 2011;106:866-867
27. Dawson DA, Li TK, Chou SP, Grant BF. Transitions in and out of alcohol use disorders: Their associations with conditional changes in quality of life over a 3-year follow-up interval. *Alcohol and alcoholism*. 2009;44:84-92
28. Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of dsm-iv drug abuse and dependence in the united states: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of general psychiatry*. 2007;64:566-576
29. Schulden JD, Thomas YF, Compton WM. Substance abuse in the united states: Findings from recent epidemiologic studies. *Current psychiatry reports*. 2009;11:353-359
30. Katz LY, Cox BJ, Clara IP, Oleski J, Sacevich T. Substance abuse versus dependence and the structure of common mental disorders. *Comprehensive psychiatry*. 2011;52:638-643
31. Slade T, Grove R, Teesson M. A taxometric study of alcohol abuse and dependence in a general population sample: Evidence of dimensional latent structure and implications for DSM-5. *Addiction*. 2009;104:742-751
32. Behrendt S, Wittchen HU, Hofler M, Lieb R, Beesdo K. Transitions from first substance use to substance use disorders in adolescence: Is early onset associated with a rapid escalation? *Drug and alcohol dependence*. 2009;99:68-78
33. Chen CY, O'Brien MS, Anthony JC. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the united states: 2000-2001. *Drug and alcohol dependence*. 2005;79:11-22
34. Guo J, Collins LM, Hill KG, Hawkins JD. Developmental pathways to alcohol abuse and dependence in young adulthood. *Journal of studies on alcohol*. 2000;61:799-808
35. von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Hofler M, Wittchen HU. What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug and alcohol dependence*. 2002;68:49-64
36. Kalaydjian A, Swendsen J, Chiu WT, Dierker L, Degenhardt L, Glantz M, Merikangas KR, Sampson N, Kessler R. Sociodemographic predictors of transitions across stages of alcohol use, disorders, and remission in the national comorbidity survey replication. *Comprehensive psychiatry*. 2009;50:299-306
37. Sussman S, Dent CW, Leu L. The one-year prospective prediction of substance abuse and dependence among high-risk adolescents. *Journal of substance abuse*. 2000;12:373-386
38. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Dierker L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, Sampson N, Kessler RC. Socio-demographic risk factors for alcohol and drug dependence: The 10-year follow-up of the national comorbidity survey. *Addiction*. 2009;104:1346-1355
39. Ridenour TA, Maldonado-Molina M, Compton WM, Spitznagel EL, Cottler LB. Factors associated with the transition from abuse to dependence among substance abusers: Implications for a measure of addictive liability. *Drug and alcohol dependence*. 2005;80:1-14
40. Ridenour TA, Cottler LB, Compton WM, Spitznagel EL, Cunningham-Williams RM. Is there a progression from abuse disorders to dependence disorders? *Addiction*. 2003;98:635-644

41. Ridenour TA, Lanza ST, Donny EC, Clark DB. Different lengths of times for progressions in adolescent substance involvement. *Addictive behaviors*. 2006;31:962-983
42. Bonn-Miller MO, Moos RH. Marijuana discontinuation, anxiety symptoms, and relapse to marijuana. *Addictive behaviors*. 2009;34:782-785
43. Moore BA, Budney AJ. Relapse in outpatient treatment for marijuana dependence. *Journal of substance abuse treatment*. 2003;25:85-89
44. United Nations Office on Drug and Crime (2018) *World drug report 2018*. Retrieved from: <https://www.unodc.org/wdr2018/>
45. Calabria B, Degenhardt L, Briegleb C, Vos T, Hall W, Lynskey M, Callaghan B, Rana U, McLaren J. Systematic review of prospective studies investigating "remission" from amphetamine, cannabis, cocaine or opioid dependence. *Addictive behaviors*. 2010;35:741-749
46. Lopez-Quintero C, Hasin DS, de Los Cobos JP, Pines A, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of remission from life-time nicotine, alcohol, cannabis or cocaine dependence: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Addiction*. 2011;106:657-669
47. Godley MD, Kahn JH, Dennis ML, Godley SH, Funk RR. The stability and impact of environmental factors on substance use and problems after adolescent outpatient treatment for cannabis abuse or dependence. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*. 2005;19:62-70
48. Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ, Young RM. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2006;189:137-143
49. Ramo DE, Anderson KG, Tate SR, Brown SA. Characteristics of relapse to substance use in comorbid adolescents. *Addictive behaviors*. 2005;30:1811-1823
50. Kleber HD, DuPont RL. Physicians and medical marijuana. *The American journal of psychiatry*. 2012;169:564-568
51. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2015;313:2456-2473
52. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *The New England journal of medicine*. 2014;370:2219-2227
53. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: A clinical review. *Jama*. 2015;313:2474-2483
54. Porta, M. (Ed.) (2001) *Dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University Press.
55. Center for Disease Control and Prevention (2019). *Principles of epidemiology in public health practice*. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/careerpaths/k12teacherroadmap/classroom/principlesofepi.html>
56. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A. Characteristics of clinical trials registered in clinicaltrials.gov, 2007-2010. *Jama*. 2012;307:1838-1847
57. Zaletel-Kragelj LE, I; Donev, D. *Features of epidemiological studies*. Lage, Germany: Jacobs Verlag; 2013.
58. Eaton W, Kessler L. (Eds.) (2012) *Epidemiologic field methods in psychiatry: The NIMH epidemiologic catchment area program*. Academic Press. Retrieved from: <https://www.elsevier.com/books/epidemiologic-field-methods-in-psychiatry/eaton/978-0-08-091798-6>
59. National Institute of Mental Health (2019). *Questions and answers about the national comorbidity survey replication (NCSR) study*. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/ncsr->

- study/questions-and-answers-about-the-national-comorbidity-survey-replication-ncsr-study.shtml
60. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2018). *National survey on drug use and health*. Retrieved from: <https://nsduhweb.rti.org/respweb/homepage.cfm>
 61. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2015). *2014 national survey on drug use and health. Methodological summary and definitions*. Retrieved from: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-MethodSummDefs2014/NSDUH-MethodSummDefs2014.htm>
 62. Hasin DS, Grant BF. The national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (nesarc) waves 1 and 2: Review and summary of findings. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2015;50:1609-1640
 63. Grant BD, D. . Introduction to the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Alcohol Research & Health*. 2006;29:74-78
 64. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, Chou SP, Dufour MC, Pickering RP. The 12-month prevalence and trends in dsm-iv alcohol abuse and dependence: United states, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug and alcohol dependence*. 2004;74:223-234
 65. Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between dsm-iv alcohol and specific drug use disorders in the united states: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Drug and alcohol dependence*. 2005;80:105-116
 66. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of general psychiatry*. 2004;61:807-816
 67. Scimago Journal and Country Rank (2019). *Drug and alcohol dependence*. Retrieved from: <https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=26380&tip=sid>
 68. Scimago Journal and Country Rank (2019). *American journal of drug and alcohol abuse*. Retrieved from: <https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=25229&tip=sid>
 69. Hand, L. (2016, June) *Marijuana use may lead to abuse of other substances*. Reuters. Retrieved from: <https://www.reuters.com/article/us-health-marijuana-substance-abuse-idUSKCN0VR2PX>
 70. Ingraham, C. (2016, February). *Study: Smoking pot doesn't make you anxious or depressed*. The Washington Post. Retrieved from: https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2016/02/17/study-smoking-pot-doesnt-make-you-anxious-or-depressed/?utm_term=.0bd5dbec552c
 71. National Institute on Drug Abuse (2016). *Drug Facts: Marihuana*. Retrieved from: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/marijuana>
 72. Scimago Journal and Country Rank (2019). *JAMA psychiatry*. Retrieved from: <https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21100228547&tip=sid&clean=0>
 73. National Institute of Mental Health (2019). *Depression*. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>
 74. Mayo Clinic (2019). *Persistent depressive disorder (dysthymia)*. Retrieved from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/persistent-depressive-disorder/symptoms-causes/syc-20350929>
 75. National Institute of Mental Health (2019). *Bipolar disorder*. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/topics/topic-page-bipolar-disorder.shtml>
 76. National Institute of Mental Health (2019). *Panic attacks, when fear overwhelms*. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/panic-disorder-when-fear-overwhelms/index.shtml>

77. Mayo Clinic (2019). *Specific phobias*. Retrieved from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/specific-phobias/symptoms-causes/syc-20355156>
78. National Institute of Mental Health (2019). *Social anxiety disorder: More than just shyness*. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/social-anxiety-disorder-more-than-just-shyness/index.shtml>
79. National Institute of Mental Health (2019). *Generalized anxiety disorder: When worry gets out of control*. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/generalized-anxiety-disorder-gad/index.shtml>
80. Mayo Clinic (2019). *Personality disorder*. Retrieved from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/personality-disorders/symptoms-causes/syc-20354463>
81. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, Chou PS, Kay W, Pickering R. The alcohol use disorder and associated disabilities interview schedule-iv (audadis-iv): Reliability of alcohol consumption, tobacco use, family history of depression and psychiatric diagnostic modules in a general population sample. *Drug and alcohol dependence*. 2003;71:7-16
82. Hasin D, Carpenter KM, McCloud S, Smith M, Grant BF. The alcohol use disorder and associated disabilities interview schedule (audadis): Reliability of alcohol and drug modules in a clinical sample. *Drug and alcohol dependence*. 1997;44:133-141
83. Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, Smith SM, Saha TD, Pickering RP, Dawson DA, Huang B, Stinson FS, Grant BF. The alcohol use disorder and associated disabilities interview schedule-iv (audadis-iv): Reliability of new psychiatric diagnostic modules and risk factors in a general population sample. *Drug and alcohol dependence*. 2008;92:27-36
84. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *Journal of psychosomatic research*. 1967;11:213-218
85. Research Triangle Institute. Software for Survey Data Analysis (SUDAAN). Research Triangle Park, NC: 2004.
86. SAS Institute Inc. SAS. Cary, NC: 2004.
87. Ovalle Ramírez C. Sobre la técnica de puntajes de propensión (propensity score matching) y sus usos en la investigación en educación. *Educación y Ciencia*. 2015;4:80-89
88. Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE. Treating adult marijuana dependence: A test of the relapse prevention model. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1994;62:92-99
89. Catalano RF, Hawkins JD, Wells EA, Miller J, Brewer D. Evaluation of the effectiveness of adolescent drug abuse treatment, assessment of risks for relapse, and promising approaches for relapse prevention. *The International journal of the addictions*. 1990;25:1085-1140
90. Bolt DM, Piper ME, McCarthy DE, Japuntich SJ, Fiore MC, Smith SS, Baker TB. The wisconsin predicting patients' relapse questionnaire. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2009;11:481-492
91. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from dsm-iv alcohol dependence: A 3-year follow-up. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2007;31:2036-2045
92. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Cooper ZD, Foltin RW. Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology*. 2010;211:233-244
93. Perkonig A, Goodwin RD, Fiedler A, Behrendt S, Beesdo K, Lieb R, Wittchen HU. The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life. *Addiction*. 2008;103:439-449; discussion 450-431
94. Piasecki TM. Relapse to smoking. *Clinical psychology review*. 2006;26:196-215

95. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Psychopathology among cannabis-dependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment. *Journal of substance abuse treatment*. 2007;32:113-119
96. Price RK, Risk NK, Spitznagel EL. Remission from drug abuse over a 25-year period: Patterns of remission and treatment use. *American journal of public health*. 2001;91:1107-1113
97. Chen KW, Banducci AN, Guller L, Macatee RJ, Lavelle A, Daughters SB, Lejuez CW. An examination of psychiatric comorbidities as a function of gender and substance type within an inpatient substance use treatment program. *Drug and alcohol dependence*. 2011;118:92-99
98. Witkiewitz K, Marlatt GA. Relapse prevention for alcohol and drug problems: That was zen, this is tao. *The American psychologist*. 2004;59:224-235
99. Scott CK, Dennis ML, Laudet A, Funk RR, Simeone RS. Surviving drug addiction: The effect of treatment and abstinence on mortality. *American journal of public health*. 2011;101:737-744
100. Disney ER, Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. Effects of adhd, conduct disorder, and gender on substance use and abuse in adolescence. *The American journal of psychiatry*. 1999;156:1515-1521
101. Morcillo C, Duarte CS, Sala R, Wang S, Lejuez CW, Kerridge BT, Blanco C. Conduct disorder and adult psychiatric diagnoses: Associations and gender differences in the u.S. Adult population. *Journal of psychiatric research*. 2012;46:323-330
102. Torok M, Darke S, Kaye S. Attention deficit hyperactivity disorder and severity of substance use: The role of comorbid psychopathology. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*. 2012;26:974-979
103. Castellanos-Ryan N, Conrod PJ. Personality correlates of the common and unique variance across conduct disorder and substance misuse symptoms in adolescence. *Journal of abnormal child psychology*. 2011;39:563-576
104. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *The American journal of psychiatry*. 2001;158:1783-1793
105. Verdejo-Garcia A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008;32:777-810
106. VanderVeen JW, Cohen LM, Cukrowicz KC, Trotter DR. The role of impulsivity on smoking maintenance. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2008;10:1397-1404
107. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, Sampson N, Kessler RC. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: Results from the 10-year follow-up of the national comorbidity survey. *Addiction*. 2010;105:1117-1128
108. Caetano R, Cunradi C. Alcohol dependence: A public health perspective. *Addiction*. 2002;97:633-645
109. Rush BR, Gliksman L, Brook R. Alcohol availability, alcohol consumption and alcohol-related damage. I. The distribution of consumption model. *Journal of studies on alcohol*. 1986;47:1-10
110. Schuckit MA, Smith TL, Danko GP, Bucholz KK, Reich T, Bierut L. Five-year clinical course associated with dsm-iv alcohol abuse or dependence in a large group of men and women. *The American journal of psychiatry*. 2001;158:1084-1090
111. Glantz MD, Anthony JC, Berglund PA, Degenhardt L, Dierker L, Kalaydjian A, Merikangas KR, Ruscio AM, Swendsen J, Kessler RC. Mental disorders as risk factors for later substance dependence: Estimates of optimal prevention and treatment benefits. *Psychological medicine*. 2009;39:1365-1377
112. Schneier FR, Foose TE, Hasin DS, Heimberg RG, Liu SM, Grant BF, Blanco C. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Psychological medicine*. 2010;40:977-988

113. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of dsm-iv mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67:247-257
114. White HR, Xie M, Thompson W, Loeber R, Stouthamer-Loeber M. Psychopathology as a predictor of adolescent drug use trajectories. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*. 2001;15:210-218
115. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *The American journal of orthopsychiatry*. 1996;66:17-31
116. Saban A, Flisher AJ. The association between psychopathology and substance use in young people: A review of the literature. *Journal of psychoactive drugs*. 2010;42:37-47
117. Upadhyaya HP, Deas D, Brady KT, Kruesi M. Cigarette smoking and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002;41:1294-1305
118. Baker TE, Stockwell T, Barnes G, Holroyd CB. Individual differences in substance dependence: At the intersection of brain, behaviour and cognition. *Addiction biology*. 2011;16:458-466
119. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: Review of heroin and cocaine co-use. *Addiction*. 2003;98:7-22
120. Schlaepfer IR, Hoft NR, Ehringer MA. The genetic components of alcohol and nicotine co-addiction: From genes to behavior. *Current drug abuse reviews*. 2008;1:124-134
121. Bechtholt AJ, Mark GP. Enhancement of cocaine-seeking behavior by repeated nicotine exposure in rats. *Psychopharmacology*. 2002;162:178-185
122. Desai RI, Barber DJ, Terry P. Asymmetric generalization between the discriminative stimulus effects of nicotine and cocaine. *Behavioural pharmacology*. 1999;10:647-656
123. Zhang PW, Ishiguro H, Ohtsuki T, Hess J, Carillo F, Walther D, Onaivi ES, Arinami T, Uhl GR. Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Molecular psychiatry*. 2004;9:916-931
124. Storr CL, Chen CY, Anthony JC. "Unequal opportunity": Neighbourhood disadvantage and the chance to buy illegal drugs. *Journal of epidemiology and community health*. 2004;58:231-237
125. Wagner FA, Anthony JC. Into the world of illegal drug use: Exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *American journal of epidemiology*. 2002;155:918-925
126. Chrostek L, Jelski W, Szmikowski M, Puchalski Z. Gender-related differences in hepatic activity of alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in humans. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2003;17:93-96
127. Nolen-Hoeksema S, Hilt L. Possible contributors to the gender differences in alcohol use and problems. *The Journal of general psychology*. 2006;133:357-374
128. Schulte MT, Ramo D, Brown SA. Gender differences in factors influencing alcohol use and drinking progression among adolescents. *Clinical psychology review*. 2009;29:535-547
129. Herd D. Predicting drinking problems among black and white men: Results from a national survey. *Journal of studies on alcohol*. 1994;55:61-71
130. Galvan FH, Caetano R. Alcohol use and related problems among ethnic minorities in the united states. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2003;27:87-94
131. Schmidt L, Greenfield T, Mulia N. Unequal treatment: Racial and ethnic disparities in alcoholism treatment services. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2006;29:49-54

132. Caetano R. Alcohol-related health disparities and treatment-related epidemiological findings among whites, blacks, and hispanics in the united states. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2003;27:1337-1339
133. Schmidt LA, Ye Y, Greenfield TK, Bond J. Ethnic disparities in clinical severity and services for alcohol problems: Results from the national alcohol survey. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2007;31:48-56
134. Degenhardt L, Coffey C, Romaniuk H, Swift W, Carlin JB, Hall WD, Patton GC. The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. *Addiction*. 2013;108:124-133
135. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Allebeck P. Cannabis use and depression: A longitudinal study of a national cohort of swedish conscripts. *BMC psychiatry*. 2012;12:112
136. Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, Alati R, Bor W. Cannabis and anxiety and depression in young adults: A large prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46:408-417
137. Brook DW, Brook JS, Zhang C, Cohen P, Whiteman M. Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. *Archives of general psychiatry*. 2002;59:1039-1044
138. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: Cohort study. *Bmj*. 2002;325:1195-1198
139. van Laar M, van Dorsselaer S, Monshouwer K, de Graaf R. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*. 2007;102:1251-1260
140. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35:217-238
141. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35:192-216
142. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35:169-191
143. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the united states, 2000. *Jama*. 2004;291:1238-1245
144. National Drug Intelligence Center (2011). The economic impact of illicit drug use on american society. Retrieved from: <https://www.justice.gov/archive/ndic/pubs44/44731/44731p.pdf>
145. Rasic D, Weerasinghe S, Asbridge M, Langille DB. Longitudinal associations of cannabis and illicit drug use with depression, suicidal ideation and suicidal attempts among nova scotia high school students. *Drug and alcohol dependence*. 2013;129:49-53
146. Keyes KM, Schulenberg JE, O'Malley PM, Johnston LD, Bachman JG, Li G, Hasin D. The social norms of birth cohorts and adolescent marijuana use in the united states, 1976-2007. *Addiction*. 2011;106:1790-1800
147. Monte AA, Zane RD, Heard KJ. The implications of marijuana legalization in colorado. *Jama*. 2015;313:241-242
148. Ghosh TS, Van Dyke M, Maffey A, Whitley E, Erpelding D, Wolk L. Medical marijuana's public health lessons--implications for retail marijuana in colorado. *The New England journal of medicine*. 2015;372:991-993
149. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Burkhart G, Bohrn K, Cuomo L, Gregori D, Panella M, Scatigna M, Siliquini R, Varona L, van der Kreeft P, Vassara M, Wiborg G, Galanti MR, Group EU-DS. The effectiveness of a school-based substance abuse prevention program: 18-month follow-up of the eu-dap cluster randomized controlled trial. *Drug and alcohol dependence*. 2010;108:56-64

8. ANEXOS

8.1 ANEXO I. ARTÍCULOS PUBLICADOS 1, 2 y 3



NIH Public Access

Author Manuscript

Drug Alcohol Depend. Author manuscript; available in PMC 2015 February 24.

Published in final edited form as:

Drug Alcohol Depend. 2013 September 1; 132(0): 127–133. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.01.013.

Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)

Ludwing Flórez-Salamanca¹, Roberto Secades-Villa^{1,2}, Alan J. Budney³, Olaya García-Rodríguez^{1,2}, Shuai Wang¹, and Carlos Blanco¹

¹Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY 10032

²Department of Psychology, University of Oviedo, Oviedo, Spain

³Geisel School of Medicine at Dartmouth, One Medical Center Drive, HB 7750, Lebanon, NH 03756

Abstract

Background—This study aims to estimate the odds and predictors of Cannabis Use Disorders (CUD) relapse among individuals in remission.

Methods—Analyses were done on the subsample of individuals with lifetime history of a CUD (abuse or dependence) who were in full remission at baseline (Wave 1) of the National Epidemiological Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC) (n=2350). Univariate logistic regression models and hierarchical logistic regression model were implemented to estimate odds of relapse and identify predictors of relapse at 3 years follow up (Wave 2).

Results—The relapse rate of CUD was 6.63% over an average of 3.6 year follow-up period. In the multivariable model, the odds of relapse were inversely related to time in remission, whereas having a history of conduct disorder or a major depressive disorder after Wave 1 increased the risk of relapse.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Corresponding Author: Ludwing Flórez-Salamanca, New York State Psychiatric Institute, Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, 1051 Riverside Drive, unit 69, New York, New York 10032, florezl@nyspi.columbia.edu, (W) 212-543-2574, (F) 212-543-6515.

Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Contributors:

Blanco C. designed the study, Flórez-Salamanca L. managed the literature searches and summaries of previous related work, and wrote the first draft of the manuscript. Wang S. conducted the statistical analyses. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest:

Dr. Budney has been a consultant for GW pharmaceuticals. The remaining authors report no competing interests. The views and opinions expressed in this report are those of the authors and should not be construed to represent the views of any of the sponsoring organizations, agencies or the US government.

Conclusions—Our findings suggest that maintenance of remission is the most common outcome for individuals in remission from a CUD. Treatment approaches may improve rates of remission of individuals with CUD and conduct disorder or major depressive disorder.

Keywords

cannabis; relapse; remission; abuse; dependence; NESARC; cannabis use disorder; CUD; marijuana

1. INTRODUCTION

Cannabis is the most widely used illicit substance in the world, and the illicit drug with the highest prevalence rate of abuse or dependence worldwide (United Nations Office on Drugs and Crime, 2010). Previous studies in community samples suggest that most individuals who develop a cannabis use disorder (CUD) achieve remission at some point in their lives (Calabria et al., 2010; Lopez-Quintero et al., 2011). Unfortunately, some individuals who achieve remission eventually relapse (Bonn-Miller and Moos, 2009; Moore and Budney, 2003). An important clinical question is to estimate the odds and identify predictors of relapse among individuals who achieve remission.

Existing studies of relapse have been based on treatment samples and varied widely in relation to the length of follow-up interval and definition of relapse (Bonn-Miller and Moos, 2009; Godley et al., 2005; Hides et al., 2006; Moore and Budney, 2003; Ramo et al., 2005; White et al., 2004). However, to date, no study has examined odds and predictors of relapse from CUD in the general population.

Prior research has suggested that depression (White et al., 2004), anxiety (Bonn-Miller and Moos, 2009), use of other substances (Ramo et al., 2005), and frequency of cannabis use (Moore and Budney, 2003) may increase the risk of CUD relapse. These studies have been constrained by their focus on a restricted range of ages (Ramo et al., 2005; White et al., 2004) or geographical locations (Bonn-Miller and Moos, 2009), and exclusion of individuals with other substance use disorder (SUD; Moore and Budney, 2003) or psychiatric comorbidity (Ramo et al., 2005). Furthermore, no study evaluating CUD relapse has had a follow-up period longer than a year (Bonn-Miller and Moos, 2009; Godley et al., 2005; Hides et al., 2006; Moore and Budney, 2003; Ramo et al., 2005; White et al., 2004).

In a previous study, we evaluated the probability and predictors of remission from dependence in several substances, including cannabis (Lopez-Quintero et al., 2011). We found that other SUD and personality disorders were associated with decreased probability of CUD remission (Lopez-Quintero et al., 2011). To have a better understanding of remission and its progression, it is also necessary to evaluate stability of remission among individuals in the community. Thus, we designed the present study using the DSM-IV definition of remission and drawing on data from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), a large nationally representative study of the United States adult population that carefully assessed CUD and had a three-year follow-up with an excellent response rate (Grant and Kaplan, 2005).

The goals of this study were to: 1) estimate the odds of CUD relapse among individuals in remission; and, 2) identify sociodemographic, psychopathological and cannabis use- and other substance use-related predictors of CUD relapse among individuals in remission. Consistent with the conceptual framework used in previous studies reporting correlates of progression from cannabis use to CUD, as well as remission and relapse to CUD and other SUD (Bonn-Miller and Moos, 2009; Hides et al., 2006; Lopez-Quintero et al., 2011), we classified our predictors of CUD relapse into sociodemographic, psychopathology and substance use-related characteristics. Additionally, based on prior studies on relapse of cannabis and other drug disorders (Dawson et al., 2007; Godley et al., 2005; Moore and Budney, 2003), we also included several indicators of CUD severity as predictors of relapse. Based on prior findings (Bonn-Miller and Moos, 2009; Lopez-Quintero et al., 2011; Moore and Budney, 2003), we hypothesized that co-occurring psychopathology and severity of cannabis use would predict CUD relapse, whereas time in remission would be inversely associated with risk of relapse.

2. METHODS

2.1 Sample and procedures

The NESARC target population at baseline (Wave 1: 2001–2002) was the civilian non-institutionalized population 18 years and older residing in households and group quarters (Grant et al., 2009, 2004b) The final sample included 43,093 respondents drawn from individual households and group quarters. Blacks, Hispanics, and adults 18–24 were oversampled, with data adjusted for oversampling, household- and person-level non-response. The overall survey response rate was 81%. Data were adjusted using the 2000 Decennial Census, to be representative of the U.S. civilian population for a variety of sociodemographic variables. Experienced lay interviewers were trained and conducted interviews under close supervision (Grant et al., 2009, 2004b). All procedures, including informed consent, received full human subjects review and approval from the U.S. Census Bureau and U.S. Office of Management and Budget.

The Wave 2 interview was conducted approximately 3 years later. The mean time interval between Wave 1 and Wave 2 interviews was 36.6 months. Excluding ineligible respondents (e.g., deceased), the Wave 2 response rate was 86.7% ($n=34,653$; Grant et al., 2009). Wave 2 NESARC weights include a component that adjusts for non-response, demographic factors and psychiatric diagnoses, to ensure that the Wave 2 sample approximated the target population, that is, the original sample minus attrition between the two Waves. Adjustment for non-response was successful, as the Wave 2 respondents and the original target population did not differ on age, race-ethnicity, sex, socioeconomic status or the presence of any substance, mood, anxiety or personality disorder (Grant et al., 2009). There were 2,350 respondents (5.45% of the total Wave 1 sample) with a lifetime history of a CUD (i.e., abuse or dependence) who were in full remission at Wave 1 and also participated at Wave 2, constituting the present sample.

2.2 Measures

All diagnoses were made according to the DSM-IV criteria using AUDADIS-IV (Grant et al., 2001, 2008, 2004b). Computer algorithms produced DSM-IV diagnoses based on AUDADIS-IV data. For substance dependence (except for cannabis) 3 or more of 7 criteria within a 12-month period are required. The diagnosis of cannabis dependence required that at least 3 criteria from a list of six during a 12-month period be met. Because DSM-IV does not describe a withdrawal syndrome for cannabis, the AUDADIS-IV withdrawal criterion was not included in the diagnosis of cannabis dependence. For substance abuse, participants had to meet 1 or more of 4 criteria within a 12-month period and not meet the criteria for dependence (American Psychiatric Association, 1994). The good to excellent test-retest reliability and validity of AUDADIS-IV SUD diagnoses is well documented in clinical and general population samples (Grant et al., 2003a; Hasin et al., 1997, 2003; Ruan et al., 2008). CUD relapse was defined as fulfillment of the DSM-IV criteria for cannabis abuse or dependence after Wave 1. To better identify the predictors of CUD relapse we divided the potential risk factors in 4 tiers: sociodemographic, cannabis use-related and psychopathology.

2.2.1 Sociodemographic variables—Sociodemographic factors included race/ethnicity, gender, urbanicity (urban vs. rural), nativity (U.S.-born vs. foreign-born), educational attainment, individual income, marital status and employment status. Because CUD has higher prevalence among individuals younger than 30 years, age was dichotomized as younger vs. older than 30 respondents. Family history of SUD was defined as any alcohol or drug use disorder among first degree relatives (Heiman et al., 2008). Number of stressful life events during the previous 12 months was assessed using the Social Readjustment Rating Scale (Holmes and Rahe, 1967). A 4-point Self-perceived Health Status assessment was collapsed into two categories, good to excellent or fair or poor.

2.2.2 Cannabis use-related variables—Information on age at first cannabis use as well as other variables regarding cannabis use and use disorder was collected as part of the AUDADIS-IV. Age of onset of abuse or dependence was defined as the age at which the respondent first met abuse or dependence diagnostic criteria. Daily cannabis use was defined as the usual number of joints smoked per day during the period of heaviest use. Duration of CUD was defined as the time interval between the age of onset of the disorder and the age at remission. Remission and age at remission were determined using the DSM-IV definition and by asking individuals with a lifetime diagnosis of abuse or dependence: “about how old were you when you finally stopped having any of these experiences (dependence or abuse criteria) with marijuana? By finally stopped, I mean they never started happening again.” Time since remission was defined as the time interval between age of remission and current age, and was measured in years (Lopez-Quintero et al., 2011). Treatment-seeking was coded as positive if respondents reported ever having sought professional help for problems related to their substance use.

2.2.3 Psychiatric variables—Past-year mood disorders included DSM-IV major depressive disorder, dysthymia, and bipolar disorder. Past year anxiety disorders included panic disorder, social anxiety disorder, specific phobia and generalized anxiety disorder

(Grant et al., 2005a, 2005b, 2005c; Stinson et al., 2007) The presence of new onset of major depressive disorder or dysthymia, bipolar disorder or any anxiety disorder after Wave 1 was also assessed. Avoidant, dependent, obsessive-compulsive, paranoid, schizoid, histrionic and antisocial personality disorders were assessed on a lifetime basis at Wave 1 (Grant et al., 2004a). Test-retest reliabilities for mood, anxiety and personality disorder diagnoses in the general population and clinical settings are fair to good ($\kappa=0.40-0.77$; Canino et al., 1999; Grant et al., 2003a; Ruan et al., 2008). Convergent validity was good to excellent for all affective, anxiety, and personality disorder diagnoses (Grant et al., 2004a; Hasin et al., 2005), and selected diagnoses showed good agreement ($\kappa=0.64-0.68$) with psychiatrist reappraisals (Canino et al., 1999).

2.3 Analyses

To provide nationally representative estimates, weighted percentages, using the sampling weights were computed to derive prevalence, sociodemographic correlates, and clinical correlates of individuals with CUD remission. To obtain a thorough understanding of the relative importance of each variable and group of variables, we conducted our analysis in progressive hierarchical stages. To identify predictors of CUD relapse we first compared data from respondents with CUD relapse versus those who maintained remission after Wave 1. We used odds ratios (ORs) to examine the bivariate relationships between each predictor and cannabis relapse after Wave 1 (Table 1). To test our hypothesis we then constructed two models. Model 1 contains all the significant variables at the univariate level in the cannabis use domain adjusted for sociodemographic characteristics. Model 2 adds to Model 1 the variables from the psychopathology domain significant at the univariate level (Table 2). All analyses, including ORs and 95% confidence intervals were estimated using the statistical software SUDAAN to adjust for the design effects of the NESARC (Research Triangle Institute, 2004).

We focused our analyses on individuals who met DSM-IV criteria for abuse or dependence when they relapse. Including respondents who achieved partial remission (meeting one or two criteria for cannabis dependence) at some point after Wave 1 ($n=12$) resulted in similar findings to when they were excluded. Therefore, respondents who achieved partial remission were not included in the analysis but are available on request.

Furthermore, to minimize the risk that the effect of recall bias on our estimates, we repeated the analyses restricting the sample to those who had been in remission for only one year at the time of Wave 1 ($n=180$). Because the results were similar to our main analyses and only involved small changes in the level of significance due to the smaller sample size (but never change in direction), they are not presented but are available on request.

3. RESULTS

3.1 Odds of CUD relapse

Among individuals in remission of CUD in Wave 1, 6.63% ($n=147$) fulfilled criteria for CUD during the time period between Wave 1 and Wave 2 assessments. The odds of relapse

were smaller (OR=0.87, 95% CI=0.82–0.92) for individuals with longer time in remission (Table 2). Of those who relapsed, 50% relapsed within 1.86 years after Wave 1.

3.2 Bivariate predictors of CUD relapse

Individuals younger than 30 years, with high school or lower educational attainment, income below \$35,000 or unemployed were at greater risk of relapse to CUD (Table 1).

Respondents with more stressful events in 12 months prior to the Wave 1 assessment or had a poor to fair self reported health status at Wave 1 were more likely to relapse. Individuals with a diagnosis of major depressive disorder or dysthymia, bipolar disorder or any anxiety disorder between Waves 1 and 2 were more likely to relapse. Having a past history of conduct disorder, a cluster A or B personality disorder or a current SUD in addition to CUD also increased the risk to relapse. Individuals who used greater amounts of cannabis during their heaviest period of use, had a longer duration of CUD, were older at time of remission or respondents who had received treatment for drug problems at Wave 1, were more likely to relapse, whereas time in remission in Wave 1 was inversely associated to the risk of relapse.

3.3. Multivariable logistic regression models

In Model 1, after adjusting the cannabis use related variable was time in remission at Wave 1 was inversely related to risk of relapse (Table 2). In Model 2, after controlling for the effect of sociodemographic variables, a diagnosis of major depressive disorder after Wave 1 and a history of any conduct disorder were associated with a higher risk of relapse. Time in remission at Wave 1 remained inversely related to risk of relapse.

4. DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to investigate odds and predictors of relapse of CUD in a nationally representative sample. We found that only 6.63% of individuals in remission of CUD at Wave 1 had relapsed at the three-year follow-up. The odds of relapse were inversely related to time in remission. Several sociodemographic variables, indicators of substance use severity and psychopathology predicted relapse in the univariate analyses. In the multivariable models, only having a history of conduct disorder or a diagnosis of new onset major depressive disorder or dysthymia after Wave 1 increased the risk of relapse, indicating that other variables previously identified as risk factors for relapse in clinical samples of CUD (Stephens et al., 1994b) and other SUD (Bolt et al., 2009; Catalano et al., 1990; Ramo et al., 2005) no longer increased the risk of relapse after adjusting for the effect of other covariates. This pattern of results remained unchanged when individuals in partial remission were included or the analyses were restricted to participants who had been in remission for one year at the baseline assessment.

Our findings are consistent with previous data from the NESARC documenting that among individuals who had recovered from alcohol dependence only 5.1% relapsed to dependence in the same follow-up period, indicating that maintenance of remission was the most common outcome (Dawson et al., 2007). However, the odds of CUD relapse found in our study are much lower than those reported in studies of clinical samples (Catalano et al.,

1990; Haney et al., 2010; Perkonig et al., 2008; Price et al., 2001; Stephens et al., 1994a, 1994b; Witkiewitz and Marlatt, 2004), possibly due to lower average severity of CUD, less psychiatric comorbidity and health issues (Arendt et al., 2007a; Chen et al., 2011), and less exposure to high-risk environments (Benowitz, 2008; Lopez-Quintero et al., 2011; Piasecki, 2006), among community rather than clinical samples. However, exact comparisons with previous findings are difficult because of the different definitions of relapse, follow-up periods and specific characteristics of the samples included across studies (Okuda et al., 2010). Overall, our data suggest that individuals in the community who achieve remission have a high likelihood of remaining in remission. Of note however, in a previous study we found that the median time to remission after onset of cannabis dependence is six years, and that over one third of individuals continue to meet criteria for cannabis dependence one decade after the onset of the disorder, indicating that individuals who meet criteria for cannabis dependence are likely to suffer its negative consequences for a long period of time (Lopez-Quintero et al., 2011). These findings emphasize the need to develop more effective interventions and to increase enrollment rates into existing treatments to accelerate rates of remission and decrease the burden of CUD on individuals and communities.

In accord with studies in clinical samples of individuals with CUD (Arendt et al., 2007b; Bonn-Miller and Moos, 2009; Cornelius et al., 2008; Godley et al., 2005; Ramo et al., 2005; White et al., 2004), and other SUD (Dennis et al., 2007; Scott et al. 2011), as well as in community samples with alcohol dependence (Dawson et al., 2007), time in remission was inversely associated with risk of relapse. The period with highest risk for relapse was the first year after remission, with a steep decrease in subsequent years. Increased self-efficacy, desensitization to cues, extinction of learned behaviors and lower frequency of cravings may help explain the protective effect of longer time in remission (Dawson et al., 2007; Piasecki, 2006; Witkiewitz and Marlatt, 2004). Nevertheless, although the likelihood of relapse decreases with time, even individuals in remission for several years were at risk of relapse, suggesting that learned behaviors associated with addictions may be difficult to fully reverse in some individuals. Although treatment programs for CUD might emphasize the importance of remission during the first year, they should consider periodic booster sessions or check-ups to enhance the probability of prolonged remission (Scott and Dennis, 2009).

In our study, having a history of conduct disorder increased the risk of relapse. These findings are in line with its role as risk factor for the onset and persistence of SUD (Disney et al., 1999; Morcillo et al., 2012; Torok et al., 2012). Impulsivity and poor behavioral control, which are common among individuals with conduct disorder are important risk factors for SUD (Castellanos-Ryan and Conrod, 2011; Moeller et al., 2001a), and predict lower treatment retention, poorer course (Chambers et al., 2003; Moeller et al., 2001a, 2001b; VanderVeen et al., 2008a, 2008b; Verdejo-Garcia et al., 2008) and increased risk of relapse to other substances (Doran et al., 2004; Economidou et al., 2009; Vanderveen et al., 2008b). Treatment approaches that include modified behavioral therapies or treatment with antipsychotics, mood stabilizers or antidepressants tailored to well-defined symptoms such as anger, anxiety or impulsivity (Fleischhaker et al., 2011; Ingenhoven et al., 2010) may improve rates of maintained remission of individuals with CUD and conduct disorder.

In line with previous findings in clinical samples (White et al., 2004), individuals with a depressive disorder after Wave 1 were at higher risk to relapse at Wave 2. Previous studies have shown that depressive disorders increase the risk of CUD (Compton et al., 2007; Pacek et al., 2012; Swendsen et al., 2010). Our findings document that major depressive disorder also increases the risk of relapse to a CUD. Several mechanisms may contribute to these associations, including shared genetic predisposition, correlated liabilities, unidirectional relationships in which one condition influences the other, or bidirectional relationships (Pacek et al., 2012; Swendsen et al., 2010). Early treatment or prevention of these comorbid disorders could contribute to reducing the risk of relapse (Swendsen et al., 2010).

In contrast with findings in other clinical samples (Bonn-Miller and Moos, 2009; Hides et al., 2006; Ramo et al., 2005), but consistent with previous findings on predictors of remission from cannabis dependence (Lopez-Quintero et al., 2011), and relapse of individuals in remission from alcohol dependence in general population samples (Dawson et al., 2007), this study did not find relationship between cannabis relapse and other axis I diagnosis different from major depressive disorder after adjusting for other covariates. Although the presence of other axis I disorders may constitute an important risk factor for relapse in certain clinical subgroups (Arendt et al., 2007a; Chen et al., 2011; Okuda et al., 2010) their role in the remission and relapse of individuals with CUD in the community appears more limited in comparison to the effect of conduct disorder or major depressive disorder. Lower rates of co-occurring psychiatric disorders in community samples compared to clinical ones may also explain part of the difference (Rush et al., 2008; Shane et al., 2003).

Univariate analyses found that several sociodemographic variables (e.g., younger age at Wave 1 interview, poorer educational level, lower income), indicators of substance use severity (e.g., greater length of CUD, history of treatment-seeking for CUD, number of joints used per day when used the most) and co-occurring psychopathology (e.g., personality disorders, history of another SUD in the year prior to Wave 1 interview, bipolar or anxiety disorder after Wave 1) predicted relapse. However these variables were not associated with a higher risk to relapse after controlling for the effect of other covariates, suggesting that the higher risk of CUD relapse among those who had the variables was mostly explained by the other covariates.

This study has limitations common to most large-scale surveys. First, information on substance use and SUD was based on self-report and not confirmed by urine toxicology. Second, because ADHD was assessed in Wave 2 of NESARC, it could not be included as a prospective predictor in our analysis. Third, consistent with DSM-IV, the withdrawal criterion was not included in the diagnosis of cannabis dependence. Fourth, diagnoses of CUD may be subject to recall bias (Grant et al., 2003b; Hasin and Liu, 2003); however, the prospective design of this study minimized that bias. The narrow 3-year time span should have also contributed to minimize the recall error compared to surveys with a longer period of retrospective recall (Dawson et al., 2007). Furthermore, when analyses were restricted to individuals who were in remission for only one year in Wave 1, the pattern of results was identical, suggesting that our analyses are robust to the analytic timeframe. At the same time, because the follow-up period was only three years, our results only provide a lower

bound for the risk of relapse. Longer follow up periods would likely result in higher cumulative estimates of risk of relapse. Finally, because the NESARC sampled populations 18 years and older, information for adolescents, an important, large proportion of cannabis users, was unavailable.

Despite limitations, these data represent the largest and only nationally representative longitudinal study to date of individuals in remission from CUD, and provide new and valuable information on the course of remission and predictors of relapse. In the community, most individuals who achieve remission from CUD do not relapse within a three-year period, although having a cluster B personality disorder or a history of conduct disorder significantly increase the risk of relapse. We hope these findings indicate the high clinical value and public health impact of achieving remission, emphasize the importance of developing interventions that accelerate time to remission, and help in tailoring treatments to the personalized needs of individuals achieving remission.

Acknowledgments

Role of funding source:

The NESARC was funded by the National Institute on Alcoholism and Alcohol Abuse, with supplemental support from the National Institute on Drug Abuse. This work was supported by NIH grants DA19606, DA023200, DA020783, DA023793 (Dr. Blanco) and DA015186 and DA023526 (Dr. Budney) and by the New York State Psychiatric Institute (Dr. Blanco).

REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Psychopathology among cannabis-dependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment. *J. Subst. Abuse Treat.* 2007a; 32:113–119. [PubMed: 17306720]
- Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Sher L, Munk-Jorgensen P. Withdrawal symptoms do not predict relapse among subjects treated for cannabis dependence. *Am. J. Addict.* 2007b; 16:461–467. [PubMed: 18058411]
- Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am. J. Med.* 2008; 121:S3–S10. [PubMed: 18342164]
- Bolt DM, Piper ME, McCarthy DE, Japuntich SJ, Fiore MC, Smith SS, Baker TB. The Wisconsin Predicting Patients' Relapse questionnaire. *Nicotine Tob. Res.* 2009; 11:481–492. [PubMed: 19372573]
- Bonn-Miller MO, Moos RH. Marijuana discontinuation, anxiety symptoms, and relapse to marijuana. *Addict. Behav.* 2009; 34:782–785. [PubMed: 19464121]
- Calabria B, Degenhardt L, Briegleb C, Vos T, Hall W, Lynskey M, Callaghan B, Rana U, McLaren J. Systematic review of prospective studies investigating "remission" from amphetamine, cannabis, cocaine or opioid dependence. *Addict. Behav.* 2010; 35:741–749. [PubMed: 20444552]
- Canino G, Bravo M, Ramirez R, Febo VE, Rubio-Stipec M, Fernandez RL, Hasin D. The Spanish Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS): reliability and concordance with clinical diagnoses in a Hispanic population. *J. Stud. Alcohol.* 1999; 60:790–799. [PubMed: 10606491]
- Castellanos-Ryan N, Conrod PJ. Personality correlates of the common and unique variance across conduct disorder and substance misuse symptoms in adolescence. *J. Abnorm. Child Psychol.* 2011; 39:563–576. [PubMed: 21181434]

- Catalano RF, Hawkins JD, Wells EA, Miller J, Brewer D. Evaluation of the effectiveness of adolescent drug abuse treatment, assessment of risks for relapse, and promising approaches for relapse prevention. *Int. J. Addict.* 1990; 25:1085–1140. [PubMed: 2131328]
- Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am. J. Psychiatry.* 2003; 160:1041–1052. [PubMed: 12777258]
- Chen KW, Banducci AN, Guller L, Macatee RJ, Lavelle A, Daughters SB, Lejuez CW. An examination of psychiatric comorbidities as a function of gender and substance type within an inpatient substance use treatment program. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 118:92–99. [PubMed: 21514751]
- Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007; 64:566–576. [PubMed: 17485608]
- Cornelius JR, Chung T, Martin C, Wood DS, Clark DB. Cannabis withdrawal is common among treatment-seeking adolescents with cannabis dependence and major depression, and is associated with rapid relapse to dependence. *Addict. Behav.* 2008; 33:1500–1505. [PubMed: 18313860]
- Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: a 3-year follow-up. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007; 31:2036–2045. [PubMed: 18034696]
- Dennis ML, Foss MA, Scott CK. An eight-year perspective on the relationship between the duration of abstinence and other aspects of recovery. *Eval. Rev.* 2007; 31:585–612. [PubMed: 17986709]
- Disney ER, Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. Effects of ADHD, conduct disorder, and gender on substance use and abuse in adolescence. *Am. J. Psychiatry.* 1999; 156:1515–1521. [PubMed: 10518160]
- Doran N, Spring B, McChargue D, Pergadia M, Richmond M. Impulsivity and smoking relapse. *Nicotine Tob. Res.* 2004; 6:641–647. [PubMed: 15370160]
- Economidou D, Pelloux Y, Robbins TW, Dalley JW, Everitt BJ. High impulsivity predicts relapse to cocaine-seeking after punishment-induced abstinence. *Biol. Psychiatry.* 2009; 65:851–856. [PubMed: 19181308]
- Fleischhaker C, Bohme R, Sixt B, Bruck C, Schneider C, Schulz E. Dialectical Behavioral Therapy for Adolescents (DBT-A): a clinical trial for patients with suicidal and self-injurious behavior and borderline symptoms with a one-year follow-up. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* 2011; 5:3. [PubMed: 21276211]
- Godley MD, Kahn JH, Dennis ML, Godley SH, Funk RR. The stability and impact of environmental factors on substance use and problems after adolescent outpatient treatment for cannabis abuse or dependence. *Psychol. Addict. Behav.* 2005; 19:62–70. [PubMed: 15783279]
- Grant, B.; Dawson, D.; Hasin, D. The Alcohol Use Disorders and Associated Disabilities Interview Schedule - Version DSM-IV (AUDADIS-IV). Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2001.
- Grant, B.; Kaplan, K. Source and Accuracy Statement for the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). Rockville, Maryland: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2005.
- Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, Chou PS, Kay W, Pickering R. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV): reliability of alcohol consumption, tobacco use, family history of depression and psychiatric diagnostic modules in a general population sample. *Drug Alcohol Depend.* 2003a; 71:7–16. [PubMed: 12821201]
- Grant BF, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Stinson FS, Dawson DA, Saha TD, Smith SM, Pulay AJ, Pickering RP, Ruan WJ, Compton WM. Sociodemographic and psychopathologic predictors of first incidence of DSM-IV substance use, mood and anxiety disorders: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Mol. Psychiatry.* 2008; 14:1051–1066. [PubMed: 18427559]
- Grant BF, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Stinson FS, Dawson DA, Saha TD, Smith SM, Pulay AJ, Pickering RP, Ruan WJ, Compton WM. Sociodemographic and psychopathologic predictors of

- first incidence of DSM-IV substance use, mood and anxiety disorders: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Mol. Psychiatry*. 2009; 14:1051–1066. [PubMed: 18427559]
- Grant BF, Hasin DS, Blanco C, Stinson FS, Chou SP, Goldstein RB, Dawson DA, Smith S, Saha TD, Huang B. The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J. Clin. Psychiatry*. 2005a; 66:1351–1361. [PubMed: 16420070]
- Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Pickering RP. Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J. Clin. Psychiatry*. 2004a; 65:948–958. [PubMed: 15291684]
- Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Ruan WJ, Goldstein RB, Smith SM, Saha TD, Huang B. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol. Med*. 2005b; 35:1747–1759. [PubMed: 16202187]
- Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Pickering RP. Co-occurrence of 12-month alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004b; 61:361–368. [PubMed: 15066894]
- Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J. Clin. Psychiatry*. 2005c; 66:1205–1215. [PubMed: 16259532]
- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2003b; 9:679–689. [PubMed: 12901774]
- Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Cooper ZD, Foltin RW. Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology*. 2010; 211:233–244. [PubMed: 20521030]
- Hasin D, Carpenter KM, McCloud S, Smith M, Grant BF. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS): reliability of alcohol and drug modules in a clinical sample. *Drug Alcohol Depend*. 1997; 44:133–141. [PubMed: 9088785]
- Hasin D, Liu X. High-risk community drinkers: a 10-year follow-up study [Abstract 103]. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2003; 27:180A.
- Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005; 62:1097–1106. [PubMed: 16203955]
- Hasin DS, Schuckit MA, Martin CS, Grant BF, Bucholz KK, Helzer JE. The validity of DSM-IV alcohol dependence: what do we know and what do we need to know? *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2003; 27:244–252. [PubMed: 12605073]
- Heiman GA, Ogburn E, Gorroochurn P, Keyes KM, Hasin D. Evidence for a two-stage model of dependence using the NESARC and its implications for genetic association studies. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 92:258–266. [PubMed: 17933473]
- Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ, Young RM. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *Br. J. Psychiatry*. 2006; 189:137–143. [PubMed: 16880483]
- Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J. Psychosom. Res*. 1967; 11:213–218. [PubMed: 6059863]
- Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. *J. Clin. Psychiatry*. 2010; 71:14–25. [PubMed: 19778496]
- Lopez-Quintero C, Hasin DS, De Los Cobos JP, Pines A, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of remission from life-time nicotine, alcohol, cannabis or cocaine dependence: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction*. 2011; 106:657–669. [PubMed: 21077975]

- Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am. J. Psychiatry.* 2001a; 158:1783–1793. [PubMed: 11691682]
- Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Schmitz JM, Swann AC, Grabowski J. The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *J. Subst. Abuse Treat.* 2001b; 21:193–198. [PubMed: 11777668]
- Moore BA, Budney AJ. Relapse in outpatient treatment for marijuana dependence. *J. Subst. Abuse Treat.* 2003; 25:85–89. [PubMed: 14629990]
- Morcillo C, Duarte CS, Sala R, Wang S, Lejuez CW, Kerridge BT, Blanco C. Conduct disorder and adult psychiatric diagnoses: associations and gender differences in the U.S. adult population. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46:323–330. [PubMed: 22172996]
- Okuda M, Hasin DS, Olfson M, Khan SS, Nunes EV, Montoya I, Liu SM, Grant BF, Blanco C. Generalizability of clinical trials for cannabis dependence to community samples. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 111:177–181. [PubMed: 20537813]
- Pacek LR, Martins SS, Crum RM. The bidirectional relationships between alcohol, cannabis, co-occurring alcohol and cannabis use disorders with major depressive disorder: results from a national sample. *J. Affect. Disord.* 2012
- Perkonig A, Goodwin RD, Fiedler A, Behrendt S, Beesdo K, Lieb R, Wittchen HU. The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life. *Addiction.* 2008; 103:439–449. discussion 450–431. [PubMed: 18269364]
- Piasecki TM. Relapse to smoking. *Clin. Psychol. Rev.* 2006; 26:196–215. [PubMed: 16352382]
- Price RK, Risk NK, Spitznagel EL. Remission from drug abuse over a 25-year period: patterns of remission and treatment use. *Am. J. Public Health.* 2001; 91:1107–1113. [PubMed: 11441739]
- Ramo DE, Anderson KG, Tate SR, Brown SA. Characteristics of relapse to substance use in comorbid adolescents. *Addict. Behav.* 2005; 30:1811–1823. [PubMed: 16139961]
- Research Triangle Institute. Software for Survey Data Analysis (SUDAAN). Research Triangle Park, NC: 2004.
- Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, Smith SM, Saha TD, Pickering RP, Dawson DA, Huang B, Stinson FS, Grant BF. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV): reliability of new psychiatric diagnostic modules and risk factors in a general population sample. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 92:27–36. [PubMed: 17706375]
- Rush BR, Dennis ML, Scott CK, Castel S, Funk RR. The interaction of co-occurring mental disorders and recovery management checkups on substance abuse treatment participation and recovery. *Eval. Rev.* 2008; 32:7–38. [PubMed: 18198169]
- Scott CK, Dennis ML. Results from two randomized clinical trials evaluating the impact of quarterly recovery management checkups with adult chronic substance users. *Addiction.* 2009; 104:959–971. [PubMed: 19344441]
- Scott CK, Dennis ML, Laudet A, Funk RR, Simeone RS. Surviving drug addiction: the effect of treatment and abstinence on mortality. *Am. J. Public Health.* 2011; 101:737–744. [PubMed: 21330586]
- Shane PA, Jasiukaitis P, Green RS. Treatment outcomes among adolescents with substance abuse problems: the relationship between comorbidities and post-treatment substance involvement. *Eval. Program Plann.* 2003; 26:393–402.
- Stephens RS, Curtin L, Simpson EE, Roffman RA. Testing the abstinence violation effect construct with marijuana cessation. *Addict. Behav.* 1994a; 19:23–32. [PubMed: 8197890]
- Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE. Treating adult marijuana dependence: a test of the relapse prevention model. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1994b; 62:92–99. [PubMed: 8034835]
- Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Smith S, Goldstein RB, Ruan WJ, Grant BF. The epidemiology of specific phobia in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol. Med.* 2007; 37:1–13.
- Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, Sampson N, Kessler RC. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction.* 2010; 105:1117–1128. [PubMed: 20331554]

- Torok M, Darke S, Kaye S. Attention deficit hyperactivity disorder and severity of substance use: the role of comorbid psychopathology. *Psychol. Addict. Behav.* 2012; 26:974–979. [PubMed: 22486329]
- United Nations Office on Drugs and Crime. New York: United Nations Publication; 2010. World Drug Report.
- VanderVeen JW, Cohen LM, Cukrowicz KC, Trotter DR. The role of impulsivity on smoking maintenance. *Nicotine Tob. Res.* 2008a; 10:1397–1404. [PubMed: 18686188]
- Vanderveen JW, Cohen LM, Trotter DR, Collins FL Jr. Impulsivity and the role of smoking-related outcome expectancies among dependent college-aged cigarette smokers. *Addict. Behav.* 2008b; 33:1006–1011. [PubMed: 18474413]
- Verdejo-Garcia A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008; 32:777–810. [PubMed: 18295884]
- White AM, Jordan JD, Schroeder KM, Acheson SK, Georgi BD, Sauls G, Ellington RR, Swartzwelder HS. Predictors of relapse during treatment and treatment completion among marijuana-dependent adolescents in an intensive outpatient substance abuse program. *Subst. Abuse.* 2004; 25:53–59.
- Witkiewitz K, Marlatt GA. Relapse prevention for alcohol and drug problems: that was Zen, this is Tao. *Am. Psychol.* 2004; 59:224–235. [PubMed: 15149263]

Table 1
Prevalence of covariates by CUD status at Wave 2 of individuals in remission from cannabis use disorders (CUD) at Wave 1 (n=2,350) and unadjusted logistic regression model.

Characteristic	% among relapsed	S.E.	% among did not relapse	S.E.	Unadjusted odds ratios			
					OR	95% CI	p-value	
SOCIODEMOGRAPHIC								
Gender								
Male	69.73	4.72	65.25	1.29	1.23	0.77	1.95	0.3842
Female	30.27	4.72	34.75	1.29	-	-	-	-
Age group								
18-29	41.89	5.13	23.27	1.23	-	-	-	-
>30	58.11	5.13	76.73	1.23	0.42	0.27	0.67	0.0003
Race/ethnicity								
Whites	76.31	4.77	79.12	1.20	-	-	-	-
Non-Whites	23.69	4.77	20.88	1.20	1.18	0.70	1.99	0.5399
Urbanicity								
Rural	15.93	3.74	20.87	2.01	0.72	0.41	1.24	0.2337
Urban	84.07	3.74	79.13	2.01	-	-	-	-
US Born								
Yes	96.35	1.64	96.82	0.56	-	-	-	-
No	3.65	1.64	3.18	0.56	1.15	0.44	3.02	0.7688
Education								
High school or less	62.61	4.77	36.38	1.29	2.93	1.91	4.49	<0.0001
≥ College	37.39	4.77	63.62	1.29	-	-	-	-
Individual income								
\$0-\$34,999	79.11	3.79	60.83	1.38	-	-	-	-
≥\$35,000	20.89	3.79	39.17	1.38	0.41	0.26	0.66	0.0004
Marital Status								
Married	51.66	5.40	61.49	1.11	-	-	-	-

Characteristic	% among relapsed	S.E.	% among did not relapse	S.E.	Unadjusted odds ratios		
					OR	95% CI	p-value
Never married/Divorced/Separated/Widowed	48.34	5.40	38.51	1.11	1.49	0.95 2.34	0.0795
Employment status							
Employed	72.51	4.55	81.11	0.92	-	-	-
Unemployed	27.49	4.55	18.89	0.92	1.63	1.02 2.61	0.0429
Family history of SUD	70.38	4.37	60.79	1.26	1.53	0.97 2.41	0.0649
Number of stressful life events in the last 12 months	3.07	0.23	2.49	0.05	1.15	1.04 1.26	0.0074
Self perceived health status							
Good to Excellent	76.64	4.84	87.26	0.77	-	-	-
Poor, Fair	23.36	4.84	12.74	0.77	2.09	1.21 3.60	0.0088
CANNABIS USE RELATED							
Age of onset of cannabis first use	16.06	0.46	16.97	0.09	0.93	0.86 1.02	0.1095
Age of onset of cannabis use disorder	19.00	0.75	19.12	0.11	1.00	0.94 1.06	0.8750
Number of joints used per day during heaviest use period	3.92	0.53	2.63	0.09	1.08	1.04 1.12	0.0002
Duration of cannabis use disorder (years)	7.61	1.14	5.12	0.18	1.05	1.01 1.09	0.0060
Age at remission	26.92	0.99	24.25	0.18	1.04	1.01 1.07	0.0021
Time since remission, yr	5.30	0.60	13.99	0.24	0.86	0.83 0.90	<0.0001
Number of different episodes of cannabis use disorder	2.61	0.95	2.19	0.25	1.01	0.98 1.03	0.6090
Lifetime history of having obtained help for drug problems	22.49	4.22	12.14	0.97	2.10	1.24 3.56	0.0067
PSYCHOPATHOLOGY							
Major depressive disorder or dysthymia (past year)	7.81	2.59	9.09	0.86	0.85	0.39 1.82	0.6656
New onset major depressive disorder or dysthymia between Waves 1 and 2	17.00	3.94	8.01	0.70	2.35	1.29 4.31	0.0062
Bipolar disorder (past year)	9.29	2.44	6.74	0.61	1.42	0.77 2.62	0.2602
New onset bipolar disorder between Waves 1 and 2	14.96	3.40	8.63	0.78	1.86	1.07 3.25	0.0292
Any past year anxiety disorder	19.00	3.66	20.15	1.03	0.93	0.56 1.53	0.7720
Any new onset anxiety disorder (excluding PTSD) between Waves 1 and 2	30.89	4.83	20.43	1.05	1.74	1.09 2.78	0.0207
Any past year psychotic disorder	1.55	0.87	0.81	0.27	1.94	0.52 7.23	0.3185
Any conduct disorder	5.84	2.53	1.94	0.35	3.13	1.13 8.66	0.0281
Cluster A personality disorder	21.46	3.87	12.16	0.84	1.97	1.20 3.24	0.0077

Characteristic	% among relapsed	S.E.	% among did not relapse	S.E.	Unadjusted odds ratios			
					OR	95% CI	p-value	
Cluster B personality disorder	35.26	4.35	18.43	1.03	2.41	1.62	3.59	<0.0001
Cluster C personality disorder	18.10	3.68	17.83	1.04	1.02	0.60	1.71	0.9453
Any other SUD in past year ^a	61.32	4.83	44.88	1.41	1.95	1.28	2.96	0.0023

^a Substances assessed include nicotine, alcohol, cocaine, sedatives, tranquilizers, painkillers, stimulants, hallucinogens, inhalants/solvents and heroin. Significant results (p<0.05) are bolded.

Table 2
 Predictors of relapse to CUD at NESARC Wave 2 among individuals in remission at Wave 1. Results from logistic regression analyses Models 1 and 2.

Characteristic	Model 1		Model 2	
	OR	95% CI	OR	95% CI
CANNABIS USE RELATED				
Number of joints used per day during heaviest use period	0.99	0.95 1.04	0.98	0.93 1.03
Duration of cannabis use disorder (years)	0.99	0.94 1.05	0.99	0.94 1.04
Age at remission	1.01	0.96 1.06	1.02	0.98 1.08
Time since remission, yr	0.86	0.82 0.91	0.87	0.82 0.92
Lifetime history of having obtained help for drug problems	1.43	0.74 2.77	1.38	0.69 2.75
PSYCHOPATHOLOGY				
New onset major depressive disorder or dysthymia between Waves 1 and 2			2.29	1.14 4.62
New onset bipolar disorder between Waves 1 and 2			1.24	0.61 2.51
Any new onset anxiety disorder (excluding PTSD) between Waves 1 and 2			1.42	0.77 2.61
Any conduct disorder			5.80	2.08 16.20
Cluster A personality disorder			1.08	0.58 2.00
Cluster B personality disorder			1.67	0.98 2.82
Any other SUD in past year ^a			1.30	0.83 2.03

^a Substances assessed include nicotine, alcohol, cocaine, sedatives, tranquilizers, painkillers, stimulants, hallucinogens, inhalants/solvents and heroin. Significant results ($p < 0.05$) are bolded.



Published in final edited form as:

Am J Drug Alcohol Abuse. 2013 May ; 39(3): 168–179. doi:10.3109/00952990.2013.772618.

Probability and Predictors of Transition from Abuse to Dependence on Alcohol, Cannabis, and Cocaine: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

Ludwing Flórez-Salamanca, M.D.¹, Roberto Secades-Villa, Ph.D.^{1,2}, Deborah S. Hasin, Ph.D.^{1,3}, Linda Cottler, Ph.D., M.P.H.⁴, Shuai Wang, Ph.D.¹, Bridget F. Grant, Ph.D.⁵, and Carlos Blanco, M.D., Ph.D.¹

¹Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons, New York State Psychiatric Institute, Columbia University, New York, NY, USA

²Department of Psychology, University of Oviedo, Oviedo, Spain

³Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA

⁴Department of Epidemiology, University of Florida, Gainesville, FL, USA

⁵Laboratory of Epidemiology and Biometry, Division of Intramural Clinical and Biological Research, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Abstract

Background: Little is known about the transition from substance abuse to substance dependence. **Objectives:** This study aims to estimate the cumulative probability of developing dependence and to identify predictors of transition to dependence among individuals with lifetime alcohol, cannabis, or cocaine abuse.

Methods: Analyses were done for the subsample of individuals with lifetime alcohol abuse ($n = 7802$), cannabis abuse ($n = 2832$), or cocaine abuse ($n = 815$) of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). Estimated projections of the cumulative probability of transitioning from abuse to dependence were obtained by the standard actuarial method. Discrete-time survival analyses with time-varying covariates were implemented to identify predictors of transition to dependence.

Results: Lifetime cumulative probability estimates indicated that 26.6% of individuals with alcohol abuse, 9.4% of individuals with cannabis abuse, and 15.6% of individuals with cocaine abuse transition from abuse to dependence at some point in their lives. Half of the transitions of alcohol, cannabis, and cocaine dependence occurred approximately 3.16, 1.83, and 1.42 years after abuse onset, respectively. Several sociodemographic, psychopathological, and substance use-related variables predicted transition from abuse to dependence for all of the substances assessed.

Copyright © Informa Healthcare USA, Inc.

Address correspondence to Roberto Secades-Villa, Ph.D., Associate Professor, Department of Psychology, University of Oviedo, Plaza Feijoo s/n, 33003 Oviedo, Spain. Tel: +34 985104139. secades@uniovi.es.

Declaration of Interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

Conclusion: The majority of individuals with abuse do not transition to dependence. Lifetime cumulative probability of transition from abuse to dependence was highest for alcohol, followed by cocaine and lastly cannabis. Time from onset of abuse to dependence was shorter for cocaine, followed by cannabis and alcohol. Although some predictors of transition were common across substances, other predictors were specific for certain substances.

Keywords

transition; abuse; dependence; cannabis; alcohol; cocaine

INTRODUCTION

Substance dependence is associated with a broad range of negative consequences and represents a tremendous burden to individuals and society (1-3). About 2.0% of adults living in the United States (US) had a DSM-IV drug use disorder in the prior 12 months (1.4% abuse, 0.6% dependence), and 10.3% reported a drug use disorder at any point in their lifetime (7.7% abuse, 2.6% dependence) (4). While several sociodemographic correlates were associated with greater risk of both drug abuse and dependence, other correlates were specific only for abuse or only for dependence (4). Furthermore, recent research showed that alcohol abuse/drug abuse and alcohol dependence/drug dependence populations are not homogeneous and require elucidation of the subgroups to identify etiologies (5,6). These findings highlight the importance of disaggregating different levels of severity among the same spectrum (7).

Factor analytic studies indicate that although the diagnostic criteria for DSM-IV abuse and dependence diagnosis load on different factors (8-11), these factors are highly correlated (12,13), supporting the unification of these two conditions in one disorder of variable severity for DSM-5 (14). Furthermore, although abuse and dependence vary in terms of severity (15,16), several studies have indicated that abuse tends to represent DSM-5 mild/moderate substance use disorder, while dependence is similar to DSM-5 severe substance use disorder (17,18). Therefore, examining transitions from abuse to dependence could be understood as examining transitions between different levels of severity (19,20). That would be in line with previous studies reporting a lower quality of life and psychological functioning of patients with dependence compared with those with abuse (19,20). Several studies have examined predictors of transition to substance dependence, but most of these studies have focused on the transition from use to dependence (19,21-26). Much less is known about the transition from abuse to dependence. For those reasons, identifying risk factors for the transition from a milder substance use disorder, represented in abuse, to dependence is a crucial step in understanding the etiology of substance use disorders, identifying individuals vulnerable to more severe levels of addiction and developing effective treatment and preventive interventions.

Moreover, studying the probability and length of time of transition from abuse to dependence is a useful alternative to estimating the addictive liability of substances, because it examines individuals that have already faced problems due to their use of substances (27). Despite these facts, little is known about the transition from abuse to dependence because most studies examining predictors of transition to substance dependence or estimating the addictive potential of different substances have focused exclusively on the transition from use to dependence (19,21-25).

Existing research suggests that early age of onset of substance use, low educational attainment, urban residency, and being previously married increase the risk of transition from abuse to dependence (28-30). Findings about race are mixed. One study suggested that

white race (29) increased the risk of transition but another study failed to replicate that finding (28). Prior research also suggests that the length of time and rate of transition from onset of abuse to dependence varies greatly across drugs (27,31,32).

Important questions remain regarding predictors of transition from abuse to dependence. Some studies examined all substances together (29,30) or focused on a single substance (28), precluding formal examination of similarities and differences of predictors across substances. Other studies used high-risk or clinical populations (27,29,31), focused on certain geographical regions (27,29,31), or examined a limited number of sociodemographic variables (28). No published study has examined psychiatric comorbidity as a possible predictor of transition, despite the high prevalence of psychiatric disorders among individuals with substance use disorders.

We sought to build on prior work by drawing on data from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), a large nationally representative study of the US adult population (33). The main goals of this study were to (1) estimate the cumulative probability of developing dependence among individuals with lifetime alcohol, cannabis, or cocaine abuse (the drugs with the highest levels of abuse or dependence in the United States) (2); (2) estimate the rate of transition from substance abuse to dependence for the three substances; and (3) assess the association between several sociodemographic characteristics, psychiatric comorbidity, and drug use-related variables for the risk of transition to dependence among individuals with abuse.

METHODS

Sample

The NESARC target population at Wave 1 was the civilian noninstitutionalized population 18 years and older residing in households and group quarters. The final sample included 43,093 respondents. Blacks, Hispanics, and adults 18–24 were oversampled, with data adjusted for oversampling and household- and person-level nonresponse. The overall survey response rate was 81%. Data were adjusted using the 2000 decennial census, to be representative of the US civilian population for a variety of sociodemographic variables. Interviews were conducted by experienced lay interviewers with extensive training and supervision (34,35). All procedures, including informed consent, received full human subjects review and approval from the US Census Bureau and US Office of Management and Budget. This study examined the data of the subsample of individuals with lifetime alcohol abuse ($n = 7802$), cannabis abuse ($n = 2832$), or cocaine abuse ($n = 815$) at Wave 1 interview who did not develop dependence prior to abuse on that substance.

Data were collected using the Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-DSM-IV (AUDADIS-IV) (36). The AUDADIS-IV is a structured diagnostic interview, developed to advance measurement of substance use and mental disorders in large-scale surveys (37). Computer algorithms produced DSM-IV diagnoses based on AUDADIS-IV data.

Measures

Extensive AUDADIS-IV questions covered DSM-IV criteria for alcohol, cannabis, and cocaine. Age of substance use onset, substance abuse, and substance dependence were assessed via extensive items covering the DSM-IV criteria (38). Age of substance use onset was determined by asking respondents about the age at which they first “had at least 1 drink of any kind of alcohol (not counting small tastes or sips)” (alcohol use), used cannabis (cannabis use), or used cocaine or crack (cocaine use). Drug-specific dependence criteria were aggregated to yield diagnoses of drug dependence for each substance. The good to

excellent test-retest reliability and validity of AUDADIS-IV substance use disorder (SUD) diagnoses is well documented in clinical and general population samples (36,39).

A previous diagnosis of a SUD (abuse or dependence) to any substance other than the one under examination was also included as a covariate in the analysis of transition.

Mood disorders included DSM-IV primary major depressive disorder, dysthymia, and bipolar I and II disorders. Anxiety disorders included DSM-IV panic disorder, social anxiety disorder, specific phobia, and generalized anxiety disorder. AUDADIS-IV methods to diagnose these disorders are described in detail elsewhere (35,40-42).

Avoidant, dependent, obsessive-compulsive, paranoid, schizoid, histrionic, and antisocial personality disorders were assessed on a lifetime basis at Wave 1 and described in detail elsewhere (35,35). Personality disorders' diagnosis required long-term patterns of social and occupational impairment (37).

Test-retest reliabilities for AUDADIS-IV mood, anxiety, and personality disorders' diagnoses in the general population and clinical settings were fair to good ($\kappa = .40$ to $.77$) (36,39,43). Convergent validity was good to excellent for all affective, anxiety, and personality disorders diagnoses (35,40), and selected diagnoses showed good agreement ($\kappa = .64$ to $.68$) with psychiatrist reappraisals (43).

Self-reported race/ethnicity was recorded into five groups: Whites, Blacks, Hispanics, Asians, and Native Americans. Other sociodemographic characteristics included gender, age, urbanicity (urban vs. rural), nativity (US-born vs. foreign-born), educational attainment, individual and family income, marital status, and employment status. Early substance use onset, defined as before age 14 (44), and family history of SUD (any alcohol or drug use disorder among first-degree relatives) were also included as substance use-related covariates.

Analyses

Weighted frequencies and their respective 95% confidence intervals (95% CI) were computed to characterize the sample. Estimated projections of the cumulative probability of transitioning from abuse to dependence in the general population were obtained by the standard actuarial method (45) as implemented in PROC LIFETEST in SAS version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC). Separate curves were generated for each substance. We present estimates of the probability of transition to dependence during the first year and first decade after substance abuse onset, as well as the cumulative probability of lifetime transition. Individuals with onset of dependence before abuse were not included in the analyses, representing 16.3% of individuals with lifetime alcohol abuse, 3.6% of those with lifetime cannabis dependence, and 15.1% of those with lifetime cocaine dependence. Including respondents with onset of substance dependence before onset of abuse resulted in similar findings to when they were excluded. For that reason those results are not presented, but are available on request.

Univariate and multivariable survival analyses with time-varying covariates (with person-year as the unit of analysis) (46) were implemented using SUDAAN version 9.1 (Research Triangle Institute, Research Triangle Park). These unadjusted and adjusted models aimed at assessing the association between sociodemographic, psychiatric comorbidity, and substance use-related covariates and the hazards of transition to substance dependence. The person-year variable was defined as the number of years from substance abuse onset to age of dependence onset or age at Wave 1 interview (for censored cases). Education, marital status, and presence of DSM-IV mood, anxiety, and SUD other than the one under examination

were included as time-dependent covariates. Stepwise model selection procedures were used to identify independent correlates based on likelihood-ratio tests. Taylor series linearization methods implemented in SUDAAN were used to estimate standard errors and test for significance, taking into account the complex survey design.

To evaluate the presence of a forward telescoping bias (47) and recall bias among individuals who transitioned from abuse to dependence, we examined the correlation between the years from abuse to the NESARC interview and the years from abuse to dependence.

RESULTS

Sociodemographic Characteristics

Sociodemographic characteristics of the study sample are presented in Table 1. The highest proportion of individuals with alcohol abuse was among persons 45 years of age or older, whereas the highest proportion of individuals with cannabis and cocaine abuse was among persons 30–44 years of age. For all three types of substances, the majority of respondents with substance abuse were male, white, US-born, and living in urban areas, had at least some college education, and had an individual income of less than 20,000 dollars per year at the time of the interview. Also, for all three substances, the largest group was married or living with someone and was currently employed or had a history of past employment.

Psychiatric and Substance Use Comorbid Disorders

Psychiatric comorbid disorders and other substance use-related characteristics of the study sample are presented in Table 1. Almost one quarter of individuals with alcohol abuse and about one-third of those with cannabis and cocaine abuse had a personality or mood disorder. About one quarter of individuals with abuse on any of the substances assessed had an anxiety disorder. The majority of respondents initiated the use of the substance under consideration after age 14. Almost 50% of individuals with cannabis or cocaine abuse had a lifetime history of nicotine or alcohol dependence in the year prior to Wave 1. Also, 20.73% of individuals with a lifetime history of alcohol abuse, 7.42% of those with a history of cannabis abuse, and 14.78% of those with a history of cocaine abuse reported dependence to the same substance in the year prior to the interview. The majority of those with cannabis or cocaine abuse had a family history of SUD.

Probability of Transitioning to Substance Dependence among Individuals with Substance Abuse

During the first year after the diagnoses of substance abuse were met, the probability of transition to dependence was 4.5% for alcohol, 2.8% for cannabis, and 5.5% for cocaine. The estimated cumulative probabilities of transition to dependence a decade after the onset of abuse were 16.7% for alcohol, 8% for cannabis, and 13.2% for cocaine. Lifetime cumulative probability estimates indicated that 26.6% of individuals with alcohol abuse, 9.4% of individuals with cannabis abuse, and 15.6% of individuals with cocaine abuse would become dependent on those substances at some time in their lives. Half of the cases of alcohol, cannabis, and cocaine dependence were observed approximately 3.16, 1.83, and 1.42 years after abuse onset, respectively (Figure 1). The correlation between the years from abuse onset to NESARC interview and years from abuse onset to onset of dependence was $r = .42$, $p < .0001$ for alcohol; $r = .35$, $p = .01$ for cannabis; and $r = .2$, $p = .09$ for cocaine.

Sociodemographic Predictors of Transition from Substance Abuse to Dependence

After controlling for the effect of socioeconomic characteristic, psychiatric comorbidity, and drug use covariates, older age predicted lower risk of transition to alcohol and cannabis

dependence (Table 3). Males were more likely than women to progress from alcohol abuse to dependence. Compared to whites, Asians were more likely to transition from cocaine abuse to dependence. Respondents living in urban areas were more likely to transit to cannabis dependence. Being married decreased the risk of transition to alcohol and cocaine dependence.

Psychiatric and Substance Use-Related Predictors of Transition from Substance Abuse to Dependence

After controlling for the effect of other covariates, a history of personality or mood disorders predicted the transition from abuse to alcohol and cannabis dependence (Table 3).

Individuals with alcohol or cocaine abuse and a history of any psychotic disorder had an increased risk of becoming dependent on these substances. Compared to respondents with onset of use after age 14 years, respondents with earlier onset of use were more likely to transit to alcohol dependence. A history of nicotine dependence increased the risk of transition from alcohol and cannabis abuse to dependence. Individuals with alcohol dependence were at higher risk for cannabis dependence. A history of cannabis or cocaine dependence increased the risk of transition for the other substances assessed. A family history of SUD predicted the transition to dependence among individuals with alcohol abuse.

DISCUSSION

In a large, nationally representative sample of US adults, the lifetime cumulative probability of transition from substance abuse to dependence was the highest for alcohol (26.6%), followed by cocaine (15.6%) and lastly cannabis (9.4%), that is, the majority of individuals with abuse did not transition to dependence. However, the time from onset of abuse to dependence was shorter for cocaine, followed by cannabis and alcohol. Although some predictors of transition were common across substances, other predictors were specific for certain substances.

Several factors, including legal status, higher social acceptability, and more availability of alcohol compared to other substances could explain its higher rates of transition (48-50). Higher availability and mean consumption of alcoholic beverages are related to a higher prevalence of alcohol use disorders (48,51). The legal status and social acceptability of alcohol may also lead individuals to consume over longer periods of their lives, extending the period during which biological mechanisms related to addiction can be affected and increasing the time at risk of transition.

A previous study found that individuals with alcohol use were more likely to transition to dependence followed by cocaine and then cannabis (52). The current study extends those findings by indicating that the probabilities of transition from abuse to dependence follow the same pattern, but the rates of transition are considerably higher. Our results, in line with previous findings (28-30,53), suggest that although abuse of one substance increases the risk of transition to dependence, the majority of individuals with abuse do not transition to dependence. The interplay of individual vulnerability, environment, and exposure to risk factors may determine the differences in trajectories among individuals with substances use disorders.

In accord with previous research (27,31,32,54), time to transition was shorter for cocaine, followed by cannabis and alcohol. These patterns of transition are also consistent with findings of a faster transition from use to dependence on cocaine than from use to dependence on cannabis and alcohol (52). A shorter lag period from abuse to dependence on

cocaine could be indicative of greater addictive liability and may be related to its pharmacokinetic properties (27,55). We did not find a negative correlation between years from onset of abuse to time of NESARC interview and years elapsed from onset of abuse to onset of dependence, indicating that forward telescoping and recall biases, if present, are unlikely to be large. Rather, we found a nonsignificant correlation in the case of cocaine and significant positive correlations in the case of alcohol and cannabis. The reasons for these positive correlations are unknown. In the case of alcohol, they may be related to increases in the volume of drinking, frequency of intoxication, and reduction in utilization of treatment services by more recent cohorts (56-58) along with increasingly more tolerant societal norms and attitudes toward alcohol consumption (59). Increases in the potency of cannabis could contribute to explaining the faster transition from abuse to dependence of respondents with an abuse onset closer to NESARC interview (60,61).

Individuals with alcohol or cannabis abuse and a history of any mood or personality disorder, and individuals with alcohol or cocaine abuse and a history of psychotic disorders showed increased risk of becoming dependent. Previous studies have shown that mental disorders increase the risk of substance dependence (4,62-65), as well as the risk of transition from use to dependence (52). Our findings document that mental disorders also increase the risk of transition to dependence among individuals with abuse. The association between mental disorders and substance use has been extensively documented (4,66-68). Several mechanisms may contribute to these associations, including shared genetic predisposition, correlated liabilities, environmental factors, and unidirectional relationships, in which one condition influences the other, or even bidirectional relationships (65-70). Early treatment or prevention of these comorbid disorders could contribute to reducing the risk of transition (65).

A history of alcohol, cannabis, cocaine, or nicotine dependence predisposed individuals with substance abuse to the development of dependence on the other substances. Many drugs of abuse share common mechanisms of action (71). Consumption of more than one drug may lead to faster neuroadaptations (72,73). Also, drug interactions resulting in decreased adverse effects and synergism of drug effect may favor use of different substances at the same time (72,74,75). Higher genetic liability has been associated with polysubstance use, and allelic variations in several genes have been associated with predisposition to polysubstance use disorders (73,76,77). Polysubstance use behaviors may also be strengthened by environmental influences that allow an easier access to several drugs (78,79).

Males were more likely than women to progress from alcohol abuse to dependence, consistent with prior analyses indicating that, in the general population, the progression from alcohol use to dependence is more common in men than in women (80,81). Men have higher enzymatic activity of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase, leading to higher consumption of alcohol and less adverse effects facilitating tolerance (82,83). Previous studies have associated tolerance with a higher transition to alcohol dependence from abuse (84). Other factors like peer behavior and socialization into traditional gender roles could explain part of the difference (30,85).

In the univariate analyses, we found that Blacks and Asians were more likely to transition to cocaine dependence, while Hispanics and Asians were more likely to alcohol dependence. Racial differences in substance use disorders may be partly due to differences in patterns of use that can be influenced by social and cultural factors and may be related to diverse sociocultural contexts of the individuals (86,87). The effect of racial disparities in healthcare access and services may also have contributed to differences in the rates of transition (88-92).

Several sociodemographic, psychopathologic, and substance use-related predictors of transition from abuse to dependence differed from those of transition from use to dependence (52). For example, a history of psychotic disorder increased the risk of transition from alcohol or cocaine abuse to dependence, but not from alcohol or cocaine use to dependence. Respondents with early onset of alcohol use were more likely to transition from alcohol abuse to dependence, but not from alcohol use to dependence. At the same time, although some previously identified risk factors of transition from use to dependence also predicted transition from abuse to dependence (e.g., dependence on another substance, mood or personality disorders), other risk factors of transition did not predict abuse to dependence, such as male gender for cannabis, black race for cocaine, or anxiety disorder for alcohol and cannabis (52). Our findings suggest that risk factors for dependence vary across the different stages of progression from use to dependence. Although treatment interventions that target the main psychopathological risk factors for dependence should be effective regardless of whether individuals are only using or have already progressed to abuse, certain risk factors may offer opportunities for stage-specific interventions.

Our study has limitations common to most large-scale surveys. First, information on substance use and SUD was based on self-report and not confirmed by objective methods. Second, diagnoses may be subject to recall bias and to cognitive impairment associated with the use of drugs. However, those biases, if present, are unlikely to be large, as indicated by absence of negative correlations between years from abuse to NESARC interview and years from abuse onset to onset of dependence. Third, the NESARC excludes institutionalized populations, who have an increased probability of having a diagnosis of substance dependence. It has also some important strengths, including its large sample size, generalizability, careful methodology, and the inclusion of individuals who abused only one substance as well as those who abused multiple substances, allowing the use of those substances as predictors in multivariable models.

Despite the limitations, our study indicates that although the speed of transition from abuse to dependence is fastest from cocaine, followed by cannabis and alcohol, the cumulative probability of transition is highest for alcohol, followed by cocaine and cannabis. A history of mood, anxiety, personality, or substance use disorders strongly predisposed individuals to transition. Identifying and targeting risk factors for substance abuse and developing effective interventions for its treatment may be an important avenue to decrease the prevalence of substance dependence.

Acknowledgments

The NESARC was funded by the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda, MD, with supplemental support from the National Institute on Drug Abuse, Bethesda. The views and opinions expressed in this article are those of the authors and should not be construed to represent the views of the sponsoring organizations. Work on this manuscript was supported by NIH grants DA019606, DA020783, DA023200, DA023973, and CA133050 (Dr. Blanco) and AA014223 and AA018111 (Dr. Hasin), by the New York State Psychiatric Institute (Drs. Blanco and Hasin), and by Spanish Ministry of Education grant PR2010-0501 (Dr. Secades-Villa).

REFERENCES

1. Anderson P. Global use of alcohol, drugs and tobacco. *Drug Alcohol Rev.* 2006; 25(6):489–502. [PubMed: 17132569]
2. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Substance Abuse and Mental Health Services Administration; Rockville, MD: 2011.
3. Muhuri PK, Gfroerer JC. Mortality associated with illegal drug use among adults in the United States. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2011; 37(3):155–164. [PubMed: 21453192]

Am J Drug Alcohol Abuse. Author manuscript; available in PMC 2014 May 01.

4. Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(5):566–576. [PubMed: 17485608]
5. Katz LY, Cox BJ, Clara IP, Oleski J, Sacevich T. Substance abuse versus dependence and the structure of common mental disorders. *Compr Psychiatry*. 2011; 52(6):638–643. [PubMed: 21295775]
6. Slade T, Grove R, Teesson M. A taxometric study of alcohol abuse and dependence in a general population sample: Evidence of dimensional latent structure and implications for DSM-V. *Addiction*. 2009; 104(5):742–751. [PubMed: 19215598]
7. Schulden JD, Thomas YF, Compton WM. Substance abuse in the United States: Findings from recent epidemiologic studies. *Curr Psychiatry Rep*. 2009; 11(5):353–359. [PubMed: 19785975]
8. Harford TC, Muthen BO. The dimensionality of alcohol abuse and dependence: A multivariate analysis of DSM-IV symptom items in the National Longitudinal Survey of Youth. *J Stud Alcohol*. 2001; 62(2):150–157. [PubMed: 11327181]
9. Muthen BO, Grant B, Hasin D. The dimensionality of alcohol abuse and dependence: Factor analysis of DSM-III-R and proposed DSM-IV criteria in the 1988 National Health Interview Survey. *Addiction*. 1993; 88(8):1079–1090. [PubMed: 8401162]
10. Muthen BO. Factor analysis of alcohol abuse and dependence symptom items in the 1988 National Health Interview Survey. *Addiction*. 1995; 90(5):637–645. [PubMed: 7795500]
11. Grant BF, Harford TC, Muthen BO, Yi HY, Hasin DS, Stinson FS. DSM-IV alcohol dependence and abuse: Further evidence of validity in the general population. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 86(2–3):154–166. [PubMed: 16814489]
12. Agrawal A, Lynskey MT. Does gender contribute to heterogeneity in criteria for cannabis abuse and dependence? Results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 88(2–3):300–307. [PubMed: 17084563]
13. Lynskey MT, Agrawal A. Psychometric properties of DSM assessments of illicit drug abuse and dependence: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Med*. 2007; 37(9):1345–1355. [PubMed: 17407621]
14. DSM-V Development. Substance Use Disorders. American Psychiatric Association; Proposed Revision. Available at <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=431#> Last accessed on November 12, 2012.
15. Ray LA, Miranda R, Chelminski I, Young D, Zimmerman M. Diagnostic orphans for alcohol use disorders in a treatment-seeking psychiatric sample. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 96(1–2):187–191. [PubMed: 18430524]
16. Saha TD, Chou SP, Grant BF. Toward an alcohol use disorder continuum using item response theory: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*. 2006; 36(7):931–941. [PubMed: 16563205]
17. Gelhorn H, Hartman C, Sakai J, Stallings M, Young S, Rhee SH, Corley R, Hewitt J, Hopfer C, Crowley T. Toward DSM-V: An item response theory analysis of the diagnostic process for DSM-IV alcohol abuse and dependence in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47(11):1329–1339. [PubMed: 18827724]
18. O'Brien C. Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction*. 2010; 106(5):866–867. [PubMed: 21477226]
19. Dawson DA, Li TK, Chou SP, Grant BF. Transitions in and out of alcohol use disorders: Their associations with conditional changes in quality of life over a 3-year follow-up interval. *Alcohol Alcohol*. 2009; 44(1):84–92. [PubMed: 19042925]
20. Volk RJ, Cantor SB, Steinbauer JR, Cass AR. Alcohol use disorders, consumption patterns, and health-related quality of life of primary care patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997; 21(5):899–905. [PubMed: 9267541]
21. Behrendt S, Wittchen HU, Hofler M, Lieb R, Beesdo K. Transitions from first substance use to substance use disorders in adolescence: Is early onset associated with a rapid escalation? *Drug Alcohol Depend*. 2009; 99(1–3):68–78. [PubMed: 18768267]

22. Chen CY, O'Brien MS, Anthony JC. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000–2001. *Drug Alcohol Depend.* 2005; 79(1): 11–22. [PubMed: 15943940]
23. Guo J, Collins LM, Hill KG, Hawkins JD. Developmental pathways to alcohol abuse and dependence in young adulthood. *J Stud Alcohol.* 2000; 61(6):799–808. [PubMed: 11188485]
24. von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Hofler M, Wittchen HU. What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 68(1):49–64. [PubMed: 12167552]
25. Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacol.* 2002; 26(4):479–488.
26. Dierker L, Swendsen J, Rose J, He J, Merikangas K. Transitions to regular smoking and nicotine dependence in the Adolescent National Comorbidity Survey (NCS-A). *Ann Behav Med.* 2012; 43(3):394–401. [PubMed: 22160800]
27. Ridenour TA, Maldonado-Molina M, Compton WM, Spitznagel EL, Cottler LB. Factors associated with the transition from abuse to dependence among substance abusers: Implications for a measure of addictive liability. *Drug Alcohol Depend.* 2005; 80(1):1–14. [PubMed: 16157227]
28. Kalaydjian A, Swendsen J, Chiu WT, Dierker L, Degenhardt L, Glantz M, Merikangas KR, Sampson N, Kessler R. Sociodemographic predictors of transitions across stages of alcohol use, disorders, and remission in the National Comorbidity Survey Replication. *Compr Psychiatry.* 2009; 50(4):299–306. [PubMed: 19486727]
29. Sussman S, Dent CW, Leu L. The one-year prospective prediction of substance abuse and dependence among high-risk adolescents. *J Subst Abuse.* 2000; 12(4):373–386. [PubMed: 11452840]
30. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Dierker L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, Sampson N, Kessler RC. Sociodemographic risk factors for alcohol and drug dependence: The 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction.* 2009; 104(8):1346–1355. [PubMed: 19549055]
31. Ridenour TA, Cottler LB, Compton WM, Spitznagel EL, Cunningham-Williams RM. Is there a progression from abuse disorders to dependence disorders? *Addiction.* 2003; 98(5):635–644. [PubMed: 12751981]
32. Ridenour TA, Lanza ST, Donny EC, Clark DB. Different lengths of times for progressions in adolescent substance involvement. *Addict Behav.* 2006; 31(6):962–983. [PubMed: 16677774]
33. Grant, BF.; Kaplan, KD. Source and Accuracy Statement for the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; Rockville, MD: 2005.
34. Grant BF, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Stinson FS, Dawson DA, Saha TD, Smith SM, Pulay AJ, Pickering RP, Ruan WJ, Compton WM. Sociodemographic and psychopathologic predictors of first incidence of DSM-IV substance use, mood and anxiety disorders: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Mol Psychiatry.* 2009; 14(11): 1051–1066. [PubMed: 18427559]
35. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Pickering RP. Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(7):948–958. [PubMed: 15291684]
36. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, Chou PS, Kay W, Pickering R. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV): Reliability of alcohol consumption, tobacco use, family history of depression and psychiatric diagnostic modules in a general population sample. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 71(1):7–16. [PubMed: 12821201]
37. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Pickering RP. Co-occurrence of 12-month alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61(4):361–368. [PubMed: 15066894]

38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th. Vol. xxv. American Psychiatric Association; Washington, DC: 1994. p. 886
39. Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, Smith SM, Saha TD, Pickering RP, Dawson DA, Huang B, Stinson FS, Grant BF. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV): Reliability of new psychiatric diagnostic modules and risk factors in a general population sample. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 92(1-3):27-36. [PubMed: 17706375]
40. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(10):1097-1106. [PubMed: 16203955]
41. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Ruan WJ, Goldstein RB, Smith SM, Saha TD, Huang B. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med.* 2005; 35(12):1747-1759. [PubMed: 16202187]
42. Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Smith S, Goldstein RB, Ruan WJ, Grant BF. The epidemiology of DSM-IV specific phobia in the USA: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med.* 2007; 37(7):1-13.
43. Canino G, Bravo M, Ramirez R, Febo VE, Rubio-Stipec M, Fernandez RL. The Spanish HD. Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS): Reliability and concordance with clinical diagnoses in a Hispanic population. *J Stud Alcohol.* 1999; 60(6):790-799. [PubMed: 10606491]
44. Grant BF, Dawson DA. Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: Results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse.* 1998; 10(2):63-173.
45. Machin, D.; Cheung, YB.; Parmar, MKB. *Survival Analysis: A Practical Approach.* 2nd. Wiley; Chichester, UK; Hoboken, NJ: 2006. p. 266
46. Jenkins SP. Easy estimation methods for discrete-time duration models. *Oxford Bull Econ Stat.* 1995; 57(1):129-138.
47. Johnson EO, Schultz L. Forward telescoping bias in reported age of onset: An example from cigarette smoking. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2005; 14(3):119-129. [PubMed: 16389888]
48. Caetano R, Cunradi C. Alcohol dependence: A public health perspective. *Addiction.* 2002; 97(6):633-645. [PubMed: 12084125]
49. Dent CW, Grube JW, Biglan A. Community level alcohol availability and enforcement of possession laws as predictors of youth drinking. *Prev Med.* 2005; 40(3):355-362. [PubMed: 15533551]
50. Pavis S, Cunninham-Burley S, Amos A. Alcohol consumption and young people: Exploring meaning and social context. *Health Educ Res.* 1997; 12(3):311-322.
51. Rush BR, Glikzman L, Brook R. Alcohol availability, alcohol consumption and alcohol-related damage. I. the distribution of consumption model. *J Stud Alcohol.* 1986; 47(1):1-10. [PubMed: 3485738]
52. Lopez-Quintero C, Cobos JP, Hasin D, Okuda M, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 2011; 115(1-2):120-130. [PubMed: 21145178]
53. Schuckit MA, Smith TL, Danko GP, Bucholz KK, Reich T, Bierut L. Five-year clinical course associated with DSM-IV alcohol abuse or dependence in a large group of men and women. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(7):1084-1090. [PubMed: 11431230]
54. Reboussin BA, Anthony JC. Is there epidemiological evidence to support the idea that a cocaine dependence syndrome emerges soon after onset of cocaine use? *Neuropsychopharmacol.* 2006; 31(9):2055-2064.
55. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacol.* 2010; 35(1):217-238.
56. Caetano R, Baruah J, Chartier KG. Ten-year trends (1992 to 2002) in sociodemographic predictors and indicators of alcohol abuse and dependence among whites, blacks, and Hispanics in the United States. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35(8):1458-1466. [PubMed: 21438887]

57. Chartier KG, Caetano R. Trends in alcohol services utilization from 1991–1992 to 2001–2002: Ethnic group differences in the US population. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35(8):1485–1497. [PubMed: 21575015]
58. Caetano R, Baruah J, Ramisetty-Mikler S, Ebama MS. Sociodemographic predictors of pattern and volume of alcohol consumption across Hispanics, Blacks, and Whites: 10-year trend (1992–2002). *Alcohol Clin Exp Res.* 2010; 34(10):1782–1792. [PubMed: 20645935]
59. Caetano R, Clark CL. Trends in alcohol consumption patterns among whites, blacks and Hispanics: 1984 and 1995. *J Stud Alcohol.* 1998; 59(6):659–668. [PubMed: 9811087]
60. Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991–1992 and 2001–2002. *J Am Med Assoc.* 2004; 291(17):2114–2121.
61. ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Arafat R, Yi B, Banahan BF 3rd. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980–1997. *J Forensic Sci.* 2000; 45(1):24–30. [PubMed: 10641915]
62. Behrendt S, Beesdo-Baum K, Zimmermann P, Hofler M, Perkonig A, Buhringer G, Lieb R, Wittchen HU. The role of mental disorders in the risk and speed of transition to alcohol use disorders among community youth. *Psychol Med.* 2011; 41(5):1073–1085. [PubMed: 20663258]
63. Glantz MD, Anthony JC, Berglund PA, Degenhardt L, Dierker L, Kalaydjian A, Merikangas KR, Ruscio AM, Swendsen J, Kessler RC. Mental disorders as risk factors for later substance dependence: Estimates of optimal prevention and treatment benefits. *Psychol Med.* 2009; 39(8):1365–1377. [PubMed: 19046473]
64. Schneier FR, Foose TE, Hasin DS, Heimberg RG, Liu SM, Grant BF, Blanco C. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med.* 2010; 40(6):977–988. [PubMed: 20441690]
65. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, Sampson N, Kessler RC. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: Results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction.* 2010; 105(6):1117–1128. [PubMed: 20331554]
66. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67(2):247–257. [PubMed: 16566620]
67. White HR, Xie M, Thompson W, Loeber R, Stouthamer-Loeber M. Psychopathology as a predictor of adolescent drug use trajectories. *Psychol Addict Behav.* 2001; 15(3):210–218. [PubMed: 11563798]
68. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry.* 1996; 66(1):17–31. [PubMed: 8720638]
69. Saban A, Flisher AJ. The association between psychopathology and substance use in young people: A review of the literature. *J Psychoactive Drugs.* 2010; 42(1):37–47. [PubMed: 20464805]
70. Upadhyaya HP, Deas D, Brady KT, Kruesi M. Cigarette smoking and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002; 41(11):1294–1305. [PubMed: 12410071]
71. Baker TE, Stockwell T, Barnes G, Holroyd CB. Individual differences in substance dependence: At the intersection of brain, behaviour and cognition. *Addict Biol.* 2011; 16(3):458–466. [PubMed: 20731633]
72. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: Review of heroin and cocaine co-use. *Addiction.* 2003; 98(1):7–22. [PubMed: 12492751]
73. Schlaepfer IR, Hoft NR, Ehringer MA. The genetic components of alcohol and nicotine co-addiction: From genes to behavior. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008; 1(2):124–134. [PubMed: 19492010]
74. Bechtholt AJ, Mark GP. Enhancement of cocaine-seeking behavior by repeated nicotine exposure in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2002; 162(2):178–185. [PubMed: 12110995]
75. Desai RI, Barber DJ, Terry P. Asymmetric generalization between the discriminative stimulus effects of nicotine and cocaine. *Behav Pharmacol.* 1999; 10(6–7):647–656. [PubMed: 10780506]

76. Sherva R, Kranzler HR, Yu Y, Logue MW, Poling J, Arias AJ, Anton RF, Oslin D, Farrer LA, Gelernter J. Variation in nicotinic acetylcholine receptor genes is associated with multiple substance dependence phenotypes. *Neuropsychopharmacol*. 2010; 35(9):1921–1931.
77. Zhang PW, Ishiguro H, Ohtsuki T, Hess J, Carillo F, Walther D, Onaivi ES, Arinami T, Uhl GR. Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol Psychiatry*. 2004; 9(10):916–931. [PubMed: 15289816]
78. Storr CL, Chen CY, Anthony JC. "Unequal opportunity": Neighbourhood disadvantage and the chance to buy illegal drugs. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58(3):231–237. [PubMed: 14966238]
79. Wagner FA, Anthony JC. Into the world of illegal drug use: Exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(10):918–925. [PubMed: 11994231]
80. Keyes KM, Martins SS, Blanco C, Hasin DS. Telescoping and gender differences in alcohol dependence: New evidence from two national surveys. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(8):969–976. [PubMed: 20439391]
81. Wittchen HU, Behrendt S, Hofler M, Perkonig A, Lieb R, Buhringer G, Beesdo K. What are the high risk periods for incident substance use and transitions to abuse and dependence? Implications for early intervention and prevention. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2008; 17(Suppl. 1):S16–S29. [PubMed: 18543359]
82. Chrostek L, Jelski W, Szmitkowski M, Puchalski Z. Gender-related differences in hepatic activity of alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in humans. *J Clin Lab Anal*. 2003; 17(3):93–96. [PubMed: 12696080]
83. Nolen-Hoeksema S, Hilt L. Possible contributors to the gender differences in alcohol use and problems. *J Gen Psychol*. 2006; 133(4):357–374. [PubMed: 17128956]
84. Behrendt S, Wittchen HU, Hofler M, Lieb R, Low NC, Rehm J, Beesdo K. Risk and speed of transitions to first alcohol dependence symptoms in adolescents: A 10-year longitudinal community study in Germany. *Addiction*. 2008; 103(10):1638–1647. [PubMed: 18821874]
85. Schulte MT, Ramo D, Brown SA. Gender differences in factors influencing alcohol use and drinking progression among adolescents. *Clin Psychol Rev*. 2009; 29(6):535–547. [PubMed: 19592147]
86. Herd D. Predicting drinking problems among black and white men: Results from a national survey. *J Stud Alcohol*. 1994; 55(1):61–71. [PubMed: 8189728]
87. Galvan FH, Caetano R. Alcohol use and related problems among ethnic minorities in the United States. *Alcohol Res Health*. 2003; 27(1):87–94. [PubMed: 15301403]
88. Schmidt L, Greenfield T, Mulia N. Unequal treatment: Racial and ethnic disparities in alcoholism treatment services. *Alcohol Res Health*. 2006; 29(1):49–54. [PubMed: 16767854]
89. Caetano R. Alcohol-related health disparities and treatment-related epidemiological findings among whites, blacks, and Hispanics in the United States. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003; 27(8):1337–1339. [PubMed: 12966334]
90. Galea S, Rudenstine S. Challenges in understanding disparities in drug use and its consequences. *J Urban Health*. 2005; 82(2 Suppl. 3):iii, 5–12.
91. Perron BE, Mowbray OP, Glass JE, Delva J, Vaughn MG, Howard MO. Differences in service utilization and barriers among Blacks, Hispanics, and Whites with drug use disorders. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2009; 4(3)
92. Schmidt LA, Ye Y, Greenfield TK, Bond J. Ethnic disparities in clinical severity and services for alcohol problems: Results from the National Alcohol Survey. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31(1):48–56. [PubMed: 17207101]

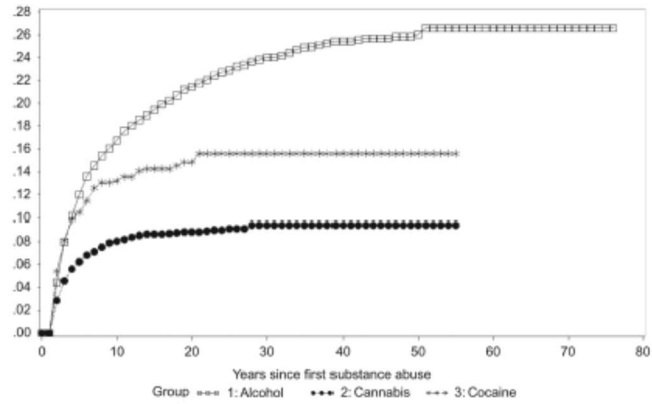


FIGURE 1. Cumulative probability of transitioning to dependence on alcohol, cannabis, and cocaine among individuals with abuse of these substances.

TABLE 1

Sociodemographic, psychopathologic, and substance abuse-related characteristics of individuals with lifetime history of alcohol, cannabis, or cocaine abuse by type of substance at NESARC Wave 1.

Characteristic	Alcohol abuse (n = 7802)		Cannabis abuse (n = 2832)		Cocaine abuse (n = 815)	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Age group						
18–29	19.07	(18.03–20.14)	30.02	(27.69–32.45)	18.62	(15.06–22.78)
30–44	37.53	(36.31–38.75)	42.72	(40.30–45.18)	54.09	(49.50–58.62)
>45	43.41	(42.03–44.80)	27.26	(25.16–29.47)	27.29	(23.47–31.47)
Gender						
Male	67.45	(66.11–68.77)	67.48	(65.34–69.55)	69.31	(65.71–72.68)
Female	32.55	(31.23–33.89)	32.52	(30.45–34.66)	30.69	(27.32–34.29)
Race/ethnicity						
Whites	80.69	(78.39–82.80)	78.12	(75.64–80.42)	75.99	(71.82–79.71)
Blacks	7.17	(6.27–8.19)	9.24	(7.90–10.80)	8.56	(6.77–10.77)
Hispanics	7.76	(6.14–9.77)	7.31	(5.91–9.00)	9.40	(7.01–12.51)
Asians	1.46	(1.01–2.11)	1.47	(.96–2.23)	1.23	(.62–2.45)
Native Americans	2.92	(2.40–3.55)	3.86	(2.93–5.07)	4.82	(2.91–7.86)
US-born						
Yes	94.33	(92.91–95.49)	96.01	(94.70–97.01)	96.09	(93.92–97.51)
No	5.67	(4.51–7.09)	3.99	(2.99–5.30)	3.91	(2.49–6.08)
Urbanicity						
Rural	21.46	(18.30–24.99)	19.89	(16.46–23.82)	16.16	(11.87–21.63)
Urban	78.54	(75.01–81.70)	80.11	(76.18–83.54)	83.84	(78.37–88.13)
Education						
<High school	11.79	(10.69–12.97)	12.17	(10.68–13.84)	12.88	(10.03–16.39)
High school	26.51	(25.05–28.03)	27.99	(25.80–30.29)	31.85	(27.95–36.01)
≥College	61.70	(59.89–63.49)	59.84	(57.39–62.25)	55.28	(51.27–59.22)
Individual income						
0–\$19,999	34.47	(32.95–36.01)	41.53	(38.95–44.15)	38.10	(33.62–42.79)
\$20,000–\$34,999	24.24	(22.93–25.61)	24.28	(22.22–26.46)	23.23	(19.92–26.91)
\$35,000–\$69,999	28.57	(27.34–29.83)	24.33	(22.24–26.56)	29.17	(25.47–33.16)
≥\$70,000	12.72	(11.33–14.26)	9.86	(8.26–11.73)	9.50	(7.11–12.58)
Family income						
0–\$19,999	16.98	(15.82–18.22)	21.04	(19.28–22.93)	19.61	(16.64–22.96)
\$20,000–\$34,999	19.03	(17.90–20.21)	19.55	(17.91–21.30)	19.90	(16.99–23.18)
\$35,000–\$69,999	34.00	(32.55–35.47)	32.38	(30.30–34.53)	37.67	(33.49–42.05)
≥\$70,000	30.00	(27.94–32.14)	27.03	(24.44–29.79)	22.81	(18.73–27.48)
Marital status						
Married	64.49	(63.12–65.84)	55.30	(53.17–57.41)	55.17	(51.13–59.14)
Divorced/separated	14.11	(13.20–15.07)	14.75	(13.26–16.37)	20.04	(17.12–23.31)
Widowed	2.56	(2.24–2.93)	1.02	(0.63–1.66)	.78	(.37–1.64)

Characteristic	Alcohol abuse (n = 7802)		Cannabis abuse (n = 2832)		Cocaine abuse (n = 815)	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Never married	18.84	(17.73–20.00)	28.93	(27.08–30.84)	24.01	(20.51–27.90)
Employment status						
Ever employed	89.78	(88.92–90.57)	94.50	(93.48–95.37)	92.07	(89.84–93.84)
Never employed	10.22	(9.43–11.08)	5.50	(4.63–6.52)	7.93	(6.16–10.16)
Psychopathology						
Any personality disorder	22.46	(21.21–23.75)	32.80	(30.48–35.22)	37.48	(33.37–41.77)
Any mood disorder	24.15	(22.96–25.39)	34.51	(32.27–36.83)	34.69	(30.49–39.14)
Any anxiety disorder	22.37	(21.17–23.63)	28.22	(25.99–30.57)	26.08	(22.34–30.20)
Any conduct disorder	1.67	(1.37–2.03)	2.14	(1.57–2.91)	2.11	(1.17–3.77)
Any psychotic disorder	1.00	(.79–1.27)	2.43	(1.74–3.38)	2.48	(1.52–4.00)
Substance abuse-related characteristics						
Early onset ¹ (before age 14)	12.47	(11.63–13.37)	21.78	(19.84–23.85)	3.52	(2.31–5.34)
Late onset ¹	87.53	(86.63–88.37)	78.22	(76.15–80.16)	96.48	(94.66–97.69)
Nicotine dependence	32.35	(30.96–33.77)	49.35	(46.87–51.83)	49.79	(45.50–54.08)
Alcohol dependence	20.73	(19.50–22.01)	46.13	(43.91–48.37)	55.80	(51.60–59.93)
Cannabis dependence	2.78	(2.39–3.23)	7.42	(6.24–8.80)	11.40	(8.89–14.50)
Cocaine dependence	2.24	(1.87–2.68)	6.05	(5.06–7.23)	14.78	(12.04–18.01)
Family history of SUD	50.51	(49.08–51.94)	59.70	(57.44–61.92)	72.25	(68.48–75.72)

Note:

¹Use onset for the substance of interest described in the column (i.e., alcohol, cannabis, or cocaine).

TABLE 2

Predictors of transition from abuse to dependence on alcohol, cannabis, and cocaine among individuals with specific substance abuse. Univariate results of survival analyses.

Characteristics	Alcohol dependence		Cannabis dependence		Cocaine dependence	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Age group						
18–29	5.02	(4.15–6.08)	3.29	(1.96–5.52)	.93	(.41–2.13)
30–44	1.79	(1.53–2.09)	1.40	(.83–2.35)	.58	(.30–1.14)
>45	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Gender						
Male	1.04	(.92–1.18)	1.18	(.86–1.63)	.81	(.50–1.30)
Female [†]	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Race/ethnicity						
Whites [†]	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Blacks	1.07	(.87–1.32)	1.21	(.78–1.87)	2.27	(1.17–4.38)
Hispanics	1.38	(1.10–1.72)	1.05	(.60–1.83)	1.07	(.57–2.01)
Asians	1.61	(1.11–2.34)	2.54	(.93–6.90)	4.64	(1.25–17.30)
Native Americans	1.14	(.78–1.66)	1.92	(.98–3.74)	.86	(.23–3.24)
US-born						
Yes	.92	(.69–1.23)	.40	(.17–.96)	.52	(.20–1.37)
No [†]	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Urbanicity						
Rural [†]	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Urban	1.06	(.90–1.24)	2.18	(1.31–3.61)	1.07	(.48–2.38)
Education (years)						
	.98	(.95–1.00)	1.00	(.91–1.09)	.97	(.87–1.07)
Individual income						
0–\$19,999	2.16	(1.68–2.77)	1.92	(1.00–3.70)	3.32	(.99–11.15)
\$20,000–\$34,999	2.02	(1.57–2.60)	1.45	(.76–2.75)	2.60	(.78–8.70)
\$35,000–\$69,999	1.40	(1.10–1.80)	.97	(.47–2.03)	2.25	(.64–7.87)
≥70,000 [†]	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Family income						
0–\$19,999	2.11	(1.73–2.58)	2.41	(1.46–3.99)	1.89	(.94–3.82)
\$20,000–\$34,999	1.68	(1.38–2.04)	1.41	(.80–2.46)	1.35	(.67–2.72)
\$35,000–\$69,999	1.31	(1.09–1.57)	1.51	(.90–2.52)	1.29	(.66–2.52)
≥70,000 [†]	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Marital status						
Married [†]	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Never married	2.00	(1.65–2.42)	2.15	(1.22–3.80)	.86	(.45–1.62)
Divorced/separated/widowed	2.48	(2.03–3.04)	2.20	(1.01–4.80)	2.58	(1.36–4.88)
Employment status						
Ever employed [†]	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)

Am J Drug Alcohol Abuse. Author manuscript; available in PMC 2014 May 01.

Characteristics	Alcohol dependence		Cannabis dependence			Cocaine dependence	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	
Never employed	.59	(.48–.74)	.49	(.23–1.05)	.54	(.20–1.49)	
Any personality disorder							
Yes	2.25	(1.98–2.55)	3.36	(2.44–4.62)	1.43	(.91–2.27)	
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	
Any mood disorder							
Yes	3.61	(2.92–4.47)	3.58	(2.26–5.67)	1.71	(.72–4.03)	
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	
Any anxiety disorder							
Yes	1.86	(1.41–2.47)	2.38	(1.23–4.61)	1.18	(.36–3.89)	
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	
Any conduct disorder							
Yes	.87	(.56–1.34)	1.55	(.56–4.27)	<.01	(<.01–<.01)	
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	
Any psychotic disorder							
Yes	2.90	(2.08–4.05)	2.13	(.94–4.83)	3.79	(1.31–10.94)	
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	
Specific substance use onset							
Early (before age 14)	1.77	(1.51–2.07)	1.67	(1.17–2.38)	.85	(.30–2.42)	
Late ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	
Nicotine dependence							
Yes	4.36	(3.72–5.13)	2.83	(1.88–4.26)	1.95	(.99–3.83)	
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	
Alcohol dependence							
Yes	NA	NA	2.95	(2.09–4.16)	1.59	(.95–2.66)	
No ^I	NA	NA	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	
Cannabis dependence							
Yes	8.58	(6.22–11.83)	NA	NA	3.17	(1.34–7.49)	
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	NA	NA	1.00	(1.00–1.00)	
Cocaine dependence							
Yes	8.27	(5.26–13.00)	14.22	(8.28–24.42)	NA	NA	NA
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	NA	NA	NA
Family history of SUD							
Yes	1.55	(1.36–1.76)	1.25	(.88–1.77)	1.58	(.91–2.75)	
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	

Note:

^IReference category. Significant results ($p < .05$) are in bold.

TABLE 3

Predictors of progression from abuse to dependence on alcohol, cannabis, and cocaine among individuals with specific substance abuse. Multivariable results of survival analyses.

Characteristics	Alcohol dependence		Cannabis dependence		Cocaine dependence	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Age group						
18–29	4.08	(3.34–5.00)	2.59	(1.48–4.56)		
30–44	1.69	(1.43–2.00)	1.14	(.66–1.98)		
>45 ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)		
Gender						
Male	1.28	(1.11–1.47)				
Female ^I	1.00	(1.00–1.00)				
Race/ethnicity						
Whites ^I			1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)
Blacks			1.10	(.70–1.72)	1.93	(.94–3.98)
Hispanics			.55	(.28–1.09)	1.12	(.61–2.06)
Asians			1.16	(.35–3.91)	5.04	(1.43–17.83)
Native Americans			1.72	(.90–3.26)	.89	(.26–3.07)
US-born						
Yes			.40	(.15–1.06)		
No ^I			1.00	(1.00–1.00)		
Urbanicity						
Rural ^I			1.00	(1.00–1.00)		
Urban			2.28	(1.38–3.76)		
Marital status						
Married ^I	1.00	(1.00–1.00)			1.00	(1.00–1.00)
Never married	1.78	(1.46–2.17)			.77	(.40–1.47)
Divorced/separated/widowed	2.19	(1.79–2.69)			2.44	(1.29–4.62)
Any personality disorder						
Yes	1.54	(1.34–1.77)	2.48	(1.80–3.43)		
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)		
Any mood disorder						
Yes	2.11	(1.64–2.72)	2.09	(1.27–3.43)		
No ^I	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)		
Any psychotic disorder						
Yes	1.98	(1.35–2.91)			3.53	(1.35–9.23)
No ^I	1.00	(1.00–1.00)			1.00	(1.00–1.00)
Specific substance use onset						
Early (before age 14)	1.25	(1.06–1.46)				
Late ^I	1.00	(1.00–1.00)				
Nicotine dependence						

Characteristics	Alcohol dependence		Cannabis dependence		Cocaine dependence	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Yes	2.92	(2.46–3.46)	1.64	(1.07–2.53)		
No ¹	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)		
Alcohol dependence						
Yes	NA	NA	1.98	(1.43–2.75)		
No ¹	NA	NA	1.00	(1.00–1.00)		
Cannabis dependence						
Yes	3.15	(2.09–4.74)	NA	NA	3.17	(1.28–7.90)
No ¹	1.00	(1.00–1.00)	NA	NA	1.00	(1.00–1.00)
Cocaine dependence						
Yes	2.99	(1.71–5.22)	10.23	(5.93–17.66)	NA	NA
No ¹	1.00	(1.00–1.00)	1.00	(1.00–1.00)	NA	NA
Family history of SUD						
Yes	1.38	(1.21–1.57)				
No ¹	1.00	(1.00–1.00)				

Note:

¹Reference category. Significant results ($p < .05$) are in bold.

Original Investigation

Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders

Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study

Carlos Blanco, MD, PhD; Deborah S. Hasin, PhD; Melanie M. Wall, PhD; Ludwing Flórez-Salamanca, MD; Nicolas Hoertel, MD, MPH; Shuai Wang, PhD; Bradley T. Kerridge, PhD, PhD; Mark Olfson, MD, MPH

 Supplemental content at jamapsychiatry.com

IMPORTANCE With rising rates of marijuana use in the general population and an increasing number of states legalizing recreational marijuana use and authorizing medical marijuana programs, there are renewed clinical and policy concerns regarding the mental health effects of cannabis use.

OBJECTIVE To examine prospective associations between cannabis use and risk of mental health and substance use disorders in the general adult population.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A nationally representative sample of US adults aged 18 years or older was interviewed 3 years apart in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (wave 1, 2001-2002; wave 2, 2004-2005). The primary analyses were limited to 34 653 respondents who were interviewed in both waves. Data analysis was conducted from March 15 to November 30, 2015.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES We used multiple regression and propensity score matching to estimate the strength of independent associations between cannabis use at wave 1 and incident and prevalent psychiatric disorders at wave 2. Psychiatric disorders were measured with a structured interview (Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-*DSM-IV*). In both analyses, the same set of wave 1 confounders was used, including sociodemographic characteristics, family history of substance use disorder, disturbed family environment, childhood parental loss, low self-esteem, social deviance, education, recent trauma, past and present psychiatric disorders, and respondent's history of divorce.

RESULTS In the multiple regression analysis of 34 653 respondents (14 564 male [47.9% weighted]; mean [SD] age, 45.1 [17.3] years), cannabis use in wave 1 (2001-2002), which was reported by 1279 respondents, was significantly associated with substance use disorders in wave 2 (2004-2005) (any substance use disorder: odds ratio [OR], 6.2; 95% CI, 4.1-9.4; any alcohol use disorder: OR, 2.7; 95% CI, 1.9-3.8; any cannabis use disorder: OR, 9.5; 95% CI, 6.4-14.1; any other drug use disorder: OR, 2.6; 95% CI, 1.6-4.4; and nicotine dependence: OR, 1.7; 95% CI, 1.2-2.4), but not any mood disorder (OR, 1.1; 95% CI, 0.8-1.4) or anxiety disorder (OR, 0.9; 95% CI, 0.7-1.1). The same general pattern of results was observed in the multiple regression analyses of wave 2 prevalent psychiatric disorders and in the propensity score-matched analysis of incident and prevalent psychiatric disorders.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Within the general population, cannabis use is associated with an increased risk for several substance use disorders. Physicians and policy makers should take these associations of cannabis use under careful consideration.

JAMA Psychiatry. 2016;73(4):388-395. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3229
Published online February 17, 2016.

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Mark Olfson, MD, MPH, Department of Psychiatry, Columbia University Medical Center/ New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Dr, New York, NY 10032 (mo49@cumc.columbia.edu).

jamapsychiatry.com

Copyright 2016 American Medical Association. All rights reserved.

Rising rates of recreational marijuana use¹ and the changing legal status of cannabis across the United States have intensified debate regarding the mental health consequences of cannabis use.²⁻⁴ Although medical use of cannabis may benefit a selected group of patients, systematic scientific evidence supporting these claims remains limited, while the adverse consequences of cannabis use have been extensively documented.³⁻⁶ Research highlighting the increased morbidity⁷ accompanying overuse of prescription opioids⁸⁻¹¹ underscores potential health threats posed by broad access to drugs with addictive liability. Links between increased availability of psychoactive substances and population-level adverse health outcomes¹¹ raise critical public health policy questions concerning potential harms associated with expanded access to those substances.

Although the cross-sectional association between cannabis use and psychiatric disorders has been consistently documented,^{12,13} longitudinal studies evaluating the association of cannabis use with incident psychiatric disorders have yielded mixed results.¹⁴⁻¹⁶ Some studies have reported that cannabis use is associated with increased risk of onset of depression,¹⁶⁻¹⁹ anxiety,^{14,17,19} bipolar disorder,¹⁶ substance use disorders,²⁰ and psychosis,^{21,22} while others have not replicated these findings.^{14-16,23} Discrepancies may be partly explained by a focus on varying age ranges,^{14,15,17-19,23-25} geographic locations,^{18,23-25} males vs females,¹⁵ or number and type of mental disorders evaluated.^{14-19,23-26} To our knowledge, no previous national study has prospectively examined the association between cannabis use and the prevalence and incidence of other mood, anxiety, and substance use disorders. National estimates of the increased incidence of major mental disorders attributable to cannabis use would critically inform clinical practice and public policy.

To help fill this gap in knowledge, we prospectively examined the associations of cannabis use with the prevalence and incidence of mood, anxiety, and substance use disorders in a large, nationally representative, longitudinal survey. With the use of propensity score-matched²⁷ groups of cannabis users and nonusers, we further examined whether these associations were dose dependent and whether they were robust to control for numerous confounders.^{16,17}

Methods

Sample

Two waves of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) were the source of data (wave 1, 2001-2002; wave 2, 2004-2005). Wave 1 targeted the civilian noninstitutionalized population 18 years or older residing in households and group quarters. Black and Hispanic individuals and young adults (aged 18-24 years) were oversampled, with data adjusted for oversampling and household- and person-level nonresponse. Wave 1 interviews were conducted with 43 093 participants by experienced lay interviewers with extensive training and supervision. The background sociodemographic characteristics²⁸ and rates of can-

Key Points

Question: Does cannabis use increase the risk of psychiatric disorders?

Findings: In this survey of a nationally representative sample of US adults, cannabis use was associated with significantly increased risk for developing alcohol, cannabis, and other drug use disorders as defined by the *DSM-IV* at 3 years of follow-up. However, cannabis use was not associated with increased risk for developing mood or anxiety disorders.

Meaning: Cannabis use is associated with an increased risk of developing drug and alcohol use disorders.

nabis use disorders²⁹ of the NESARC sample have been presented elsewhere.

All procedures received full human subjects review and approval from the US Census Bureau and US Office of Management and Budget. Participants provided written informed consent. The wave 2 interview was conducted approximately 3 years after wave 1 (mean interval, 36.6 months). After excluding respondents ineligible for the wave 2 interview (eg, deceased), the weighted response rate was 81.5% (n = 34 653). Sample weights were developed to additionally adjust for nonresponse in wave 2, as well as demographic factors and psychiatric diagnoses, to ensure that the wave 2 sample approximated the target population, that is, the original sample minus attrition between the 2 waves.

Measures

Sociodemographic Characteristics and Cannabis Use

Sociodemographic measures included age, sex, race/ethnicity, and educational level. Cannabis use was assessed by asking respondents whether they had used cannabis in the 12 months preceding the interview. In some analyses, the following 3 levels of cannabis use were considered: no cannabis use in the past 12 months; some cannabis use in the past 12 months, but less than 1 use per month; and 1 or more uses per month.

Psychiatric Diagnoses

All diagnoses were made according to *DSM-IV* criteria using the Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS-IV), waves 1 and 2 versions.^{30,31} Axis I diagnoses included substance use disorders (SUDs); alcohol abuse and dependence, cannabis use and dependence, other drug abuse and dependence, and nicotine dependence), mood disorders (major depressive disorder, dysthymia, and bipolar disorder), and anxiety disorders (panic disorder, social anxiety disorder, specific phobia, and generalized anxiety disorder). As documented by previous national and international studies, the test-retest reliability of the AUDADIS-IV is good to excellent for SUDs ($\kappa > 0.74$), good for major depressive disorder (κ , 0.65-0.73), and fair to good for other mood and anxiety disorders (κ , 0.40-0.60).^{30,31} Having a new Axis I disorder was defined by the presence of a disorder at wave 2 among individuals with no lifetime history of that disorder at wave 1.

Statistical Analysis

Data analysis was conducted from March 15 to November 30, 2015. To examine the strength and independence of associations between cannabis use and psychiatric disorders, we first obtained unadjusted estimates of the observed associations. Weighted estimates and odds ratios of the prevalence and incidence of psychiatric disorders at wave 2 by cannabis use in the past 12 months at wave 1 were computed. Odds ratios are considered significant if their 95% CIs do not include 1. Incidence refers to disorders that were reported at wave 2 among respondents without a lifetime history of the disorder at wave 1. We used a linear χ^2 test to examine the existence of dose-response associations between cannabis use and prevalence and incidence of psychiatric disorders.

Second, we considered 2 different statistical methods (ie, multiple regression and propensity score matching)²⁷ to obtain estimates of the unconfounded association between cannabis use and psychiatric disorders. By controlling for variables that could increase the probability of both cannabis use and the prevalence and incidence of psychiatric disorders, the adjusted associations from these methods yield estimates of their independent association, assuming no unmeasured confounders. Both methods, which tend to provide similar results in large samples,³²⁻³⁴ used the same set of confounders measured at wave 1 found to be highly predictive of lifetime cannabis use.³⁵ The confounders include a broad range of predictors from 5 tiers (childhood, early adolescence, late adolescence, adulthood, and past year) of the model described by Blanco et al.³⁵ To minimize the risk of reverse causality, variables in the past-year tier (comorbidity with psychiatric disorders in the year of the assessment of cannabis use, marital problems, and number of stressful life events) were not included in the model. Confounders from the childhood tier included family history of SUDs (lifetime history of alcohol or drug use disorders in the biological parents or siblings), parental loss (parent's divorce or death of at least 1 parent before the participant was 18 years old), and vulnerable family environment (parental absence or separation from a biological parent before age 18 years). The confounders for the early-adolescence tier included low self-esteem (dichotomous; scored 1 if respondents believed they were not as good, smart, or attractive as most other people), age at onset of anxiety disorders (with childhood onset before age 18 years), and social deviance (assessed as the number of conduct disorder or antisocial personality disorder behaviors in which the respondent engaged before age 15 years; range, 0-33). Confounder in the late-adolescence tier included educational level (in years), number of personality disorders, and number of Axis I disorders with onset before age 18 years. Confounders in the adulthood tier included history of divorce, history of SUD (alcohol use disorder, nicotine dependence, and drug use disorder other than cannabis use disorders), and social deviance (measured as the number of antisocial personality disorder behaviors in which the individual engaged after age 15 years but prior to the wave 1 assessment). The covariates also included age, sex, and race/ethnicity (white or nonwhite). In total, 18 covariates were considered.

Multivariable logistic regression was performed in the full sample with psychiatric disorder at wave 2 as the outcome, cannabis use in the past 12 months at wave 1 as the primary predictor of interest, and all 18 covariates included as main effects for control. The adjusted odds ratios and 95% CIs for cannabis associated with incidence and prevalence were obtained.

Propensity score matching was performed in 2 steps: first, obtaining the propensity score, and second, matching each case (ie, cannabis user) with controls (ie, nonusers) who had very similar propensity scores. Each respondent's propensity score was his or her predicted probability of cannabis use from a logistic regression model with cannabis use in the past 12 months as a binary variable (use or nonuse) at wave 1 as the outcome and all 18 potential confounders as predictors including all 2-way interactions, with final variables selected by stepwise regression. Matching was done using a caliper of variable width because the sparsity of controls with similar propensity scores allowed for only 2 matched controls per case. Balance of covariates among cannabis users and their propensity score-matched controls was checked before conducting additional analyses. Unconfounded odds ratios between psychiatric disorders at wave 2 and cannabis use in the past 12 months at wave 1 were then obtained using the matched sample. All SEs and 95% CIs in the analyses of the full sample and the propensity score-matched sample were estimated using SUDAAN (RTI International) to adjust for design characteristics of the NESARC.

Results

Analysis of the Full Sample

Distribution of Covariates

In the full sample of 34 653 respondents (14 564 male [47.9% weighted]; mean [SD] age, 45.1 [17.3] years), the 1279 individuals with cannabis use (772 male [66.4% weighted]; mean [SD] age, 29.9 [10.7] years) had greater odds of most risk predictors examined except age and history of divorce, which were lower among individuals with cannabis use, and educational level and nonwhite race/ethnicity, which did not differ across groups (eTable 1 in the Supplement). Among the individuals with cannabis use, 345 (28.4% weighted) had cannabis abuse in the past year and 99 (7.7%) had cannabis dependence in the past year (eTable 2 in the Supplement).

Prevalence and Incidence of Disorders in Wave 2

Table 1 and Table 2, respectively, present the prevalence and incidence of wave 2 psychiatric disorders among respondents with and without cannabis use in the past year at wave 1. In the full sample, cannabis use in the past year at wave 1 was associated with significantly greater prevalence (Table 1) and incidence (Table 2) of all disorders at wave 2, except major depressive disorder and dysthymia (as well as incidence of specific phobia). For both prevalence and incidence, the largest odds ratios were for cannabis use disorders. After adjusting for the covariates, cannabis use in wave 1 predicted increased prevalence (Table 1) and incidence (Table 2) of all wave 2 substance use disorders, including nicotine dependence,

Table 1. Cannabis Use in the Past 12 Months in Wave 1 and Prevalent Psychiatric Disorders in Wave 2 of the NESARC

Prevalent Psychiatric Disorders In Wave 2	Wave 1, % (No.) ^a		OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^b
	Cannabis Use In Past 12 mo (n = 1279)	No Cannabis Use In Past 12 mo (n = 33 364)		
Any disorder	71.5 (892)	31.0 (10 326)	5.6 (4.7-6.6)	2.1 (1.8-2.6)
Any substance use disorder	65.6 (797)	19.3 (6103)	8.0 (6.9-9.2)	2.8 (2.4-3.4)
Any alcohol use disorder	40.2 (475)	8.4 (2663)	7.3 (6.3-8.6)	2.5 (2.1-3.0)
Abuse	17.3 (209)	4.8 (1498)	4.2 (3.4-5.1)	1.8 (1.4-2.3)
Dependence	22.9 (266)	3.6 (1165)	7.9 (6.6-9.4)	2.3 (1.9-2.9)
Any cannabis use disorder	21.4 (261)	0.8 (230)	34.7 (27.5-43.8)	12.4 (8.9-17.2)
Abuse	16.7 (206)	0.6 (172)	34.2 (26.6-44.0)	12.3 (8.9-17.0)
Dependence	4.7 (55)	0.2 (58)	25.3 (15.0-42.7)	9.0 (3.9-20.8)
Any other drug use disorder	8.9 (105)	0.8 (239)	12.5 (9.1-17.4)	3.1 (2.1-4.6)
Abuse	5.2 (61)	0.5 (137)	11.6 (7.8-17.0)	3.0 (1.9-4.7)
Dependence	4.2 (51)	0.3 (114)	12.8 (8.2-20.0)	3.0 (1.7-5.3)
Nicotine dependence	38.2 (470)	12.9 (4039)	4.2 (3.6-4.9)	1.5 (1.2-1.8)
Any mood disorder	18.0 (236)	9.3 (3296)	2.1 (1.8-2.6)	0.9 (0.7-1.2)
Major depressive disorder	6.7 (91)	5.6 (1984)	1.2 (0.9-1.6)	0.8 (0.6-1.1)
Bipolar I disorder	8.9 (112)	2.6 (910)	3.7 (2.8-4.8)	1.1 (0.7-1.5)
Bipolar II disorder	2.3 (31)	0.8 (300)	2.8 (1.7-4.7)	1.0 (0.5-1.7)
Bipolar disorder	11.1 (143)	3.4 (1210)	3.6 (2.9-4.5)	1.0 (0.8-1.4)
Dysthymia	1.0 (13)	0.8 (290)	1.3 (0.6-2.6)	0.7 (0.3-1.7)
Any anxiety disorder	21.0 (262)	12.2 (4298)	1.9 (1.6-2.3)	1.0 (0.8-1.2)
Panic disorder	5.5 (66)	2.5 (884)	2.3 (1.7-3.2)	0.8 (0.5-1.2)
Social anxiety disorder	6.6 (76)	2.4 (869)	2.9 (2.2-4.0)	1.2 (0.8-1.8)
Specific phobia	11.1 (144)	7.4 (2614)	1.6 (1.3-2.0)	0.9 (0.7-1.2)
Generalized anxiety disorder	6.6 (86)	3.7 (1276)	1.8 (1.4-2.5)	1.0 (0.7-1.4)

Abbreviations: NESARC, National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions; OR, odds ratio.

^a Percentages are based on sample weights.

^b Results from multiple regressions were adjusted for risk factors (see eTable 3 in the Supplement) and sociodemographic characteristics.

Table 2. Cannabis Use in the Past 12 Months in Wave 1 and Incident Psychiatric Disorders in Wave 2 of the NESARC^a

Incident Psychiatric Disorders In Wave 2	Wave 1, % (No.) ^b		OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
	Cannabis Use In Past 12 mo (n = 1279)	No Cannabis Use In Past 12 mo (n = 33 364)		
Any disorder (n1 = 606; n2 = 7981) ^c	93.1 (606)	36.9 (7891)	23.0 (16.5-32.1)	4.4 (2.8-6.9)
Any substance use disorder (n1 = 458; n2 = 3795)	86.3 (458)	17.4 (3795)	29.9 (22.3-40.0)	6.2 (4.1-9.4)
Any alcohol use disorder (n1 = 248; n2 = 2008)	51.5 (248)	8.6 (2008)	11.3 (9.0-14.3)	2.7 (1.9-3.8)
Abuse (n1 = 153; n2 = 1149)	16.8 (153)	4.4 (1149)	4.4 (3.4-5.5)	1.5 (1.1-2.0)
Dependence (n1 = 95; n2 = 859)	14.7 (95)	3.0 (859)	5.5 (4.2-7.3)	1.9 (1.4-2.7)
Any cannabis use disorder (n1 = 120; n2 = 260)	25.0 (120)	0.9 (260)	35.4 (26.5-47.3)	9.5 (6.4-14.1)
Abuse (n1 = 73; n2 = 187)	14.1 (73)	0.7 (187)	24.2 (17.2-34.0)	7.4 (4.9-11.3)
Dependence (n1 = 47; n2 = 73)	5.1 (47)	0.2 (73)	22.2 (14.0-35.1)	6.9 (3.1-15.1)
Any other drug use disorder (n1 = 112; n2 = 339)	13.9 (112)	1.1 (339)	14.0 (10.4-18.8)	2.6 (1.6-4.4)
Abuse (n1 = 69; n2 = 199)	8.3 (69)	0.7 (199)	13.3 (9.3-18.8)	3.4 (2.1-5.4)
Dependence (n1 = 57; n2 = 155)	5.3 (57)	0.5 (155)	11.4 (7.6-17.0)	2.7 (1.6-4.5)
Nicotine dependence (n1 = 118; n2 = 1743)	17.3 (118)	6.6 (1743)	3.0 (2.2-3.9)	1.7 (1.2-2.4)
Any mood disorder (n1 = 152; n2 = 2423)	16.9 (152)	8.3 (2423)	2.3 (1.8-2.9)	1.1 (0.8-1.4)
Major depression (n1 = 55; n2 = 1442)	4.6 (55)	4.8 (1442)	1.0 (0.7-1.3)	0.9 (0.6-1.3)
Bipolar I disorder (n1 = 63; n2 = 617)	6.1 (63)	1.8 (617)	3.5 (2.5-4.9)	1.3 (0.9-1.9)
Bipolar II disorder (n1 = 23; n2 = 230)	1.5 (23)	0.6 (230)	2.5 (1.4-4.2)	1.0 (0.5-1.9)
Bipolar disorder (n1 = 86; n2 = 847)	8.0 (86)	2.5 (847)	3.4 (2.6-4.6)	1.3 (0.9-1.8)
Dysthymia (n1 = 12; n2 = 241)	1.1 (12)	0.6 (241)	1.7 (0.9-3.5)	1.2 (0.6-2.6)
Any anxiety disorder (n1 = 203; n2 = 3715)	20.0 (203)	12.4 (3715)	1.8 (1.5-2.1)	0.9 (0.7-1.1)
Panic disorder (n1 = 52; n2 = 785)	4.5 (52)	2.4 (785)	2.0 (1.4-2.8)	1.0 (0.6-1.5)
Social anxiety disorder (n1 = 53; n2 = 674)	5.2 (53)	1.9 (674)	2.8 (2.0-3.9)	1.4 (0.9-2.1)
Specific phobia (n1 = 82; n2 = 1998)	7.7 (82)	6.2 (1998)	1.3 (1.0-1.7)	0.8 (0.5-1.1)
Generalized anxiety disorder (n1 = 74; n2 = 1163)	5.9 (74)	3.6 (1163)	1.7 (1.3-2.3)	1.0 (0.7-1.5)

Abbreviations: NESARC, National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions; OR, odds ratio.

^a Results from multiple regressions were adjusted for risk factors (see eTable 3 in the Supplement) and sociodemographic characteristics.

^b Percentages are based on sample weights.

^c n1 Denotes sample size with cannabis use in the past 12 mo and without index psychiatric disorder at wave 1; n2 denotes size with no cannabis use in the past 12 mo and without index psychiatric disorder at wave 1.

Table 3. Cannabis Use in the Past 12 Months in Wave 1 and Prevalent Psychiatric Disorders in Wave 2 Among Propensity Score-Matched Samples of the NESARC

Prevalent Psychiatric Disorders in Wave 2	Wave 1, % (No.) ^a		OR (95% CI) ^b
	Cannabis Use In Past 12 mo (n = 1254)	Propensity Score Matched No Cannabis Use In Past 12 mo (n = 1254)	
Any disorder	71.3 (874)	56.8 (780)	1.9 (1.5-2.4)
Any substance use disorder	65.4 (780)	45.0 (551)	2.3 (1.9-2.8)
Any alcohol use disorder	40.0 (465)	22.6 (275)	2.3 (1.8-2.8)
Abuse	17.0 (202)	11.1 (136)	1.7 (1.2-2.2)
Dependence	23.0 (263)	11.6 (139)	2.3 (1.7-3.0)
Any cannabis use disorder	21.5 (257)	3.7 (49)	7.2 (4.9-10.5)
Abuse	16.7 (202)	2.8 (31)	6.9 (4.5-10.8)
Dependence	4.8 (55)	0.9 (18)	5.8 (2.8-11.9)
Any other drug disorder	9.0 (103)	3.8 (43)	2.5 (1.6-4.0)
Abuse	5.3 (60)	2.5 (25)	2.1 (1.2-4.0)
Dependence	4.2 (50)	1.4 (20)	3.0 (1.6-5.7)
Nicotine dependence	38.2 (460)	30.6 (383)	1.4 (1.2-1.7)
Any mood disorder	17.8 (230)	16.4 (222)	1.1 (0.9-1.4)
Major depression	6.6 (89)	7.3 (92)	0.9 (0.6-1.3)
Bipolar I disorder	8.8 (110)	6.3 (95)	1.4 (1.0-2.1)
Bipolar II disorder	2.3 (30)	2.5 (32)	0.9 (0.5-1.7)
Bipolar disorder	11.1 (140)	8.8 (127)	1.3 (0.9-1.8)
Dysthymia	0.9 (12)	1.0 (14)	0.9 (0.4-2.0)
Any anxiety disorder	21.2 (260)	20.4 (261)	1.1 (0.8-1.4)
Panic disorder	5.4 (64)	4.5 (63)	1.2 (0.8-1.9)
Social anxiety disorder	6.6 (75)	4.5 (64)	1.5 (1.0-2.3)
Specific phobia	11.3 (143)	10.9 (140)	1.0 (0.8-1.4)
Generalized anxiety disorder	6.7 (86)	6.3 (82)	1.1 (0.7-1.6)

Abbreviations: NESARC, National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions; OR, odds ratio.

^a Percentages are based on sample weights.

^b Odds ratio results from multiple regressions adjusted for risk factors (see eTable 3 in the Supplement) and sociodemographic characteristics.

but not of mood or anxiety disorders. The pattern of findings in the adjusted and unadjusted results remained the same whether cannabis use was examined as a dichotomous or continuous (ie, frequency of use) variable (eTables 3 and 4 in the Supplement). The prevalence of any mental disorder at wave 2 tended to increase with increasing level of exposure to cannabis at wave 1, with the largest increment occurring between 0 and 1 marijuana joints per day (eTable 5 in the Supplement).

Analysis of the Propensity Matched Samples

Distribution of Covariates

After matching individuals on their propensity scores, there were no differences in the odds of any of the predictors examined, indicating that the propensity score model was successful in balancing the distribution of covariates (eTable 6 in the Supplement).

Prevalence and Incidence of Disorders in Wave 2

Individuals who used cannabis at wave 1 had greater odds than nonusers of prevalence (Table 3) and incidence (Table 4) of all SUDs, including nicotine dependence. All findings remained similar between the 2 statistical methods when cannabis use was considered as a dichotomous variable, except cannabis use was associated with significantly increased incidence of social anxiety disorder in the propensity score-matched analysis (Table 4)

but not the multiple regression analysis (Table 2). Similar patterns were observed in the propensity score-matched analysis that considered frequency of cannabis use (eTables 7 and 8 in the Supplement). A greater frequency of cannabis use was also associated with significantly increased odds of incident social anxiety disorder (eTable 8 in the Supplement). The percentage of individuals with any wave 2 disorder increased with the frequency of wave 1 cannabis use, with the largest increase occurring between no cannabis use in the past 12 months and cannabis use that was less than once per month (Figure).

Discussion

In a large nationally representative sample, we prospectively examined associations between cannabis use and psychiatric disorders. In unadjusted analyses in the full population, cannabis use was associated with increased prevalence and incidence of a broad range of psychiatric disorders. However, after adjusting for several covariates that predicted cannabis use, multiple regression analysis and propensity score matching converged in indicating that cannabis use was associated only with increased prevalence and incidence of alcohol and drug use disorders, including nicotine dependence. For most findings, higher frequency of cannabis use was associated with greater risk of disorder incidence and prevalence.

Table 4. Cannabis Use in the Past 12 Months in Wave 1 and Incident Psychiatric Disorders in Wave 2 Among Propensity Score-Matched Samples of the NESARC

Incident Psychiatric Disorders in Wave 2	Wave 1, % (No.) ^a		OR (95% CI) ^b
	Cannabis Use in Past 12 mo (n = 1254)	Propensity Score Matched No Cannabis Use in Past 12 mo (n = 1254)	
Any disorder (n1 = 592; n2 = 478) ^c	93.0 (592)	80.2 (478)	3.3 (2.1-5.1)
Any substance use disorder (n1 = 446; n2 = 280)	86.0 (446)	57.6 (280)	4.5 (3.1-6.6)
Any alcohol use disorder (n1 = 243; n2 = 168)	51.3 (243)	34.9 (168)	2.0 (1.4-2.7)
Abuse (n1 = 150; n2 = 104)	16.7 (150)	11.6 (104)	1.5 (1.1-2.1)
Dependence (n1 = 93; n2 = 64)	14.7 (93)	9.1 (64)	1.7 (1.1-2.6)
Any cannabis use disorder (n1 = 117; n2 = 43)	24.7 (117)	4.1 (43)	7.6 (4.8-12.0)
Abuse (n1 = 71; n2 = 26)	14.0 (71)	2.8 (26)	5.7 (3.3-9.8)
Dependence (n1 = 46; n2 = 17)	4.9 (46)	0.8 (17)	6.7 (3.2-14.0)
Any other drug disorder (n1 = 108; n2 = 53)	13.7 (108)	6.9 (53)	2.1 (1.4-3.4)
Abuse (n1 = 67; n2 = 30)	8.2 (67)	4.1 (30)	2.1 (1.2-3.6)
Dependence (n1 = 55; n2 = 24)	5.2 (55)	2.2 (24)	2.4 (1.3-4.6)
Nicotine dependence (n1 = 114; n2 = 71)	17.0 (114)	10.2 (71)	1.8 (1.2-2.7)
Any mood disorder (n1 = 147; n2 = 120)	16.5 (147)	14.5 (120)	1.2 (0.8-1.6)
Major depression (n1 = 54; n2 = 57)	4.4 (54)	5.9 (57)	0.8 (0.5-1.2)
Bipolar I disorder (n1 = 61; n2 = 43)	6.0 (61)	4.1 (43)	1.5 (0.9-2.6)
Bipolar II disorder (n1 = 22; n2 = 18)	1.5 (22)	1.5 (18)	1.0 (0.5-2.1)
Bipolar disorder (n1 = 83; n2 = 61)	7.9 (83)	5.9 (57)	1.4 (0.9-2.2)
Dysthymia (n1 = 11; n2 = 9)	1.0 (11)	0.6 (9)	1.7 (0.7-4.1)
Any anxiety disorder (n1 = 201; n2 = 200)	20.3 (201)	20.5 (200)	1.0 (0.8-1.3)
Panic disorder (n1 = 50; n2 = 43)	4.4 (50)	3.3 (43)	1.4 (0.8-2.3)
Social anxiety disorder (n1 = 52; n2 = 42)	5.2 (52)	3.0 (42)	1.8 (1.1-2.8)
Specific phobia (n1 = 81; n2 = 95)	7.7 (81)	8.8 (95)	0.9 (0.6-1.3)
Generalized anxiety disorder (n1 = 73; n2 = 67)	5.9 (73)	6.0 (67)	1.0 (0.6-1.5)

Abbreviations: NESARC, National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions; OR, odds ratio.

^a Percentages are based on sample weights.

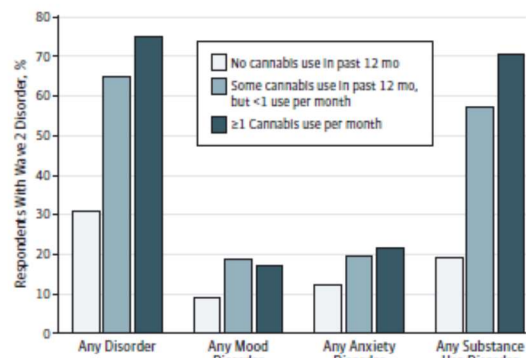
^b Odds ratio results from multiple regressions adjusted for risk factors (see eTable 3 in the Supplement) and sociodemographic characteristics.

^c n1 Denotes sample size with cannabis use in the past 12 mo and without index psychiatric disorder at wave 1; n2 denotes size with no cannabis use in the past 12 mo and without index psychiatric disorder at wave 1.

We found important contrasts between associations of cannabis use with psychiatric disorders in the unadjusted and adjusted analyses. Our findings extend previous findings that have focused on younger individuals or a restricted number of disorders to several age groups and disorders. The new results also help reconcile discrepant findings from prior studies by suggesting that most of the association of cannabis use with non-SUD psychiatric disorders is explained by differences in the distribution of confounders between cannabis users and nonusers.^{14,15,17-19,23-25} In addition, our findings support a dose-response association between cannabis use and the risk of SUDs.^{16,17}

A second important finding was that, even after adjusting for multiple confounders, cannabis use was associated at follow-up with increased odds of prevalence and incidence of all SUDs, including nicotine dependence, although not with other mood or anxiety disorders. The development of cross-adaptations through shared mechanisms of action or neuroadaptation³⁶ between cannabis and other substances, as well as greater overlap of circuitry across SUDs than overlap of the circuitry of SUDs with mood and anxiety disorders,³⁷⁻³⁹ may contribute to the association of cannabis use with SUDs but not with most other disorders examined. Use of cannabis can also lead to behavioral disinhibition, which increases the likelihood of use of other substances and the risk of abuse or dependence on those substances.⁴⁰

The reasons for the association of cannabis use with increased incidence of social anxiety disorder in the propensity-

Figure. Prevalence of Psychiatric Disorders in Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions by Level of Cannabis Use in Wave 1

For respondents in the 3 past 12-month cannabis use groups in wave 1, the prevalence for any disorder in wave 2 was 31.0% (no use), 65.0% (some use but <1 use per month), and 75.3% (≥1 use per month), with $P < .001$ for all 3 pairwise comparisons. The corresponding prevalence of any mood disorder in wave 2 was 9.3%, 18.9%, and 17.1%, with $P < .001$ for the no use and some use comparison and $P < .001$ for the no use and more use comparison. The corresponding prevalence of any anxiety disorder in wave 2 was 12.2%, 19.4%, and 21.8%, with $P = .003$ for the no use and some use comparison and $P < .001$ for the no use and more use comparison. The corresponding prevalence of any substance use disorder in wave 2 was 19.3%, 57.4%, and 70.5%, with $P < .001$ for all 3 pairwise comparisons. The other pairwise comparisons had $P > .05$.

matched analysis are less obvious. Cannabis use may lead to social avoidance that over time may promote social anxiety in a subgroup of individuals.^{40,41} In practice, new-onset or worsening social anxiety might prompt clinical evaluation of whether cannabis is a contributing factor. Because prior prospective research with young people also indicates that social anxiety disorder increases the risk of cannabis dependence,⁴² bidirectional causality is possible. However, because the results were significant only in the propensity score matching, but not in the multiple regression analysis, they should be considered with caution pending replication.

From a perspective of prevention, the lack of association between more frequent cannabis use with increased risk of most mood and anxiety disorders does not diminish the important public health significance of the association between cannabis use and increased prevalence and incidence of drug and alcohol use disorders (including nicotine dependence). Smoking and alcohol consumption are, respectively, the first and third leading causes of preventable death,⁴³ and illicit drug use is associated with increased rates of incarceration and nearly \$200 billion each year in costs owing to national health care, lost productivity, incarceration, and drug enforcement.^{44,45}

Taken together, our findings suggest caution in the implementation of policies related to legalization of cannabis for recreational use, as it may lead to greater availability and acceptance of cannabis, reduced perception of risk of use,²⁵ and increased risk of adverse mental health outcomes, such as substance use disorders.^{2,46-48} While the health benefits of cannabis use require further testing among patients who are unresponsive to more traditional treatments,⁵ the association of cannabis use with negative mental health outcomes, such as substance use disorders, appears strong. A greater understanding of potential negative psychological effects of cannabis use may help inform the ongoing debates regarding the legal sta-

tus of medical and recreational cannabis and implementation of new legislation that incorporates scientific evidence as well as political considerations. In the meantime, educational campaigns regarding the potential adverse consequences of cannabis use may help limit the expansion of recreational use.⁴⁹

The results of this study should be interpreted in the light of several limitations. First, despite its prospective design, our study does not establish a causal association between cannabis use and new onset of disorders because of the possibility of residual confounding, particularly confounders that may vary over time across survey waves. However, prospective observational studies of large nationally representative cohorts such as the NESARC may be the strongest source of available information for the foreseeable future in light of ethical constraints on randomized clinical trials in this area. Second, the follow-up period was limited to 3 years. Longer follow-up may have revealed different patterns of incidence or prevalence. Different patterns also might have been observed if we had excluded individuals who used cannabis in the past but stopped because they developed symptoms of a mental disorder. Third, cannabis use was assessed through self-report and not confirmed with objective means. Fourth, although the NESARC is the largest prospective study with detailed psychiatric diagnostic information, sample size constraints limit our power to detect potentially meaningful significant differences in some strata. Last, despite including the most common mental disorders, some disorders were not assessed.

Conclusions

Our study indicates that cannabis use is associated with increased prevalence and incidence of substance use disorders. These adverse psychiatric outcomes should be taken under careful consideration in clinical care and policy planning.

ARTICLE INFORMATION

Submitted for Publication: October 6, 2015; final revision received December 6, 2015; December 8, 2015.

Published Online: February 17, 2016.
doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3229.

Author Affiliations: Division of Epidemiology, Services, and Prevention Research, National Institute on Drug Abuse, Bethesda, Maryland (Blanco); Department of Psychiatry, Columbia University Medical Center/New York State Psychiatric Institute, New York (Hasin, Wall, Hoertel, Wang, Kerridge, Olfson); Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Corentin Celton Hospital, Paris, France (Flórez-Salamanca, Hoertel); Department of Psychiatry, Paris Descartes University, Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur Sorbonne Paris Cité, Paris, France (Flórez-Salamanca, Hoertel); Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité Mixte de Recherche 894, Psychiatry and Neurosciences Center, Paris Descartes University, PRES Sorbonne Paris Cité, Paris, France (Hoertel).

Author Contributions: Dr Wang had full access to all the data in the study and takes responsibility for

the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Blanco, Wall, Flórez-Salamanca.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Blanco, Hasin, Flórez-Salamanca, Hoertel, Wang, Kerridge, Olfson.

Drafting of the manuscript: Blanco, Wall, Flórez-Salamanca, Olfson.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Hasin, Flórez-Salamanca, Hoertel, Wang, Kerridge.

Statistical analysis: Blanco, Wall, Hoertel, Wang, Kerridge.

Obtained funding: Blanco, Olfson.

Administrative, technical, or material support: Blanco, Olfson.

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

Funding/Support: The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions was sponsored by the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism and funded, in part, by the Intramural Program, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health. This study was supported by grant U18 HSO21112 from the Agency for Healthcare Research

and Quality (Dr Olfson) and the New York State Psychiatric Institute (Drs Hasin, Olfson, and Wall).

Role of the Funder/Sponsor: The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Disclaimer: The views and opinions expressed in this report are those of the authors and should not be construed to represent the views of any of the sponsoring organizations, agencies, or the US government.

REFERENCES

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Results From the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*. Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse & Mental Health Services Administration, US Dept of Health & Human Services; 2014. NSDUH series H-48, HHS publication No. (SMA) 14-4863.
2. 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.* 2012;120(1-3):22-27.
3. Kleber HD, DuPont RL. Physicians and medical marijuana. *Am J Psychiatry.* 2012;169(6):564-568.
 4. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2219-2227.
 5. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-2473.
 6. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA.* 2015;313(24):2474-2483.
 7. Bohnert ASB, Valenstein M, Bair MJ, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA.* 2011;305(13):1315-1321.
 8. Olsson M, Wang S, Iza M, Crystal S, Blanco C. National trends in the office-based prescription of schedule II opioids. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(9):932-939.
 9. Compton WM, Volkow ND. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81(2):103-107.
 10. Blanco C, Iza M, Schwartz RP, Rafful C, Wang S, Olsson M. Probability and predictors of treatment-seeking for prescription opioid use disorders: a national study. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131(1-2):143-148.
 11. Blanco C, Alderson D, Ogburn E, et al. Changes in the prevalence of non-medical prescription drug use and drug use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *Drug Alcohol Depend.* 2007;90(2-3):252-260.
 12. Szoke A, Gallot AM, Richard JR, et al. Association between cannabis use and schizotypal dimensions—a meta-analysis of cross-sectional studies. *Psychiatry Res.* 2014;219(1):58-66.
 13. Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, 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.* 2013;8(10):e76635.
 14. Degenhardt L, Coffey C, Romanuk H, et al. The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. *Addiction.* 2013;108(1):124-133.
 15. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Allebeck P. Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts. *BMC Psychiatry.* 2012;12:112.
 16. van Laar M, van Dorsselaer S, Monshouwer K, de Graaf R. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction.* 2007;102(8):1251-1260.
 17. Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, Alati R, Bor W. Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(3):408-417.
 18. Brook DW, Brook JS, Zhang C, Cohen P, Whiteman M. Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(11):1039-1044.
 19. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ.* 2002;325(7374):1195-1198.
 20. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M. Reverse gateways? frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction.* 2005;100(10):1518-1525.
 21. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med.* 2003;33(1):15-21.
 22. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(4):319-327.
 23. Harder VS, Stuart EA, Anthony JC. Adolescent cannabis problems and young adult depression: male-female stratified propensity score analyses. *Am J Epidemiol.* 2008;168(6):592-601.
 24. Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry.* 2001;158(12):2033-2037.
 25. Rasic D, Weerasinghe S, Asbridge M, Langille DB. Longitudinal associations of cannabis and illicit drug use with depression, suicidal ideation and suicidal attempts among Nova Scotia high school students. *Drug Alcohol Depend.* 2013;129(1-2):49-53.
 26. Chen CY, Wagner FA, Anthony JC. Marijuana use and the risk of major depressive episode: epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(5):199-206.
 27. Rosenbaum PB, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41-55. doi:10.1093/biomet/70.1.41.
 28. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(8):807-816.
 29. Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, Grant BF. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med.* 2006;36(10):1447-1460.
 30. Grant BF, Harford TC, Dawson DA, Chou PS, Pickering RP. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview schedule (AUDADIS): reliability of alcohol and drug modules in a general population sample. *Drug Alcohol Depend.* 1995;39(1):37-44.
 31. Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, et al. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV): reliability of new psychiatric diagnostic modules and risk factors in a general population sample. *Drug Alcohol Depend.* 2008;92(1-3):27-36.
 32. Glynn RJ, Schneeweiss S, Stürmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98(3):253-259.
 33. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *Am J Epidemiol.* 2003;158(3):280-287.
 34. Zanotto EL. A comparison of propensity score and linear regression analysis of complex survey data. *J Data Sci.* 2006;4(1):67-91.
 35. Blanco C, Rafful C, Wall MM, Ridenour TA, Wang S, Kendler KS. Towards a comprehensive developmental model of cannabis use disorders. *Addiction.* 2014;109(2):284-294.
 36. Baker TE, Stockwell T, Barnes G, Holroyd CB. Individual differences in substance dependence: at the intersection of brain, behaviour and cognition. *Addict Biol.* 2011;16(3):458-466.
 37. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217-238.
 38. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):192-216.
 39. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):169-191.
 40. Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 2011;115(1-2):120-130.
 41. Buckner JD, Heimberg RG, Schneier FR, Liu SM, Wang S, Blanco C. The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 2012;124(1-2):128-134.
 42. Buckner JD, Schmidt NB, Lang AR, Small JW, Schlauch RC, Lewinsohn PM. Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence. *J Psychiatr Res.* 2008;42(3):230-239.
 43. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA.* 2004;291(10):1238-1245.
 44. Mumola CJ, Karberg JC. Drug use and dependence, state and federal prisoners, 2004. <http://www.bjs.gov/content/pub/pdf/dudsp04.pdf>. Revised January 19, 2007. Accessed August 24, 2015.
 45. National Drug Intelligence Center. The economic impact of illicit drug use on American society. <http://www.justice.gov/archive/ndic/pubs44/44731/44731p.pdf>. Published April 2011. Accessed August 24, 2014.
 46. Keyes KM, Schulenberg JE, O'Malley PM, et al. The social norms of birth cohorts and adolescent marijuana use in the United States, 1976-2007. *Addiction.* 2011;106(10):1790-1800.
 47. Monte AA, Zane RD, Heard KJ. The implications of marijuana legalization in Colorado. *JAMA.* 2015;313(3):241-242.
 48. Ghosh TS, Van Dyke M, Maffey A, Whitley E, Erpelding D, Wolk L. Medical marijuana's public health lessons—implications for retail marijuana in Colorado. *N Engl J Med.* 2015;372(11):991-993.
 49. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Burkhardt G, et al; EU-Dap Study Group. The effectiveness of a school-based substance abuse prevention program: 18-month follow-up of the EU-Dap cluster randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2010;108(1-2):56-64.

8.2 ANEXO II. INTRODUCCIÓN AL NESARC

Introduction to the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

BRIDGET F. GRANT, PH.D., PH.D., AND DEBORAH A. DAWSON, PH.D.

In 2001/2002, the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) conducted the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), the largest and most ambitious comorbidity study ever conducted. In addition to an extensive battery of questions addressing present and past alcohol consumption, alcohol use disorders (AUDs), and utilization of alcohol treatment services, NESARC included similar sets of questions related to tobacco and illicit drug use (including nicotine dependence and drug use disorders). Furthermore, NESARC contained questions that operationalized the criteria set forth in the American Psychiatric Association's *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) for the following psychiatric disorders:

- Five mood disorders (major depressive disorder, bipolar I and bipolar II disorders, dysthymia, and hypomania)
- Four anxiety disorders (panic with and without agoraphobia, social phobia, specific phobia, and generalized anxiety)

- Seven personality disorders (avoidant, dependent, obsessive-compulsive, paranoid, schizoid, histrionic, and antisocial disorders).

The unprecedented sample size of NESARC ($n = 43,093$) made it possible to achieve stable estimates of even rare conditions. Moreover, its oversampling of Blacks and Hispanics as well as the inclusion of Hawaii and Alaska in its sampling frame yielded enough minority respondents to make NESARC an ideal vehicle for addressing the critical issue of race and/or ethnic disparities in comorbidity and access to health care services.

NESARC's diagnostic classifications were based on the Alcohol Use Disorder and Associated Disability Interview Schedule-DSM-IV Version (AUDADIS-IV), a state-of-the-art, semistructured diagnostic interview schedule designed for use by lay interviewers. The reliability and validity of this instrument have been documented in a wide range of international settings, using both general population and clinical samples (for an extensive list of publications on reliability and validity, see the data notes section of the NESARC Web site).

GENERAL CHARACTERISTICS AND PURPOSE OF NESARC

The NESARC longitudinal survey consists of a first wave (Wave 1), which was conducted from 2001 to 2002, and a second wave (Wave 2), which was conducted from 2004 to 2005. The NESARC sample represents the civilian, noninstitutionalized adult population of the United States, including residents of the District of Columbia, Alaska, and Hawaii. It includes people living in households, military personnel living off base, and people residing in the following group quarters: boarding or rooming houses, nontransient hotels and motels, shelters, facilities for housing workers, college quarters, and group homes. All potential NESARC respondents were informed in writing about the nature of the survey, the

BRIDGET F. GRANT, PH.D., Ph.D., is chief of, and DEBORAH A. DAWSON, PH.D., is senior clinician in the Laboratory of Epidemiology and Biometry, Division of Intramural Clinical and Biological Research, at the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda, Maryland.

statistical uses of the survey data, the voluntary aspect of their participation, and the Federal laws that rigorously provide for the confidentiality of identifiable survey information. Respondents who consented to participate after receiving this information were interviewed. The research protocol, including informed-consent procedures, received full ethical

review and approval from the U.S. Census Bureau and the U.S. Office of Management and Budget.

Data were collected in face-to-face, computer-assisted personal interviews conducted in respondents' homes. The NESARC response rate was 81 percent.

The major purposes of the Wave 1 and Wave 2 NESARC are to:

- Determine the prevalence, incidence, stability, and recurrence of AUDs and their associated disabilities in the general U.S. population.
- Estimate the magnitude of health disparities in AUDs and their associated disabilities among population subgroups defined by gender,

TOPICS COVERED IN NESARC

NESARC studies the occurrence of more than one psychological disorder or substance use disorder in the same person, using definitions from the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* for these disorders. The survey collects demographic information on the people interviewed as well as the following types of information about them:

Alcohol Use

- Initiation of use
- Consumption patterns (frequency of drinking and of intoxication, amounts consumed) over the last 12 months and throughout the lifetime
- Circumstances surrounding drinking
- Beverage-specific consumption
- Alcohol experiences (effects and consequences of drinking, development of tolerance, attempts to stop drinking)
- Experiences with treatment for alcohol abuse and dependence
- Family history of alcoholism

Tobacco Use

- Initiation of use
- Consumption patterns (amount, frequency, duration)
- Consequences of tobacco use
- Attempts to stop using tobacco

Use of Other Medications and Drugs

- Sedatives, tranquilizers, painkillers, stimulants
- Marijuana
- Cocaine, hallucinogens, inhalants, heroin

- Other medications and drugs (psychoactive drugs, steroids)
- Initiation of use
- Usage patterns (during the last 12 months and across the lifetime)
- Consequences of use
 - Physical and mental effects
 - Signs of dependency
 - Attempts to stop or cut down on use
- Use of treatment
- Family history of substance use and abuse

Psychological Disorders

- Major depression
- Low mood (dysthymia)
- Mania and hypomania (a mild degree of mania)
- Panic disorders (with or without agoraphobia)
- Social phobia
- Specific phobias
- Generalized anxiety disorder
- Personality disorders (such as antisocial personality disorder)

Family History

- Of drug use
- Of major depression
- Of personality disorders

Gambling

Medical Conditions/Victimization

race/ethnicity, disability, sexual orientation, age, and socioeconomic status.

- Estimate the size, characteristics, and changing nature of populations of special concern, including alcohol abusers and other people in the general population who are impaired or affected by the use of alcohol (e.g., those engaging in binge drinking or impaired driving).
- Estimate changes in AUDs and their associated disabilities over time, and identify factors associated with the natural history of AUDs.
- Determine the number of people receiving alcohol treatment through various treatment programs and services, including those not otherwise represented in surveys of treatment facilities; measure the unmet need for alcohol treatment services; and identify barriers to seeking treatment.
- Determine the associations between AUDs and their major physical and mental disabilities, differentiating drug-induced disorders from those reflecting true, independent mental conditions.
- Determine the boundaries between safe and hazardous drinking levels and patterns for various types of AUDs and their associated medical, social, and psychological sequelae.

NESARC DESIGN

The Census Supplementary Survey (C2SS) formed the sampling frame for the household portion of the NESARC sample. Of the approximately 2,000 C2SS primary sampling units (PSUs), which represented all 3,142 counties and county equivalents in the United States, 655 PSUs were selected with certainty because of their size (a population of 250,000 or more in 1996). These were designated as self-representing (SR) PSUs. The remaining PSUs were stratified within each State by sociodemographic characteristics. Two PSUs

ACCESSING THE NESARC DATA

To access the NESARC data, go to: <http://niaaa.census.gov/data.html>.

From this site you can choose to:

- Read instructions for unzipping data files and running SAS programs.
- Download data (for Unix or PC Win/Zip).
- Download a SAS program file for converting the ASCII file into a SAS data set.

were selected from each stratum with probability proportional to size, yielding 254 additional PSUs that were designated as non-self-representing (NSR). To prevent possible respondent disclosure, the resulting 401 SR and 254 NSR PSUs were subsequently collapsed into 305 SR and 130 NSR PSUs. Within sample PSUs, households were systematically selected, and one adult respondent age 18 or older was selected at random from each sample household.

The Census 2000 Group Quarters Inventory formed the sampling frame for the group quarters portion of the NESARC sample. Individuals were randomly selected from a systematic sample of group quarters in these PSUs.

NESARC oversampled Blacks and Hispanics at the design phase of the survey, increasing the representation of Black households from 12.3 percent to 19.1 percent and the representation of Hispanic households from 12.5 percent to 19.3 percent. In addition, NESARC oversampled young adults ages 18–24 at the household level at a rate of 2.25 to 1. Again, one sample adult was randomly selected for interview in each household.

The NESARC sample was weighted to adjust for nonresponse at the household and person levels, the selection of one person per household, and oversampling of young adults, Hispanics, and Blacks. Once weighted, the data were adjusted to be representative of the U.S. population for various sociodemographic variables, including region, age,

sex, race, and ethnicity, based on the 2000 Decennial Census.

AVAILABILITY OF WAVE 1 AND WAVE 2 NESARC DATA

Data from Wave 1 of NESARC are available for downloading on the NESARC Web site at <http://niaaa.census.gov>. The Web site also has an online copy of the Wave 1 instrument, including flashcards containing response categories that were shown to the respondents, a full data tape codebook, a program to read the data into a SAS file, details of survey methodology, and a list of publications based on Wave 1 NESARC. Each respondent on the data file has been assigned a unique identifier. After Wave 2 NESARC data have been collected, cleaned, and placed on the Web site for public use, this identifier will be used to link the data from Waves 1 and 2.

Wave 2 NESARC differs from Wave 1 in several important ways:

- Whereas Wave 1 focused on the respondents' entire lifetime up to the point of the interview (distinguishing the past year and the period prior to the past year), Wave 2 focuses only on the period since the Wave 1 interview (again distinguishing the past year from the period since the last interview but prior to the past year).
- Wave 2 adds questions for classifying several additional mental disorders,

- including post-traumatic stress disorder; attention deficit-hyperactivity disorder; and narcissistic, borderline, and schizotypal personality disorders.
- Wave 2 includes questions designed to measure sexual orientation, adverse childhood events (e.g., sexual abuse), childhood and partner abuse (physical, sexual, and psychological), social integration, and acculturation.
 - Wave 2 adds numerous questions addressing perceived experiences of discrimination on the basis of gender, race/ethnicity, disability, sexual orientation, and weight.

SUMMARY OF FINDINGS

This issue of *Alcohol Research & Health* contains six articles based on data obtained in the Wave 1 NESARC. These articles illustrate just a few of the many diverse applications of the NESARC data, covering topics such as trends in the prevalence of AUDs over time; comorbidity of AUDs with other drug use disorders, mood and anxiety disorders, and personality disorders; prevalence and correlates of recovery from alcohol dependence; and prevalence and trend estimates for driving after drinking. Brief summaries of those articles follow.

The 12-Month Prevalence and Trends in DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002

This article describes the first trend analysis of DSM-IV AUDs ever conducted in the United States over the past decade. Its purpose was to present nationally representative data on the prevalence of 12-month DSM-IV alcohol abuse and dependence in 2001-2002 and to examine changes in alcohol abuse and dependence between 1991-1992 and 2001-2002. This analysis found that in 2001-2002, AUDs afflicted 17.6 million adult Americans. Abuse and dependence were more common among men and younger respondents than among women and older respon-

dents. The prevalence of abuse was greater among Whites than among Blacks, Asians, and Hispanics. The prevalence of dependence was higher among Whites, Native Americans, and Hispanics than among Asians. Between 1991-1992 and 2001-2002, the prevalence of abuse increased while the prevalence of dependence declined. Increases in the rates of alcohol abuse were observed among men, women, and young Blacks and Hispanics, whereas the rates of dependence rose among men, particularly Asian men, and young Black women. This study underscores the need to continue monitoring prevalence and trends of AUDs and to design culturally sensitive prevention and intervention programs.

Comorbidity Between DSM-IV Alcohol and Specific Drug Use Disorders in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

This study provides detailed data on the homotypic¹ comorbidity of AUDs and 25 different drug use disorders and confirms the high levels of association seen in previous studies based on lifetime measures. Prevalences were 7.35 percent for AUDs only, 0.90 percent for drug use disorder only, and 1.10 percent for comorbid alcohol and drug use disorders. Sociodemographic and psychopathologic correlates of individuals in these three groups were quite different, with the drug use disorder and comorbid groups more likely to be young, male, never married, and of lower socioeconomic status than the AUD-only group. Associations between current AUDs and 25 specific drug use disorders were generally positive and statistically significant. The 12-month prevalence of treatment-seeking was 6.06 percent for those with an AUD only, 15.6 percent for those with a drug use disorder only, and 21.8 percent for those with comorbid alcohol and drug use disorders. The findings of this study demonstrate the need for continuing efforts to integrate alcohol and drug treatment services.

Prevalence and Co-Occurrence of Substance Use Disorders and Independent Mood and Anxiety Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

This study was the first to distinguish independent from drug-induced DSM-IV mood and anxiety disorders and to examine their current co-occurrence with DSM-IV alcohol and drug use disorders in the United States. Drug use disorders and major mood and anxiety disorders that develop independently of acute intoxication and withdrawal are among the most prevalent psychiatric disorders in the United States. Associations between most drug use disorders and independent mood and anxiety disorders were overwhelmingly positive and significant, strongly suggesting that treatment for a comorbid mood or anxiety disorder should not be withheld from people with drug use disorders. The results also underscore the importance of ongoing development of improved treatment for people who meet criteria for two or more disorders.

Co-Occurrence of 12-Month Alcohol and Drug Use Disorders and Personality Disorders in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

This is the first study of the co-occurrence of DSM-IV alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States. It found that 28.6 percent of people with a current AUD had at least one personality disorder, as did 47.7 percent of those with a current drug use disorder. Further, 16.4 percent of people with at least one personality disorder had a current AUD, and 6.5 percent had a current drug use disorder. Overall, alcohol and drug use disorders were most strongly related to antisocial, histrionic, and dependent personality

¹ Homotypic comorbidity refers to the co-occurrence of disorders within a certain diagnostic grouping (for example, dependence on sedatives in addition to an AUD). Heterotypic comorbidity refers to the co-occurrence of two disorders from different diagnostic groups (such as an AUD and major depression).

GLOSSARY

Non-self-representing: A term applied to *primary sampling units* that are randomly selected or selected with some known probability other than certainty for inclusion into a sample.

Oversampling: A sampling technique used to augment numbers of participants from certain subgroups of interest, for whom *simple random sampling* would not result in a large enough number of cases to yield reliable estimates.

Primary sampling units: Comprehensive, mutually exclusive categories (often geographic areas, such as metropolitan statistical areas or counties) containing all persons or units

of interest, usually identified in the first stage of a multistage sampling design.

Self-representing: A term applied to *primary sampling units* that are selected with certainty into the sample, usually because of their size.

Simple random sampling: A method of selecting samples in which each person, unit, or element of the sample has an equal probability of being selected.

Stratification: The classification of all persons, units, or elements of interest into comprehensive, mutually exclusive categories (strata).

disorders. Associations between obsessive-compulsive, histrionic, schizoid, and antisocial personality disorders and specific alcohol and drug use disorders were significantly stronger among women than among men, whereas the association between dependent personality disorder and drug dependence was significantly greater among men than among women.

The finding that the co-occurrence of personality disorders with alcohol and drug use disorders is pervasive in the U.S. population highlights the need for further research on the underlying structure of these disorders and the treatment implications for patients with comorbidity of these disorders.

Recovery From DSM-IV Alcohol Dependence: United States, 2001–2002

This was the first study of the prevalence and correlates of recovery from DSM-IV alcohol dependence in the U.S. general population that distinguished asymptomatic risk drinkers from low-risk drinkers and recent from stable recovery. This study examined people who met the criteria for DSM-IV alcohol dependence prior to the year immediately preceding the NESARC interview. Only 25.5 percent of these people had ever received treatment. The analysis found that:

- 25.0 percent of these people were still classified as dependent in the year before the NESARC interview.

- 27.3 percent were classified as being in partial remission.
- 11.8 percent were asymptomatic risk drinkers who demonstrated a pattern of drinking that put them at risk of relapse.
- 17.7 percent were low-risk drinkers.
- 18.2 percent were abstainers.

Factors associated with recovery included age, gender, marital status, education, interval since onset, severity, age at onset of dependence, tobacco and other drug use, and personality disorder. The analysis revealed that there are substantial levels of recovery from alcohol dependence. Information on factors associated with recovery should be used to improve the prospects for treatment.

Twelve-Month Prevalence and Changes in Driving After Drinking: United States, 1991–1992 and 2001–2002

Drinking and driving has been identified as one of the most important contributors to motor vehicle fatalities, yet little is known about how driving-after-drinking rates have changed over the years. This article addresses this gap in public health knowledge by examining changes in the prevalence of driving after drinking in the United States between 1991–1992 and 2001–2002. Overall, the prevalence of driving after drinking was 2.9 percent in 2001–

2002, corresponding to approximately 6 million U.S. adults. This rate was about three-quarters of the rate observed in 1991–1992 (3.7 percent), reflecting a 22-percent reduction. Generally, the male–female differentials in the rate of driving after drinking decreased over the past decade. However, the gender ratios increased substantially for underaged youth, reflecting the sharp decrease in prevalence of driving after drinking among 18- to 20-year-old women. Constant and emerging subgroups at high risk for drinking and driving included Whites, Native Americans, men, underaged youth, and young adults ages 21 to 25. The results of this study highlight the need to strengthen existing prevention and intervention efforts and to develop new programs for the prevention of drinking and driving.

SUMMARY

The articles included in this issue of *Alcohol Research & Health* represent only a small sample of the research that has been conducted using the 2001–2002 NESARC, but they demonstrate the range and dimensions of its data and some of the important issues to which these data may be applied. With the completion of Wave 2, NESARC will represent an unprecedented source of information on the natural history and comorbidity of AUDs and associated disabilities which will continue to set the standard for survey methodology, statistical analysis, and psychiatric epidemiology.

8.3 ANEXO III

D. José María Montiel Company, Profesor Contratado Doctor Interino del departamento de Estomatología, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 3 de mayo de 2018, una vez estudiado el proyecto de tesis doctoral titulado:

“Estudio epidemiológico de probabilidades y predictores entre distintos estadios de uso de sustancias y desarrollo de comorbilidad psiquiátrica a nivel poblacional en EEUU”, número de procedimiento H1524043974166,

cuyo responsable es Ludwing Florez Salamanca, dirigido por M. Carmen Saiz Sánchez,

ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a once de mayo de dos mil dieciocho.



8.4 ANEXO IV

REGLAMENTO SOBRE DEPÓSITO, EVALUACIÓN Y DEFENSA DE LA TESIS DOCTORAL

PREÁMBULO

El Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado establece un nuevo marco normativo que desarrolla las previsiones relativas al tercer ciclo de estudios universitarios contenidos en la Ley Orgánica 6/2001, de 21 de diciembre, de Universidades, en la redacción dada por la Ley Orgánica 4/2007, de 12 de abril.

Este desarrollo reglamentario debe ser completado con el que realicen las propias universidades, en ejercicio de su autonomía, a efectos de regular ciertos aspectos de los estudios de doctorado que la normativa estatal deja en manos de las Universidades.

De acuerdo con lo expuesto, el objeto de este reglamento no es otro que desarrollar en el ámbito propio de la Universitat de València, y en ejercicio de su autonomía, la regulación del proceso de elaboración y lectura de la tesis doctoral con la que finalizan los estudios de tercer ciclo. En su diseño se ha querido equilibrar, por una parte, las garantías formales necesarias de un procedimiento que debe procurar la máxima calidad de las tesis doctorales, con la simplificación de determinados aspectos relativos a los trámites de depósito y lectura, tal y como aconsejaba tanto la experiencia acumulada como la comparación de las regulaciones de otras Universidades.

En este sentido, y cumpliendo con lo que dispone tanto el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado, así como del artículo 136 de los Estatutos de la Universitat de València, y en ejercicio de las competencias de desarrollo de la normativa básica en materia de estudios de doctorado, se aprueba el siguiente reglamento sobre depósito, evaluación y defensa de la tesis doctoral.

Artículo 1 *Depósito de la Tesis Doctoral*

1. Finalizada la elaboración de la tesis doctoral, y después del informe favorable de los directores o directoras y del tutor o tutora de tesis (si hubiera), el doctorando o doctoranda deberá solicitar a la Comisión Académica del programa de doctorado la autorización para depositarla en un plazo no superior a 3 cursos académicos, a contar desde la admisión al programa de doctorado, si la tesis es a tiempo completo, o de cinco años, si la tesis es a tiempo parcial.

2. Si transcurridos los años correspondientes, el doctorando o doctoranda no ha presentado la solicitud de depósito de tesis, la persona interesada puede solicitar a la Comisión Académica de Doctorado la prórroga de un año en el caso de dedicación completa, que se puede ampliar por un año más en casos excepcionales, o de dos años en casos de dedicación a tiempo parcial, prorrogable excepcionalmente por un año más.

A efectos de este cómputo no se computarán las bajas por enfermedad, embarazo o cualquier otra causa prevista por la normativa vigente.

3. El doctorando o doctoranda puede solicitar la baja temporal en el programa por un período máximo de un año, prorrogable por un año más. Esta solicitud deberá dirigirse a la comisión académica responsable del programa de doctorado.

4. La tesis doctoral deberá ajustarse a la siguiente estructura:

- Introducción General
- Metodología
- Resultados y desarrollo argumental
- Conclusiones finales
- Bibliografía

Asimismo, deberá cumplir con el resto de requisitos formales que puedan establecerse por la Universitat de València.

5. En la portada o en la primera hoja deberá constar, cómo mínimo, la siguiente información:

- Escudo de la Universitat de València
- Denominación de los estudios de doctorado
- Título de la tesis
- Nombre y apellidos del doctorando o doctoranda
- Nombre y apellido de los directores o directoras de tesis y del tutor o tutora, si hubiera

6. La solicitud de depósito deberá ir acompañada de la siguiente documentación:

- a) Original o copia compulsada del informe favorable de los directores o directoras de la tesis doctoral, ratificada por el tutor o tutora, si hubiera
- b) Un ejemplar definitivo de la tesis, firmado por el doctorando o doctoranda

c) Una relación de 6 expertos, a propuesta del director/a de la tesis, que puedan formar parte del tribunal encargado de juzgarla, en la que se deberá concretar la experiencia investigadora de los miembros propuestos de la manera que establezcan las subcomisiones de doctorado de las diferentes áreas. Esta propuesta deberá cumplir los requisitos que establece la legislación vigente sobre la igualdad de género.

d) Un ejemplar digital de la tesis doctoral y del currículum del doctorando o doctoranda en formato pdf o similar.

e) Los documentos complementarios que establece esta normativa para tesis presentadas como compendio de publicaciones, tesis redactadas en lenguas diferentes a las oficiales de la Universitat de València, mención internacional de doctor y cotutela de tesis doctoral.

7. En el caso de que la comisión académica del programa de doctorado correspondiente observara que la solicitud no reúne los requisitos o faltara documentación, requerirá al doctorando o doctoranda para que en el plazo de diez días subsane la solicitud y aporte los documentos que procedan, indicando que si no lo hiciera, se entenderá por desistido en su petición, de acuerdo con resolución dictada al efecto

8. La Comisión Académica del Programa de doctorado recabará el documento de evaluación de actividades personalizadas del doctorando o doctoranda, los informes de los expertos propuestos y resolverá la solicitud en el plazo máximo de un mes, a contar desde el día siguiente desde la presentación de la misma en el registro general de la Universitat de València. El acuerdo de la comisión se deberá de notificar al doctorando o doctoranda y a la secretaria del órgano responsable del Programa de Doctorado.

9. En caso de resolución favorable, el secretario/a del órgano responsable del programa de doctorado debe de remitir toda la documentación a la subcomisión de doctorado del área correspondiente a la tesis

10. En el plazo máximo de 5 días, a contar desde la comunicación de la autorización para depositar la tesis doctoral, el doctorando o doctoranda deberá comunicar a la secretaria del centro correspondiente el depósito de la tesis para la publicación en el tablón de anuncios del centro y en la web de la Universitat

11. El ejemplar autorizado de la tesis debe quedar depositado en la secretaria responsable de la gestión del expediente del doctorando o doctoranda, por un período de 6 días a contar desde el día siguiente a la publicación del depósito en la web. Durante el período de depósito, cualquier doctor puede examinar la tesis y formular por escrito las consideraciones que considere oportunas sobre su contenido a la subcomisión de doctorado del área correspondiente a la tesis.

Artículo 2. Autorización de la defensa de la tesis doctoral

1. La subcomisión de doctorado del área correspondiente a la tesis, en el plazo máximo de 15 días, contados a partir de la fecha en que finaliza el plazo del depósito, y a la vista de la documentación recibida, deberá decidir si autoriza o no la defensa de la tesis. Cuando lo considere conveniente, la subcomisión puede solicitar informe a los especialistas externos a la Universitat de València que considere oportunos. En este caso, el plazo máximo para resolver será de un mes.

2. En el supuesto de que no se haya autorizado la defensa de la tesis, la subcomisión de doctorado del área correspondiente debe comunicar la no aprobación al doctorando o doctoranda, a los directores o directoras y al tutor o tutora de la tesis, si hubiera, y a la Comisión Académica del programa de doctorado. En la comunicación se deberán indicar las razones de la decisión. En este caso, si el doctorando o doctoranda quisiera volver a realizar el depósito de la tesis doctoral en la Universitat de València, deberá solicitar previamente la autorización a la comisión académica del programa de doctorado, de acuerdo con lo que establece este reglamento.

3. Si la subcomisión de doctorado del área correspondiente autoriza la defensa de la tesis doctoral, deberá proponer, en el mismo acto, el tribunal: presidente o presidenta, secretario o secretaria y vocal, así como sus suplentes y su orden de suplencia. La subcomisión de doctorado deberá notificar esta propuesta al doctorando o doctoranda, a los directores o directoras de la tesis, al tutor o tutora de la tesis, si hubiera, al órgano responsable del programa de doctorado y al presidente o presidenta de la comisión académica del programa de doctorado.

4. La subcomisión de doctorado del área correspondiente, cuando lo considere conveniente, puede proponer como miembros del tribunal expertos no incluidos en la propuesta de la comisión de coordinación del programa de doctorado.

El presidente o presidenta de la subcomisión de doctorado debe comunicar su designación a todos los miembros del tribunal, titulares y suplentes. El secretario del órgano responsable del programa de doctorado deberá hacer llegar a los miembros titulares un ejemplar de la tesis doctoral que debe ser evaluada, un currículum del doctorando o doctoranda y la copia del documento de actividades de la persona interesada.

Los miembros del tribunal comunicarán su aceptación al Rector o Rectora. Si en el plazo de tres días no se produce la renuncia, se entenderá aceptado el nombramiento por parte de los miembros del tribunal. En el caso de que renuncien, deberán de comunicar esta circunstancia al presidente o presidenta de la subcomisión de doctorado para que esta proponga un suplente

Artículo 3. Composición del Tribunal

1. El tribunal debe estar formado por tres titulares (presidente o presidenta, secretario o secretaria y vocal) y tres suplentes, todos ellos deberán tener el grado de doctor y una experiencia investigadora acreditada. Si se trata de personal permanente adscrito a universidades españolas, deberá acreditar un mínimo de un sexenio.
2. El tribunal debe estar formado por una mayoría de miembros externos a la Universitat de València. El tribunal debe estar compuesto por miembros de diferentes instituciones.
3. En ningún caso pueden formar parte del tribunal los directores o directoras de la tesis ni el tutor o tutora de la misma, salvo que se trate de una tesis presentada en el marco de acuerdos bilaterales de cotutela con universidades extranjeras y el convenio así lo prevea.
4. En el caso de que la tesis doctoral esté redactada en una lengua diferente a las lenguas oficiales de la Universitat de València, se deberá tener en cuenta que los miembros del tribunal conozcan el idioma o idiomas en el que esté redactada la tesis o en el que esté prevista su defensa.
5. En el supuesto de que el doctorando o doctoranda solicite la mención internacional al título de doctor, al menos uno de los miembros del tribunal deberá pertenecer a una institución de educación superior o centro de investigación no español, y deberá ser diferente del responsable de la estancia de la persona interesada

Artículo 4. *Convocatoria del acto de la defensa de la tesis doctoral*

1. El acto de defensa de la tesis, debe ser convocado por el presidente o la presidenta. El secretario o secretaria del tribunal debe comunicar la convocatoria con una antelación mínima de 7 días naturales a la realización del acto, tanto a los miembros del tribunal como al centro donde esté adscrito el ORP, para que, con un mínimo de 7 días naturales, se anuncie la defensa de la tesis a través del tablón de anuncios electrónico oficial de la Universitat de València.
2. El acto de defensa de la tesis doctoral se debe realizar en un plazo máximo de tres meses a contar desde el día siguiente de la notificación al presidente o presidenta del tribunal de su designación, excepto en circunstancias excepcionales debidamente apreciadas por la subcomisión de doctorado

Artículo 5. *Defensa, Evaluación y calificación de la tesis doctoral*

1. La defensa de la tesis doctoral, que se debe realizar en un acto público, debe iniciarse con la exposición y defensa ante los miembros del tribunal, a cargo del doctorando o doctoranda, del trabajo de investigación elaborado. A continuación se producirá un debate con éstos, que podrán formular preguntas y solicitar las aclaraciones que consideren oportunas.
2. Los doctores y doctoras presentes en el acto público pueden formular preguntas en el momento y en la forma que señale el presidente o presidenta del tribunal.
3. Acabada la defensa y la discusión de la tesis, el tribunal ha de emitir un informe con la calificación global de la tesis de acuerdo con la siguiente escala: No apto, aprobado, Notable o Excelente
4. Si la calificación global es Excelente, el tribunal puede otorgar la mención de Cum Laude si hay unanimidad en este sentido. A tal efecto los miembros del tribunal deben depositar su voto en un sobre cerrado. A tal efecto los miembros del tribunal deberá depositar su voto en un sobre cerrado. El/la presidente/a del tribunal procederá a abrir los sobre en una reunión de los tres miembros del tribunal en sesión diferente al acto de defensa de la Tesis Doctoral. En caso de unanimidad el secretario o secretaria del tribunal deberá cumplimentar la correspondiente acta
5. El secretario o secretaria deberá rellenar el acta de calificación, que debe ser firmada por todos los miembros del tribunal, y remitirla a la secretaría del centro correspondiente, junto con la ficha TESEO, o ficha que reglamentariamente la sustituya, debidamente firmada, la justificación del depósito de la tesis en el repositorio institucional de la UV, los votos secretos de la propuesta de la mención "cum laude" i los informes confidenciales motivados de premio extraordinario. La secretaría del centro correspondiente deberá tramitar toda la documentación a la Unidad de Gestión de Tercer Ciclo.
6. Una vez aprobada la Universitat de València debe archivar la tesis doctoral en formato electrónico en el repositorio de contenidos digitales abiertos. En circunstancias excepcionales determinadas por la comisión académica del programa, y con el visto bueno de la subcomisión de doctorado, se puede eximir de la obligación de publicar la tesis en el repositorio de contenidos digitales. En este caso, se debe de marcar que la tesis doctoral no tiene acceso público.

Artículo 6. *Incidencias*

1. Para que el tribunal pueda actuar válidamente, es necesaria la presencia de sus tres miembros.
Si debidamente convocado el acto de defensa de la tesis no se puede realizar por concurrencia de una causa justificada a juicio del presidente o presidenta del tribunal, éste puede hacer una nueva convocatoria del acto de defensa, que deberá realizarse en los siguientes 15 días. En este caso, la convocatoria se debe comunicar a las mismas personas que se había comunicado la primera, con una antelación mínima de 48 horas.
2. En todos los casos se deben de respetar las limitaciones y las condiciones relativas a la composición de tribunales que establece esta normativa.

Si finalmente el acto no puede realizarse en el plazo establecido por causa no imputable al doctorando o doctoranda, la subcomisión de doctorado del área correspondiente deberá nombrar un nuevo tribunal de evaluación de la tesis doctoral, conforme con el procedimiento que establece la presente normativa.

Artículo 7. *Tesis doctoral presentada en una lengua diferente a las oficiales de la Universitat de València*

1. La subcomisión de doctorado puede autorizar la lectura de una tesis doctoral que esté redactada en cualquier lengua de uso científico, técnico o artístico diferente de las oficiales en la Universitat de València.

2. En todo caso, además de la documentación señalada en esta normativa, el doctorando o doctoranda deberá incluir en la tesis doctoral un resumen amplio redactado en una de las lenguas oficiales de la Universitat de València, en el que en todo caso deben constar los objetivos, la metodología y las conclusiones de la tesis, con una extensión máxima de 8.000 palabras

Artículo 8. *Tesis doctoral presentada como compendio de publicaciones*

1. Se puede presentar en la Universitat de València una tesis doctoral como compendio de publicaciones, siempre que se tengan en cuenta los requisitos siguientes:

a) El doctorando o doctoranda debe presentar un mínimo de 3 artículos y debe ser el primer autor de todos los trabajos que presente. En caso contrario, deberá justificar su lugar de autoría.

b) La tesis debe incluir una amplia introducción general, que presente los trabajos compendiados, justifique la temática y explique la aportación original del autor.

c) La tesis debe incluir un resumen global de los resultados obtenidos, de la discusión de estos resultados y de las conclusiones finales.

d) Entre la introducción y los resúmenes mencionados, o bien como anexo, se debe incluir una copia completa de los trabajos publicados o admitidos para su publicación, haciendo constar claramente el nombre y la relación de todos los coautores de los trabajos y la referencia completa de la revista en la que los trabajos han sido publicados o admitidos para su publicación. En este último caso, será necesario adjuntar un justificante de la admisión y la referencia completa de la revista a la que se han remitido para su publicación.

e) En caso de que alguno de los trabajos presentados se hubiera publicado en una lengua diferente a las oficiales de la Universitat de València, se deberá tener en cuenta lo especificado en lo dispuesto en el artículo 7.2

f) Los requisitos adicionales que pueda establecer al efecto la subcomisión de doctorado de cada una de las áreas

2. Para presentar la solicitud de depósito además de los documentos que se especifican en el apartado anterior, se deberá presentar también los siguientes documentos:

a) Escrito del director o directora de la tesis sobre el factor de impacto, o categorización de la revista, de las publicaciones que se recogen en la tesis doctoral.

b) En caso de que se presenten uno o más de un trabajo hecho en coautoría, se deberá aportar un informe de los directores o directoras de la tesis en que se especifique exhaustivamente la participación del doctorando o doctoranda en cada artículo, si alguno de los coautores de alguno de los trabajos presentados en la tesis ha utilizado, implícita o explícitamente, estos trabajos para la realización de otra tesis doctoral, y, si procede, las circunstancias justificativas de que el doctorando no sea el primer autor de alguno de los trabajos.

Artículo 9. *Mención internacional del título de doctor.*

1.- Se puede incluir en el anverso del título de doctor o doctora la mención "doctor internacional", siempre que concurren las circunstancias siguientes:

a) Que, durante el periodo de formación necesario para la obtención del título de doctor, el doctorando haya realizado una estancia mínima de tres meses fuera de España en una institución de enseñanza superior o centro de investigación de prestigio, cursando estudios o realizando trabajos de investigación. La estancia y las actividades deben ser avaladas por el director/a y autorizadas por la Comisión Académica, y se incorporarán al documento de actividades del doctorando.

b) Que parte de la tesis doctoral, al menos el resumen y las conclusiones, se haya redactado y sea defendida en una de las lenguas habituales para la comunicación científica en su campo de conocimiento, distinta a cualquiera de las lenguas oficiales en España. Esta norma no será de aplicación cuando las estancias, informes y expertos procedan de un país de habla hispana.

c) Que la tesis haya sido informada por un mínimo de dos expertos doctores pertenecientes a alguna institución de educación superior o instituto de investigación no española.

d) Que haya formado parte del tribunal evaluador de la tesis un experto o experta que pertenezca a alguna institución de educación superior o centro de investigación no español, con el título de doctor y con experiencia investigadora acreditada, siempre que no sea el responsable de la estancia mencionada en el apartado a)

2.- La defensa de la tesis se debe realizar en la Universidad en la que el doctorando o la doctoranda este adscrito/a.

El doctorando o la doctoranda que quiera pedir la concesión de la mención de "doctor internacional", debe hacer constancia de esta circunstancia a la hora de pedir autorización del depósito de su tesis doctoral.

Artículo 10. *Procedimiento de autorización, lectura y publicación de una tesis doctoral de la Universitat de València que este sometida a procesos de protección y transferencia de la tecnología y/o del conocimiento.*

1. Finalizada la elaboración la tesis doctoral, el doctorando o doctoranda que desee que la autorización, defensa y la publicación de su tesis doctoral en el repositorio institucional se efectúe de conformidad con las especificaciones que establece este artículo, deberá solicitarlo a la subcomisión de doctorado del área correspondiente a la tesis.

2. La solicitud que ha de formalizar el doctorando o la doctoranda de acuerdo con los modelos normalizados que le serán facilitados por la Unidad de Gestión de Tercer Ciclo, se han de presentar en el Registro General de la Universitat de València y deberán de ir acompañados de los siguientes documentos

a. Original o copia compulsada del informe favorable de la solicitud de los directores o directoras de la tesis doctoral, ratificado por el tutor o tutora de la tesis, si hubiera.

b. Un ejemplar de la tesis firmado por el doctorando o doctoranda y por los directores o directoras de la tesis.

c. Un ejemplar de la tesis cifrada firmada por el doctorando o la doctoranda y por los directores o directoras de la tesis. El ejemplar de la tesis cifrada debe permitir hacerse una idea del trabajo de investigación realizado; por tanto, sólo se deberán de encriptar los elementos que sean indispensables para asegurarse la protección y/o transferencia de los resultados.

d. El original o una copia compulsada de los documentos que acrediten que la tesis doctoral esta sometida a procesos de protección o transferencia del conocimiento y tecnología.

3. La subcomisión de doctorado del área correspondiente a la tesis debe resolver esta solicitud en el plazo máximo de 15 días, contados a partir del día siguiente de la fecha de presentación de la citada solicitud al Registro General de la Universitat de València. La solicitud solamente será aceptada cuando quede acreditado que el secreto es absolutamente indispensable para el éxito del proceso de protección y/o transferencia. El secretario o secretaria de la Comisión del Doctorado debe notificar el acuerdo al doctorando o doctoranda, y en caso que sea favorable también se debe comunicar a los directores o directoras de la tesis, al tutor o tutora de la tesis, si hubiera y a la comisión de coordinación del programa de doctorado responsable de la tesis.

4. La subcomisión de doctorado del área correspondiente de de la tesis deberá resolver esta solicitud en un plazo máximo de 15 días desde la fecha de presentación de dicha solicitud al Registro General de la Universitat de València. Dicha solicitud será solamente aceptada cuando quede acreditado que el secreto es absolutamente indispensable para el éxito del proceso de protección y/o transferencia. El secretario o secretaria de la Subcomisión de doctorado notificará el acuerdo al doctorando o doctoran, y en caso que sea favorable, también se le comunicará a los directores o directoras de tesis, al tutor o tutora, si hubiera y a la Comisión Académica del Programa de Doctorado responsable de la tesis

5. Los miembros de la subcomisión de doctorado de las diferentes áreas tienen el deber de mantener una confidencialidad absoluta respecto del contenido de las tesis doctorales y deben firmar los compromisos de confidencialidad correspondientes, por el período de tiempo necesario para que dicha protección sea efectiva. Los compromisos de confidencialidad firmados serán custodiados por el secretario o secretaria de la Comisión de Doctorado y se podrá realizar una copia al doctorando o doctoranda, si lo solicita.

6. Si la solicitud se resuelve favorablemente por la subcomisión de doctorado del área correspondiente, la tesis de doctoral que se entrega a la comisión de coordinación del programa de doctorado para que autorice el depósito, como la tesis que será objeto de depósito, es el ejemplar de la tesis cifrada que haya sido autorizada por la subcomisión de doctorado del área correspondiente. En el caso que la comisión de coordinación del programa de doctorado lo solicite, la subcomisión de doctorado del área correspondiente podrá autorizar el acceso al ejemplar completo de la tesis doctoral a dos personas designadas por la comisión de coordinación del programa de doctorado, de entre sus miembros, para que la examinen y realicen una informe para la mencionada comisión. Las personas designadas deberán haber firmado previamente, el compromiso de confidencialidad correspondiente

7. Los miembros del tribunal que han de juzgar la tesis doctoral, a los cuales se debe advertir expresamente que la tesis esta sometida a procesos de protección y/o transferencia, deben tener acceso a la versión completa de la tesis doctoral y tienen la obligación de mantener secreto y confidencialidad absoluta sobre su contenido. Previamente al envío de la tesis doctoral, los miembros del tribunal deben entregar al secretario o secretaria de la Comisión de Doctorado el compromiso de confidencialidad correspondiente al período de tiempo necesario para que sea efectiva dicha protección, debidamente

firmado. En estos casos, la remisión de la documentación a los miembros del tribunal, debe realizarla la Comisión de Doctorado.

8. La publicación en el repositorio institucional de las tesis doctorales se hará, si procede, cuando haya finalizado el proceso de protección y/o transferencia del conocimiento, circunstancia que el doctorando o doctoranda debe comunicar debidamente a la Universitat de València.

Artículo 11.- Depósito de la tesis en régimen de cotutela.

1. La tesis presentada en régimen de cotutela se redactará en una de las lenguas aceptadas por una de las universidades a las cuales está vinculada, e irá acompañada de un resumen en la lengua propia de otra universidad. En cualquier caso, se ha de cumplir el artículo 7.2.

2. Si la tesis es defendida en una universidad diferente de la Universitat de València, el candidato a doctor debe de efectuar el depósito en las mismas condiciones que si se defendiera en la Universitat de València.

Artículo 12. Defensa de la tesis en régimen de cotutela.

1. El tribunal de la tesis debe constituirse de acuerdo con la normativa de la universidad donde se realice la defensa.

2. La defensa de la tesis en régimen de cotutela se realizará en una de las lenguas aceptadas por la universidad donde se realice la defensa pública y debe ir acompañada de un resumen de la exposición oral en una de las lenguas aceptadas en la otra universidad.

Artículo 13. Utilización y protección de los resultados de la tesis en régimen de cotutela.

La publicación, la explotación y la protección de los resultados de la tesis en régimen de cotutela, derivados de la investigación de carácter común a los departamentos donde se ha realizado la tesis, deben de estar garantizadas de conformidad con las disposiciones específicas de cada país.

Disposición transitoria.

Los procedimientos de depósito, evaluación y defensa de la tesis doctoral iniciados antes de la entrada en vigor de esta norma se tramitarán y resolverán de acuerdo con la normativa vigente en el momento de presentación de la solicitud del depósito provisional.

Disposición final.

Esta norma entra en vigor a partir del 11 de febrero de 2012.

9. PRINCIPIO DE IGUALDAD ENTRE HOMBRES Y MUJERES

El doctorando quiere dejar constancia de que el uso de un único género en la redacción de esta tesis doctoral, pretende facilitar su lectura y evitar duplicar artículos, sustantivos y adjetivos por el uso de los géneros femenino y masculino al mismo tiempo.

Por lo tanto, declara que en este documento:

- Se vela por la transmisión de una imagen igualitaria, plural y no estereotipada de mujeres y hombres y,
- Se promueve el conocimiento y la difusión del principio de igualdad.