



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio de prevalencia de las Psicosis no Afectivas y características asociadas en la Región de Murcia

D. Juan Antonio Albaladejo Martínez
2021

CO-DIRECTORES DE LA TESIS DOCTORAL

Dra. Carmen Navarro Sánchez

Dr. Fernando Navarro Mateu

AGRADECIMIENTOS

A Fernando Navarro Mateu, por su capacidad de motivación, esfuerzo, comprensión, paciencia, conocimiento y no dejar de creer que este proyecto se podría hacer realidad.

A Carmen Navarro Sánchez, por su sabiduría, apoyo y disponibilidad que ha tenido conmigo en este trabajo.

A todos los compañeros de trabajo y personas con problemas de salud mental que me he encontrado durante mi labor profesional en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y en el Hospital Psiquiátrico Román Alberca, que me han permitido compartir su tiempo, conocer sus experiencias vitales y me han ayudado a mi desarrollo profesional y sobre todo personal.

A toda mi familia, a mi padre, a mi hermano, a mis hijos, Lucía, Enrique, Sergio y sobre todo a Josefina por su compañía y apoyo en todo momento.

Y por último a mi madre, por ser mi ángel que está siempre presente.

Tabla de contenido

RESUMEN	11
ABSTRACT	12
ÍNDICE DE TABLAS	15
ÍNDICE DE FIGURAS	16
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	17
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. Las Psicosis	21
1.1.1. Revisión histórica.	22
1.1.2. Criterios diagnósticos de las psicosis no afectivas.	25
1.2. Epidemiología de las Psicosis no Afectivas (PNA)	29
1.2.1. Prevalencia de las PNA.	29
1.2.2. Principales variables sociodemográficas relacionadas	33
1.2.2.1. Psicosis no afectivas y sexo.	33
1.2.2.2. Psicosis no Afectivas y edad.	35
1.2.2.3. Psicosis no Afectivas y estado civil.....	35
1.2.2.4. Psicosis no Afectivas y nivel educativo.....	36
1.2.2.5. Psicosis no Afectivas y estado socioeconómico (nivel de ingresos).	37
1.2.2.6. Psicosis no Afectivas y empleo.	38
1.2.2.7. Psicosis no Afectivas y área geográfica.	40
1.3. Factores etiológicos de las Psicosis no Afectivas	41
1.3.1. Factores genéticos.	41
1.3.2. Factores ambientales.	43
1.4. Experiencias adversas en la infancia (EAI)	48
1.4.1. Definición.....	48
1.4.2. Prevalencia.	49
1.4.3. Impacto en salud física.....	50
1.4.4. Impacto en salud mental: las EAI y las PNA.....	53
1.5. Comorbilidad de las Psicosis no Afectivas	55
1.5.1. Comorbilidad psiquiátrica.	56
1.5.2. Comorbilidad física.....	69
1.6. Discapacidad	80
1.6.1 Definición de discapacidad.	80
1.6.2 Discapacidad en las PNA.....	81
1.6.3 Factores relacionados con la discapacidad.....	84
1.7. Justificación del estudio	89
2. OBJETIVOS	93
3. HIPÓTESIS	97
4. MATERIAL Y MÉTODOS	101
4.1. Prevalencia: El proyecto PEGASUS-Murcia.	101
4.1.1. Diseño del estudio.....	101
4.1.2. Descripción de la muestra en el Proyecto PEGASUS-Murcia.....	102
4.1.3. El Cuestionario WHO-CIDI.	104
4.1.4. Evaluación comunitaria de las experiencias psíquicas (CAPE-42).....	107

4.1.5.	Identificación de los participantes con un alto riesgo de Psicosis	107
4.1.6.	Confirmación del diagnóstico de PNA.....	108
4.2.	Factores asociados con las PNA: estudio caso-control.	109
4.3.	Factores asociados con las PNA.	109
4.3.1.	Variables sociodemográficas.....	109
4.3.2.	Enfermedades físicas crónicas.....	110
4.3.3.	Otros trastornos mentales.	111
4.3.4.	Experiencias adversas en la infancia (EAI).....	111
4.3.5.	Discapacidad.....	114
4.4.	Análisis estadístico.	116
4.5.	Aspectos éticos.....	118
4.6.	Conflictos de intereses.....	118
5.	RESULTADOS.	121
5.1.	Prevalencia	122
5.2.	Características sociodemográficas.....	124
5.3.	Enfermedades físicas crónicas.	124
5.4.	Comorbilidad psiquiátrica.....	124
5.5.	Experiencias adversas en la infancia.....	127
5.6.	Discapacidad.....	127
5.7.	Análisis multivariante.....	130
6.	DISCUSIÓN.....	137
6.1.	Prevalencia de PNA.....	137
6.2.	Variables sociodemográficas.	139
6.2.1.	PNA y sexo.....	139
6.2.2.	PNA y edad.....	141
6.2.3.	PNA y estado civil.....	141
6.2.4.	PNA y educación.....	143
6.2.5.	PNA y estado socioeconómico (nivel de ingresos).....	143
6.2.6.	PNA y empleo.....	144
6.2.7.	PNA y ámbito urbano.....	145
6.3.	Enfermedades médicas crónicas.....	146
6.4.	Comorbilidad psiquiátrica.....	147
6.5.	Experiencias adversas en la infancia (EAI).....	150
6.6.	Discapacidad.....	152
6.7.	Fortalezas y limitaciones del estudio.....	154
6.8.	Futuras líneas de investigación.....	157
7.	CONCLUSIONES.....	161
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	165
ANEXOS.....	195	
Anexo 1: Lista de comprobación STROBE	195	
Anexo 2: Evaluación comunitaria de las experiencias psíquicas (CAPE-42).	199	
Anexo 3: Escala de Saha et al para evaluar la calidad de estudios de prevalencia de PNA.	209	

RESUMEN

Introducción: Existe una variabilidad en la prevalencia de las psicosis no afectivas (PNA) y son escasos los estudios realizados en muestras representativas de la población general.

Objetivos: Estimar la prevalencia de las PNA, y de la esquizofrenia, en particular, en la población general de la Región de Murcia y analizar las características de las personas con psicosis.

Metodología: El presente trabajo forma parte del proyecto PEGASUS-Murcia (*“Psychiatric Enquiry to General Population in Southeast Spain-Murcia”*), un estudio transversal en una muestra representativa de la población adulta de la Región de Murcia. El instrumento diagnóstico utilizado fue la CIDI 3.0 (*Composite International Diagnostic Interview*). Aquellos participantes que puntuaron 3 o más en dos de las preguntas de la dimensión psicótica positiva de la CAPE-42 (*Community Assessment of Psychic Experiences*), fueron hospitalizados por motivos psiquiátricos y/o recibieron medicación psicotrópica durante el último año fueron considerados como “probable psicosis” y fueron re-entrevistados por teléfono por un psiquiatra con experiencia clínica utilizando la SCID-1 (Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos Psicóticos del DSM-IV) para confirmar el diagnóstico de Psicosis. Las variables sociodemográficas incluyeron el sexo, edad, años de educación, estado marital, nivel económico y laboral y vivir en un ambiente urbano o rural. Se evaluaron 12 enfermedades físicas crónicas y la presencia de trastornos afectivos, ansiosos o de uso de sustancias, así como la exposición a experiencias adversas en la infancia (EAI) (incluyendo el abuso físico y sexual, entre otras). La discapacidad percibida se midió utilizando la WHODAS-II (*WHO Disability Assessment Schedule II*). La prevalencia de PNA se calculó en porcentajes con su intervalo confianza del 95% (IC95%) tanto para la población general como por sexo. Para evaluar un posible sesgo de selección por las personas no reentrevistadas, se compararon sus características con aquellos que si aceptaron mediante la t de Student y la Chi-cuadrado. Para el análisis de las características de los participantes con psicosis se comparó con un grupo control, formado por los participantes que no fueron considerados como “probable psicosis”, mediante diversos modelos de regresión logística múltiple. Se calculó la odds ratio (OR) y su IC95%. Se aceptó un p-valor inferior o igual a 0.05 en todos los test estadísticos.

Resultados: De un total de 2621 individuos entrevistados en el estudio PEGASUS, 373 personas presentaron criterios de “probable psicosis”. Se completaron 234 entrevistas telefónicas con la SCID-I (tasa de respuesta: 62,7 %). Un total de 12 sujetos (10 varones y 2 mujeres) fueron diagnosticados de Psicosis no Afectiva, de los cuáles 10 cumplían criterios diagnósticos de Esquizofrenia (8 varones y 2 mujeres) y 2 hombres de trastorno psicótico breve. La Prevalencia-vida de PNA estimada fue de 0,59 % (IC95%: 0,23;

1,53), para la Esquizofrenia 0,41 (0,14; 1,14). Las variables sociodemográficas asociadas a las PNA fueron el sexo masculino, otro estado marital diferente a casado/conviendo y otras situaciones laborales diferentes a estar trabajando. No se ha encontrado asociación entre el diagnóstico de PNA y la comorbilidad con enfermedades médicas crónicas, pero sí con una comorbilidad con los Trastornos Afectivos pero no con los trastornos de ansiedad o trastornos por abuso de sustancias. Los antecedentes de EAI descritos por los participantes con un diagnóstico de PNA son los abusos físicos y las enfermedades físicas en la infancia. En cuanto a la relación entre PNA y la discapacidad, sólo se encontró una asociación con el incremento en la discapacidad asociada a la interacción social.

Conclusiones: Los estudios de prevalencia de las PNA y su caracterización en muestras representativas de la población general facilitan datos útiles para la planificación de los servicios de salud mental.

Palabras clave: Prevalencia, Psicosis no afectivas, comorbilidad, experiencias adversas en la infancia, discapacidad.

ABSTRACT

Introduction: There is variability in the prevalence of non-affective psychoses (NAP) and there are few studies carried out in representative samples of the general population.

Aims: To estimate the prevalence of NAP, and of schizophrenia, in the general population of the Region of Murcia and to analyze the characteristics of people with psychosis.

Methods: This study is part of the PEGASUS-Murcia project (“Psychiatric Inquiry to General Population in Southeast Spain-Murcia”), a cross-sectional study in a representative sample of the adult population of the Region of Murcia. The diagnostic instrument used was the CIDI 3.0 (Composite International Diagnostic Interview). Those participants who scored 3 or more in two of the questions of the positive psychotic dimension of the CAPE-42 (Community Assessment of Psychic Experiences), were hospitalized for psychiatric reasons and / or received psychotropic medication during the last year were considered as “probable psychosis” and were re-interviewed by telephone by a psychiatrist with clinical experience using the SCID-1 (Structured Clinical Interview for Psychotic Disorders of the DSM-IV) to confirm the diagnosis of Psychosis. Sociodemographic variables included sex, age, years of education, marital status, economic and employment status, and living in an urban or rural environment. Twelve chronic physical illnesses and the presence of affective, anxiety or substance use disorders, as well as exposure

to adverse childhood experiences (ACE) (including physical and sexual abuse, among others) were evaluated. Perceived disability was measured using the WHODAS-II (WHO Disability Assessment Schedule II). The prevalence of NAP was calculated in percentages with its 95% confidence interval (95% CI) for both the general population and by sex. To assess a possible selection bias by the non-reinterviewees, their characteristics were compared with those who accepted using Student's t-test and Chi-square. For the analysis of the characteristics of the participants with psychosis, it was compared with a control group, made up of the participants who were not considered "probable psychosis", using various multiple logistic regression models. The odds ratio (OR) and its 95% CI were calculated. A p-value less than or equal to 0.05 was accepted in all statistical tests.

Results: Of a total of 2621 individuals interviewed in the PEGASUS study, 373 people presented criteria of "probable psychosis". 234 telephone interviews were completed with the SCID-I (response rate: 62.7%). A total of 12 subjects (10 men and 2 women) were diagnosed with Non-Affective Psychosis, of which 10 met the diagnostic criteria for Schizophrenia (8 men and 2 women) and 2 men with brief psychotic disorder. The estimated NAP prevalence-life was 0.59% (95% CI: 0.23, 1.53), for Schizophrenia 0.41 (0.14, 1.14). The sociodemographic variables associated with the NAP were male sex, another marital status other than married / living together and other work situations other than working. No association has been found between the diagnosis of NAP and comorbidity with chronic medical diseases, but it has been found with comorbidity with Affective Disorders but not with anxiety disorders or substance abuse disorders. The antecedents of ACE described by participants with a diagnosis of NAP are physical abuse and physical illness in childhood. Regarding the relationship between NAP and disability, only an association was found with the increase in disability associated with social interaction.

Conclusions: Prevalence studies of NAP and their characterization in representative samples of the general population provide useful data for planning mental health services.

Key-words: Prevalence, non-affective psychosis, comorbidity, childhood adversities, disability.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la Esquizofrenia según el DSM-V.....	26
Tabla 2: Enfermedades físicas con elevada frecuencia descritas entre los pacientes con esquizofrenia. Modificado de Leucht y colaboradores (230).....	70
Tabla 3: Factores descritos que dificultan el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades físicas entre los pacientes con esquizofrénicos. Basado en Lambert y colaboradores (234).	71
Tabla 4: Comorbilidades físicas en esquizofrenia. Modificado de Lambert y colaboradores (234).....	79
Tabla 5: Experiencias Adversas en la Infancia (EAI) agrupadas por categorías.	112
Tabla 6: Comparación entre participantes con alto riesgo de psicosis que fueron entrevistados y no entrevistados con módulo de Psicosis de la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del DSM-IV (SCID-I).....	123
Tabla 7: Características sociodemográficas de los participantes con psicosis y controles.	125
Tabla 8: Enfermedades físicas crónicas en las personas con y sin diagnóstico de Psicosis.....	126
Tabla 9: Comorbilidad psiquiátrica entre sujetos con y sin diagnóstico de Psicosis no Afectiva.	126
Tabla 10: Experiencias adversas en la infancia entre sujetos con y sin diagnóstico de Psicosis no Afectiva mediante análisis de regresión logística simple.....	128
Tabla 11: Discapacidad entre sujetos con y sin diagnóstico de Psicosis mediante análisis de regresión logística simple.	129
Tabla 12: Análisis de regresión logística multivariante para evaluar la asociación de las características sociodemográficas, comorbilidad física y psiquiátrica, eventos adversos en la infancia y discapacidad percibida.....	132
Tabla 13: Análisis de regresión logística multivariante para evaluar la asociación de las características sociodemográficas, comorbilidad física y categorías diagnósticas psiquiátricas, eventos adversos en la infancia y dimensiones de la discapacidad.	133

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Factores ambientales asociados al desarrollo de trastornos psicóticos. Modificado de Zwicker y colaboradores (96).....	44
Figura 2: Modelo teórico sobre la mortalidad prematura de las EAI desde el nacimiento hasta la muerte. Modificado de Felitti y colaboradores (117).....	51
Figura 3: Factores relacionados con la discapacidad en la Clasificación Internacional del Funcionamiento, Discapacidad y la Salud (CIF). Modificado del Informe Mundial sobre la Discapacidad de la OMS, 2001.....	81
Figura 4: Diagrama de flujo del proceso de selección de la muestra de PEGASUS y diagnóstico de casos de PNA.	122

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebro vascular.

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor.

CAP: Centro de Atención Primaria.

CAPE: Community Assessment of Psychic Experiences.

CAPI: Computer Assisted Personal Interviewing

CIDI: Composite International Diagnostic Interview.

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición

CIF: Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud.

COMT: Catecol-O-metiltransferasa.

DIS: Diagnostic Interview Schedule.

DLP: Dislipemia.

DM: Diabetes Mellitus.

DMO: Densidad mineral ósea.

DRD2: Dopamine Receptor D2.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

EAI: Experiencias adversas en la infancia.

ECA: Epidemiologic Catchment Area.

ECV: Enfermedades cardiovasculares.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ESEMeD: European Study of the Epidemiology of Mental Disorders.

FFD: Funcionamiento familiar desadaptativo.

GAF: Global Assessment of Functioning.

GWAS: Genome Wide Association Study.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC: Intervalo de confianza.

ICEAI: Índice de Categorías de Experiencias Adversas en la Infancia.

OEAI: Otras experiencias adversas en la infancia.

OMS: Organización mundial de la salud.

OR: Odds ratio.

PAPI: Paper Assisted Personal Interviewing.

PEGASUS: Psychiatric Enquiry to General Population in Southeast Spain.

PNA: Psicosis no afectivas.

SCID: Structured Clinical Interview for DSM Disorders.

SM: Síndrome metabólico.

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

TAG: Trastorno de ansiedad generalizada.

TDM: Trastorno depresivo mayor.

TEPT: Trastorno de estrés postraumático.

TIS: Tarjeta de Identificación Sanitaria.

TMG: Trastorno mental grave.

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo.

TUS: Trastorno por uso de sustancias.

UHR: Ultra-High Risk.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

WHO: World Health Organization.

WHODAS: World Health Organization Disability Assessment Schedule.

WMH: World Mental Health.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las Psicosis no Afectivas (PNA), con la Esquizofrenia como su máximo exponente, tienen una profunda repercusión a nivel individual, social y económico, con un nivel de desempleo hasta del 80-90% (1), una esperanza de vida reducida entre 10 y 30 años (2) y suponen una de las enfermedades mentales de mayor coste económico en Europa, después de los trastornos afectivos y la demencia (3).

1.1. Las Psicosis.

El concepto de psicosis es un término amplio utilizado de forma general en psiquiatría y en psicología que engloba un estado mental caracterizado por un cambio en la percepción de la realidad (4). Las personas que sufren psicosis no son capaces de evaluar adecuadamente la exactitud de sus percepciones y pensamientos, por lo que establecen inferencias erróneas sobre la realidad externa a pesar de que las evidencias indiquen lo contrario. En este sentido, el término psicosis no se corresponde con distorsiones menores de la realidad que competen a asuntos de juicio relativo. La psicosis supone, además, un grave deterioro de la funcionalidad del individuo, tanto a nivel personal como social, caracterizado por retraimiento social e incapacidad para las actividades cotidianas en ámbito doméstico y profesional. En resumen, el concepto de psicosis engloba un grupo heterogéneo de trastornos mentales con una alteración de los pensamientos, la respuesta afectiva, la capacidad para reconocer la realidad, la capacidad de comunicación y su relación con los demás.

El presente trabajo se centra en estas psicosis, las PNA que incluyen a la Esquizofrenia, como diagnóstico más importante, pero también al Trastorno Psicótico Breve y al Trastorno Delirante. Este concepto de PNA excluye a otros trastornos mentales con síntomas psicóticos (como en la depresión o la manía con síntomas psicóticos, en el trastorno bipolar o en el trastorno

esquizoafectivo, así como a las psicosis inducidas por enfermedades médicas y/o por sustancias).

Por otra parte, la ausencia de marcadores biológicos o procesos psicológicos específicos diferenciales para poder establecer el diagnóstico de las psicosis funcionales ha producido problemas para su diagnóstico clínico, que se sustenta habitualmente en los síntomas y signos observables. Esta dificultad para el diagnóstico resulta significativa en aquellos casos en los que la sintomatología resulta fronteriza y no se ajusta a los criterios especificados para cada trastorno (5). Para realizar el diagnóstico de psicosis, resulta preciso realizar una exhaustiva exploración psicopatológica, además de valorar el curso y formas evolutivas del cuadro clínico. Los síntomas clave que definen las psicosis incluyen síntomas positivos, como las alteraciones en el contenido del pensamiento (delirios), trastornos de la percepción (alucinaciones), del pensamiento (lenguaje desorganizado), del comportamiento motor (desorganizado o anormal), los síntomas negativos, que incluyen la expresión emocional disminuida, abulia, alogia, anhedonia y asociabilidad y por último los síntomas cognitivos que expresan un amplio abanico de disfunciones cognitivas (6,7).

1.1.1. Revisión histórica.

Para la revisión histórica del concepto de psicosis se ha seguido la revisión de Berrios que considera que la historia de la psicosis es la historia de la psiquiatría (8). La historia de la psiquiatría progresó conforme al desarrollo del concepto de psicosis. La psiquiatría como rama de la medicina científica apareció en el siglo XIX, y, a lo largo de la primera mitad de ese siglo, la psicosis recibía otras denominaciones y definiciones, como insania, demencia o enajenación. En Inglaterra, en los inicios del siglo XIX, la insania tenía un significado tanto clínico como legal y dentro de este concepto se encontraban toda clase de estados delusivos, a los que se añadían la desorganización de la personalidad y la conducta. En su aspecto legal, este diagnóstico fue utilizado como medida para capacitar las competencias civiles del insano, derivando de ello los conceptos de insania parcial e insania total.

La demencia a principios del siglo XIX hacía alusión a una gama de estados de deterioro psicológico que englobaba tanto a diferentes enfermedades mentales crónicas como a posibles daños cerebrales. El mismo término también era usado para definir la incompetencia civil de los sujetos que estaban afectados por ésta. En aquella época, el concepto de demencia no estaba asociado a una edad específica o al estado cognitivo del paciente, ni se consideraba como un estado irreversible. No obstante, a mediados de siglo el término fue utilizado y modificado por la neurología, recibiendo dentro del campo de la psiquiatría la denominación de demencias vesánicas que hacían referencia a estados deficitarios post-psicóticos. La enajenación o alienación mental comenzó a incorporarse en la nomenclatura médica a principios del siglo XIX en Francia, concretamente tras el Acta de 1838 donde dicho concepto hacía referencia a los aspectos legales de la enfermedad mental. Esta terminología fue adoptada alrededor de 1860 por la medicina inglesa para referirse a las afecciones de la mente.

Conforme la medicina científica fue evolucionando hacia un punto de vista anatomoclínico de la enfermedad, se empezó a definir las enfermedades según los síntomas que presentaban los pacientes, las lesiones anatómicas que se describían y la historia natural de la enfermedad. Por otro lado, se inició una redefinición de los síntomas de forma independiente a las enfermedades a las que se suponía debían caracterizar. Estos cambios afectaron en el ámbito de la salud mental produciendo una reevaluación y reestructuración de las patologías que formaban parte de su rama específica de conocimientos. Fue en ese momento cuando el término “psicosis” fue acuñado por primera vez por el psiquiatra alemán Karl Friedrich Canstatt en 1841, siendo utilizado como sinónimo de “neurosis psíquica”. En tanto que el concepto de neurosis inicialmente hacía referencia al conjunto de todas las patologías relacionadas con el sistema nervioso, Canstatt centró su atención en las manifestaciones psicológicas que éstas presentaban, entendidas como el resultado de una alteración física en el cerebro (9). Este concepto de psicosis como manifestación psicológica de un fenómeno de alteración física del sistema nervioso predominó desde su origen hasta finales del siglo XIX. A través de los

nuevos conocimientos en los campos de neuropatología y psicoanálisis, se produjo un cambio de significado en el concepto de psicosis conforme se iba separando de la neurosis, y esta, a su vez, del concepto fisiológico que tenía atribuido como enfermedades relacionadas con el sistema nervioso.

A finales del siglo XIX, el término de psicosis se utilizaba ampliamente y se subdividió en diversos tipos. Por ejemplo, la distinción que realizó Wernicke entre "somatopsicosis" (que afectan la conciencia del propio cuerpo), "autopsicosis" (que afectan la conciencia de la personalidad) y "alopsicosis" (afectando la conciencia del mundo exterior). Estos términos no obtuvieron una aceptación generalizada, a pesar de que estas subdivisiones fueron el primer indicio de que el término "psicosis" no era un principio unitario, sino que necesitaba ser descompuesto en sus síntomas. De mayor importancia fue la dicotomía de Kraepelin de psicosis en "demencia precoz" y "locura maniaco-depresiva" que se convirtió en la norma de la época. De esta manera, la definición de las diversas dimensiones de la psicosis se convirtió en el centro de investigación a principios y mediados del siglo XX, cobrando importancia la pérdida de la realidad subyacente a las alucinaciones y los delirios (10). Posteriormente, Bleuler utilizó por primera vez el término "esquizofrenia" para revisar el concepto kraepeliano de "demencia precoz" que implicaba una condición estática en 1908. Los principales síntomas de esta enfermedad fueron la relajación de las asociaciones, las alteraciones de la afectividad, la ambivalencia y el autismo ("las cuatro A"). Sin embargo, la escisión de diferentes funciones psicológicas, resultando en una pérdida de unidad de la personalidad, fue el signo más importante de enfermedad en la concepción de Bleuler (11).

A partir de ese momento, el concepto de psicosis se fue desarrollando conforme a la perspectiva científica y social de cada época, hasta llegar a la actualidad en la que el concepto de psicosis hace referencia a un síndrome clínico mental de características observables y multisintomático, caracterizado por alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento. A pesar de todo, aunque se tienen ciertos conocimientos sobre la etiopatogenia y fisiopatología de los síntomas psicóticos, por el momento no se han podido determinar los

mecanismos exactos que entran en juego en los casos individuales de manifestaciones clínicas psicóticas (10).

1.1.2. Criterios diagnósticos de las psicosis no afectivas.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), cuya quinta y última edición está publicada desde 2013, el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos son unos trastornos mentales graves que causan ideas y percepciones anormales, haciendo que la persona que los padece pierda el contacto con la realidad y sus síntomas principales son los síntomas positivos: delirios y las alucinaciones (7).

Los delirios son creencias fijas que no son susceptibles de cambiar pese al peso de las evidencias demostrando lo contrario. Entre estos delirios hay diversa variedad, aunque los que más destacan son los delirios de tipo persecutorio y los referenciales. Dentro de los mismos delirios se pueden clasificar como extraños o no extraños, según su contenido sea claramente implausible y no entendible por parte de individuos con la misma base cultural. También se diferencia del hecho de mantener una postura ideológica fuerte, lo cual se observa con el grado de convicción en que esa creencia es mantenida frente a la evidencia que demuestra lo contrario.

Las alucinaciones son percepciones que genera la mente sin un estímulo externo objetivable y se caracterizan por ser vívidas y tener la misma fuerza e impacto que las percepciones normales, solo que no se manifiestan por voluntad propia. Estas pueden ocurrir en cualquier tipo de modalidad sensorial, pero las más frecuentes son las auditivas, la cual suele ser experimentada al oír voces que no proceden de ningún sitio y están al margen del hilo de pensamiento de la persona. Las alucinaciones se enmarcan dentro de la normalidad en ciertos contextos de transición sensorial, como las alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas que pueden tener lugar al

dormirse y al despertarse, respectivamente, o aquellas relacionadas con ciertas experiencias religiosas.

Los otros síntomas de los trastornos psicóticos englobarían el pensamiento desorganizado, el comportamiento desorganizado y los llamados síntomas negativos, que hacen referencia al empobrecimiento de la personalidad, y estos son la anhedonia, expresión emocional disminuida, abulia y asocialidad.

La **esquizofrenia** es una enfermedad mental en la cual se involucran una serie de disfuncionalidades cognitivas, emocionales y de comportamiento, aunque ninguno de sus síntomas es patognomónico, es decir, que el diagnóstico de esta enfermedad se efectúa mediante el reconocimiento de una constelación de signos y síntomas asociados a funciones sociales u ocupacionales dañados, y que, al ser heterogéneos, pueden diferir en grado en diferentes pacientes afectados por la misma patología mental. En la siguiente tabla se definen los criterios diagnósticos según el DSM-V.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la Esquizofrenia según el DSM-V.

A. Dos o más de los siguientes, ambos presentes durante una porción considerable de tiempo en un periodo de un mes (o menos si es tratado de forma efectiva), siendo uno de ellos 1, 2 o 3:

1. Delirios.
2. Alucinaciones.
3. Discurso desorganizado.
4. Desorganización grave o comportamiento catatónico.
5. Síntomas negativos.

B. Por un periodo significativo de tiempo desde el inicio de la perturbación, el nivel de funcionamiento de una o más áreas mayores, como el trabajo, el autocuidado o las relaciones interpersonales está por debajo de los niveles

alcanzados antes del comienzo de la enfermedad.

C. Signos continuos de perturbación de duración mínima de seis meses, en el cual hay al menos un mes de sintomatología que coincide con el criterio A y puede incluir periodos de sintomatología prodrómica o residual, siendo presentes en estos la sintomatología negativa o por dos o más síntomas listados en el criterio A de forma atenuada.

D. El trastorno esquizoafectivo, la depresión o el trastorno bipolar con características psicóticas han sido descartados porque, o no ha habido episodios maníacos o depresivos concurrentes durante la fase activa de la sintomatología, o de haber ocurrido han estado presentes en una minoría de la duración total de la fase activa y residual de la enfermedad.

E. La perturbación no es atribuible a efectos psicológicos de drogas u otras condiciones médicas.

F. Si hay historial de trastornos en el espectro autista o desorden en las facultades comunicativas de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se añadirá si hay delirios o alucinaciones de manera prominente, aparte del resto de sintomatología requerida, si duran un mes o menos si se trata de manera efectiva.

El DSM-V define a los **trastornos delirantes** son una serie de ideaciones recurrentes que pueden tratar diferentes cuestiones, pudiendo ser de los siguientes tipos: erotomaníaco, en el cual el delirio es que otra persona está enamorada del individuo, de grandeza, en el cual el tema central es la posesión de un talento o virtud, o el de haber hecho un descubrimiento importante, de celos, donde se piensa que la pareja es infiel, de persecución, cuando el individuo cree estar siendo espiado, engañado, envenenado o que se conspira contra él a la hora de cumplir sus objetivos, somático, en el caso de que giren en torno a las funciones orgánicas o las sensaciones, mixto, cuando convergen varios sin ninguno tener más peso que otro, o inespecífico. Los criterios diagnósticos del trastorno delirante son:

- A. La presencia de delirios con una duración de un mes o más.
- B. No se ha presenciado ningún criterio A de la esquizofrenia, siendo excepción que, en el caso de haber alucinaciones, las cuales son poco frecuentes, estén relacionadas con el delirio.
- C. A parte del impacto de los delirios y las ramificaciones de estos, la funcionalidad no está marcadamente dañada, y el comportamiento no es extraño de manera obvia.
- D. En el caso de haber sufrido episodios de manía o depresión mayor, estos han sido relacionados con los periodos delirantes.
- E. La perturbación no es atribuible a efectos psicológicos de drogas u otras condiciones médicas.

El **trastorno psicótico breve**, como su nombre indica, es un episodio psicótico puntual de corta duración, entre un día y menos de un mes, y que remite a la situación premórbida del paciente. Los síntomas que se pueden manifestar son uno o varios de los siguientes: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, desorganización grave o comportamiento catatónico. Se aplica este diagnóstico cuando no puede ser explicado por depresión mayor, trastorno bipolar con características psicóticas, u otros trastornos psicóticos como la esquizofrenia.

Las PNA analizadas (la esquizofrenia, los trastornos delirantes y el trastorno psicótico breve) se pueden diferenciar conforme a su forma de presentación, evolución y a la presentación de alteraciones sensorio-perceptivas. De esta manera los trastornos delirantes tienen un curso crónico, progresivo y habitualmente sin alteraciones de la sensorio-percepción, mientras que la esquizofrenia se presenta con alteraciones sensorio-perceptivas, curso en brotes y deterioro funcional progresivo. El trastorno esquizofreniforme se diferencia de la esquizofrenia en la duración menor a 6 meses, resultando frecuente el diagnóstico posterior de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (12).

1.2. Epidemiología de las Psicosis no Afectivas (PNA)

1.2.1. Prevalencia de las PNA.

En la investigación epidemiológica de las PNA existen importantes problemas metodológicos relacionados con la búsqueda y especificación de casos. En primer lugar, los criterios diagnósticos de las PNA dependen específicamente de la capacidad para obtener e interpretar experiencias subjetivas auto-informadas, por lo que las habilidades clínicas requeridas no se pueden traducir fácilmente a simples herramientas para detectar casos. En segundo lugar, no existen pruebas biológicas o rasgos psicométricos que sirvan como marcadores de riesgo para su uso en la detección poblacional. En tercer lugar, las PNA son trastornos con baja prevalencia, por lo que la identificación de casos en estudios poblacionales mediante entrevistas puerta a puerta tiene un elevado coste (13).

El estudio de la epidemiología de las PNA resulta una tarea compleja debido a su etiología multifactorial, a las dificultades en la definición de la sintomatología y el amplio espectro dentro de los trastornos psicóticos. Además, los distintos criterios diagnósticos utilizados en la definición de casos entre los diversos estudios limitan que puedan ser comparados. Las fuentes de información de los estudios epidemiológicos sobre las PNA se pueden dividir en tres tipos: las encuestas de prevalencia (14,15), los registros de casos hospitalarios y el método del informante clave (16). Los registros de casos recogen los contactos de los usuarios de los servicios de salud mental para estimar la prevalencia. Las encuestas de población mediante entrevistas domiciliarias identifican los casos dentro de una población completa o de una muestra aleatoria representativa. Por último, el método del informante clave se ha utilizado para ampliar los datos derivados de bases de datos clínicas de servicios de salud mental, incluyendo una serie de servicios y agencias dentro de un área determinada donde existe elevada probabilidad de contacto para casos potenciales (16). Las encuestas poblacionales permiten la estimación de la prevalencia en un período de tiempo más fácilmente que la prevalencia puntual, mientras que los registros de casos clínicos pueden proporcionar la

prevalencia puntual (17). Los registros hospitalarios aportan información sobre los síntomas y signos psicóticos registrados al mismo tiempo, y, a no ser que tengan un diseño específico para el objetivo de la investigación, habitualmente son muy heterogéneos en las variables evaluadas y en la precisión. Esta heterogeneidad dificulta la aplicación a posteriori de criterios diagnósticos. Además, la obtención de estos registros hospitalarios es complicada, en función de la organización de la atención psiquiátrica, el mantenimiento de los registros médicos y los requisitos de consentimiento y sólo permiten obtener estimaciones de prevalencia de trastornos psicóticos en contacto con los servicios sanitarios y tratados. En estudios realizados en países occidentales, del 15% al 20% de los sujetos con esquizofrenia en la población general no han tenido contacto previo con profesionales de la salud mental (18). La encuesta del estudio “*Epidemiologic Catchment Area*” (ECA) realizada en la década de 1980 reveló que entre el 35% y el 50% de las personas con esquizofrenia u otra enfermedad mental grave no habían recibido ningún tratamiento de salud mental en los 12 meses anteriores (19).

La evaluación de los síntomas psicóticos en las encuestas realizadas en la población general se complica también por diversas circunstancias. Por ejemplo, los posibles malentendidos en las respuestas por parte de encuestados, los diversos patrones de personalidad (por ejemplo, las personalidades esquizotípicas), las dificultades para diagnosticar los posibles episodios psicóticos secundarios a tóxicos o enfermedades médicas, o las creencias religiosas o mágicas sostenidas por las personas encuestadas. Este tipo de estudios poblacionales fue iniciado en países nórdicos y otro ejemplo fue el estudio ECA, donde entrevistadores laicos aplicaron el Módulo de Entrevista Diagnóstica, en inglés “*Diagnostic Interview Schedule*” (DIS) con secciones para trastornos psicóticos (19). Las entrevistas personales presentan limitaciones en la valoración de trastornos psicóticos, como la aparición de falsos positivos debido a la realización de la encuesta por entrevistadores legos o falsos negativos por una entrevista inadecuada o negación de síntomas psicóticos por parte de los encuestados (18).

La Prevalencia se define como la frecuencia de individuos de una población con un problema de salud en un momento determinado (prevalencia puntual o de periodo) o a lo largo de su vida (prevalencia de por vida). Así, la prevalencia puntual es la proporción de la población con la enfermedad en un momento determinado, la prevalencia del período se refiere a un período de tiempo concreto (generalmente 6 meses o un año) y la prevalencia de por vida a la proporción de personas que padeció la enfermedad a lo largo de su vida. La prevalencia de una enfermedad en una población depende de varios factores, tales como la duración de la enfermedad, las tasas de aparición de casos nuevos (incidencia) y los diferentes modelos de mortalidad o migración asociados con la enfermedad (20). Conocer la prevalencia de una enfermedad resulta fundamental para la planificación sanitaria y la posible necesidad de llevar a cabo medidas preventivas en la población para un determinado problema de salud (13).

Tradicionalmente, se ha considerado que la prevalencia de las psicosis no afectivas era similar entre distintas poblaciones, siendo la Esquizofrenia la más frecuente con una prevalencia-vida de alrededor del 1 %, es decir que 1 de cada 100 personas podrían sufrir Esquizofrenia a lo largo de la vida (21). La mayoría de los estudios sobre la prevalencia de la Esquizofrenia encontraron tasas similares, y aunque un pequeño número de poblaciones se desviaba claramente de la tendencia central, en la Esquizofrenia tales desviaciones eran pequeñas en comparación con la prevalencia de otras enfermedades multifactoriales con diferencias de 10 a 30 veces (13).

Sin embargo, también se han publicado datos con tasas de prevalencia de las PNA muy heterogéneas entre diferentes países (22). Esta elevada heterogeneidad podría ser debida tanto a la existencia de diferencias reales como a diferentes factores, como el uso de criterios diagnósticos más amplios, diferencias en la metodología o en el tiempo de observación de los distintos estudios.

Una revisión de más de 70 estudios sobre la prevalencia de la Esquizofrenia encontró una gran variabilidad entre distintas áreas geográficas,

con una diferencia mayor de 50 veces entre la tasa prevalencia más baja (0,3 por 1000) en una población Amish de Estados Unidos y la más alta (17,0 por 1000 en una población aislada del norte de Suecia) (23). Este estudio encuentra diferencias significativas en la prevalencia entre las diferentes poblaciones y sugiere que la prevalencia puede cambiar a lo largo del tiempo, a pesar de los problemas metodológicos. En otra revisión sistemática sobre la prevalencia de la Esquizofrenia y trastornos relacionados que recogía 18 estudios de prevalencia desde el año 1980 hasta el año 2000, se encontraron diferencias en las tasas de prevalencia entre 2 y 5 puntos, lo que sostendría la hipótesis de que las PNA se distribuyen de forma variable a lo largo del mundo (24). Se obtuvieron unas cifras de Prevalencia vida de 1,45 % para las PNA y 0,55 % para la Esquizofrenia. Los autores concluyeron que, ante la posibilidad de una variabilidad real en la prevalencia de las Psicosis no Afectivas según el área geográfica, se deberían calcular las tasas de prevalencia propias de cada zona o realizar estimaciones a partir de poblaciones con características sociodemográficas parecidas.

En otra revisión sistemática de 24 estudios, los autores hallaron un valor medio de prevalencia vida de Esquizofrenia de 4,0 por 1.000 personas con estimaciones entre los deciles 10 a 90 que van de 1,6 a 12,1 / 1.000 y con una diferencia de 6,4 veces en la prevalencia de Esquizofrenia a lo largo de la vida entre estudios, confirmando el hecho de la variabilidad de la prevalencia a nivel mundial con zonas de alta y baja prevalencia (25). Al contrario de lo esperable, en el estudio no se evidenciaron diferencias en las tasas de prevalencia en relación al género (la prevalencia era similar entre hombres y mujeres) o lugar de residencia (también similar entre los habitantes urbanos y rurales).

La elevada heterogeneidad en la prevalencia de las PNA ha sido confirmada por un meta-análisis donde se describe una mediana en la prevalencia en los últimos 12 meses de 4,03 por 1000, con un rango entre el primer y último decil que variaba entre 2,11 y 11,03 por 1000, respectivamente (26). Parte de la alta heterogeneidad se relacionaba con diversos factores metodológicos relacionados con la población estudiada (con cifras más altas en estudios basados en población general frente a muestras clínicas) y la calidad

de los estudios (con cifras más bajas en los estudios de mayor calidad metodológica). Según otros autores las fuentes de esta variación en la prevalencia siguen siendo en gran parte desconocidas y hay muy poca información sobre si estas diferencias en los resultados están relacionadas con la biología de la enfermedad o con una percepción de disminución del estrés (27).

En España existen pocos estudios de prevalencia de PNA en la población general. Un estudio en una muestra representativa de la población general de Cataluña estimó una prevalencia de PNA entre 0,85 y 2,37% y para la esquizofrenia entre 0,48 y 1,58% (15). En un trabajo sobre la prevalencia de esquizofrenia y trastornos relacionados realizado en Málaga mediante el uso de bases de datos clínicas se encontró una prevalencia media para esquizofrenia y trastornos relacionados durante 1 año de 6,27 por 1000 (16).

Las implicaciones de la variabilidad en las cifras de prevalencia de las PNA es que la estimación de tasas combinadas de prevalencia, pueden no reflejar con exactitud las tasas de determinadas poblaciones entre países e incluso dentro del mismo país (24). Esta situación sugiere que se necesitarían más estudios en áreas o zonas administrativas con responsabilidades sanitarias, como las comunidades autónomas en España, para disponer de datos representativos de su población de referencia.

1.2.2. Principales variables sociodemográficas relacionadas.

1.2.2.1. Psicosis no afectivas y sexo.

Clásicamente se ha considerado que dentro de las PNA, el riesgo de Esquizofrenia a lo largo de la vida era mayor en hombres (28). En un metaanálisis sobre la incidencia de la Esquizofrenia se evidenció una razón de riesgo de incidencia para los hombres de hasta 1,42 respecto a las mujeres (29). En un reciente trabajo de revisión sistemática y metaanálisis sobre la incidencia de los trastornos psicóticos se halló un aumento de las tasas de psicosis en hombres respecto a mujeres (cocientes de tasas de incidencia combinado 1,60)(30). En nuestro país existen pruebas de la mayor frecuencia

de las PNA en el sexo masculino, concretamente en un estudio en Málaga sobre la prevalencia de la Esquizofrenia y trastornos relacionados se obtuvo una tasa de prevalencia durante 1 año de casi el doble en hombres (8,45 por 1000) que en mujeres (4,26 por 1000) (16). En otro trabajo sobre la prevalencia de las PNA realizado en una muestra de población general de Cataluña con un total de 14 casos con diagnóstico de PNA, la mayoría de ellos fueron varones (n=9) frente a mujeres (n=5), aunque fueron casi el doble de hombres no se evidenció asociación estadísticamente significativa (15).

Sin embargo, otras evidencias han sugerido que los Trastornos Psicóticos presentan una prevalencia a lo largo de la vida similar entre hombres y mujeres (21,31). Una revisión sistemática sobre la prevalencia de la Esquizofrenia entre ambos sexos concluyó que no hubo diferencias significativas de sexo en la prevalencia (25). Este hecho no era lo esperado ante las evidentes diferencias en la incidencia según sexo, las cuales predecían una mayor prevalencia en hombres (25). Este hallazgo de la no diferencias de sexo en varias medidas de prevalencia ha sido confirmado en estudio con elevado nivel de evidencia, tanto una revisión sistemática (32) como en estudios poblacionales de alta calidad metodológica (33).

La prevalencia de género en las PNA resulta un factor importante ante las diferencias en el desarrollo, la sintomatología y el pronóstico que se han evidenciado según el sexo. Entre las diferencias para la Esquizofrenia y los primeros episodios psicóticos se ha encontrado que la edad de inicio es más precoz en los hombres (entre los 18 y los 25 años) que en las mujeres (entre los 25 y los 35 años), que los hombres sufren más síntomas negativos y desorganización mientras que las mujeres tienen síntomas más afectivos, el nivel de funcionamiento premórbido y el funcionamiento social ha sido mejor en las mujeres que en los hombres y en relación al curso de la enfermedad las mujeres tienen mayores tasas de remisión y menores tasas de recaída (34,35).

De confirmarse, las discrepancias en la prevalencia de género en las PNA serían importantes en el desarrollo de los servicios de salud mental, pues se ha rebatido la creencia clásica de que la Esquizofrenia era más frecuente en

los hombres y la cantidad de mujeres con Esquizofrenia sería más elevada de lo esperado, debiendo adaptar los recursos sanitarios al género e intentar desarrollar nuevos tratamientos específicos para cada sexo (17,34).

1.2.2.2. Psicosis no Afectivas y edad.

Como se ha comentado en el apartado anterior, existe una variabilidad en la edad de inicio de la esquizofrenia y trastornos relacionados entre ambos sexos, con una edad de inicio más precoz en los hombres (entre los 18 y los 25 años) que en las mujeres (entre los 25 y los 35 años) (34,35). Parece existir un claro predominio masculino en el inicio de la Esquizofrenia en edades tempranas, pero un pequeño predominio femenino en la Esquizofrenia de inicio tardío (34,36).

Según un reciente metaanálisis, una edad de inicio precoz en la Esquizofrenia empeora su curso (37). El inicio más temprano se relacionó con déficits cognitivos más graves (38), mayor número de hospitalizaciones, más síntomas negativos, aumento de recaídas, junto a un funcionamiento social y laboral deficiente (37).

Las diferencias en la edad de aparición de la Esquizofrenia pueden depender de la presencia o ausencia de antecedentes familiares de psicosis. Las personas con antecedentes familiares de Esquizofrenia presentan una edad de inicio más precoz debido a una predisposición genética (39,40) y no existen diferencias entre ambos sexos (34,39).

1.2.2.3. Psicosis no Afectivas y estado civil.

Diferentes estudios de investigación transcultural han puesto en evidencia tasas más bajas de matrimonio y tasas más altas de separación y divorcio entre las personas con esquizofrenia en comparación con la población general (41–43). Entre la razones para ello, el diagnóstico de esquizofrenia supuso un impedimento para el matrimonio porque el momento más oportuno para el noviazgo y el matrimonio a menudo correspondía con un inicio

temprano e insidioso de la enfermedad y por otro lado, entre las personas que estaban casadas, se demostró que un curso clínico más deficiente de la enfermedad y un estatus socioeconómico más bajo eran predictores de divorcio y separación (44–46).

Las personas con un estado civil de soltería se ha referido que tienen un aumento en el riesgo de padecer PNA y, a su vez, el diagnóstico de PNA puede conducir a la persona a la soltería o dificultar el desarrollo de relaciones personales (47). En un estudio sobre la Esquizofrenia, los hombres que nunca se habían casado tenían 50 veces más probabilidades de sufrirla, las mujeres que nunca se habían casado tenían una probabilidad 14 veces mayor (48). En otro estudio sobre factores de riesgo sociodemográficos de PNA en población general de Estados Unidos, el estado civil soltero, divorciado o separado se asoció significativamente con el diagnóstico de psicosis no afectiva (18). Por último, en un reciente metaanálisis se ha evidenciado que la soltería supone un factor de riesgo en personas con riesgo alto de psicosis (49) y otras evidencias sugieren que no estar casado se asoció de forma sólida con un inicio precoz de la Esquizofrenia (36).

Además se han descrito sólidas diferencias de sexo en cuanto al estado civil en la Esquizofrenia, donde los hombres se mantienen solteros con mayor frecuencia que las mujeres y esta circunstancia se acompaña de peores resultados funcionales en los varones, refiriendo el estado civil como el principal factor del mal desarrollo premórbido en los varones con Esquizofrenia que explica su peor funcionalidad en comparación con las mujeres (50). Y, al contrario, en personas con Esquizofrenia estar casado favorece el mantenimiento del funcionamiento social y la calidad de vida en general (45).

1.2.2.4. Psicosis no Afectivas y nivel educativo.

En estudio de metaanálisis los sujetos con riesgo muy alto de psicosis tenían más probabilidades de mostrar un bajo nivel educativo (51). En un estudio sobre factores de riesgo asociados a diferentes edades en el inicio de

la Esquizofrenia, se observaron que los niveles de finalización educativa son mayores conforme aumenta la edad de inicio de la enfermedad (52).

1.2.2.5. Psicosis no Afectivas y estado socioeconómico (nivel de ingresos).

El bajo estatus socioeconómico está fuertemente asociado con la esquizofrenia, aunque puede ser tanto una causa como una consecuencia. Algunos de los factores de riesgo socioeconómico que se han asociado con la esquizofrenia incluyen la desigualdad de ingresos (53), la privación socioeconómica y un nivel socioeconómico más bajo de los padres (54,55). En un estudio en población general se investigó la asociación entre los bajos ingresos y las PNA (18), encontrando que los bajos ingresos se relacionaron con el diagnóstico de psicosis no afectiva.

En nuestro medio, concretamente en la población de Málaga, la privación socioeconómica se ha asociado con mayores tasas de prevalencia de PNA (16), 7,56 por 1000 en áreas desfavorecidas y de 6,12 por 1000 en áreas no desfavorecidas, sin embargo esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

Otros estudios que han investigado la asociación entre los bajos ingresos y la esquizofrenia hallaron que un nivel más bajo de ingresos familiares aumentaba significativamente la probabilidad de esquizofrenia (56). Varios trabajos han encontrado asociación entre la psicosis y entornos sociales desfavorecidos, un estudio de cohorte en una población de 2,4 millones de Suecia encontraron una tasa más alta de esquizofrenia en los barrios más desfavorecidos (57) y otro estudio en primeros episodios psicóticos se encontró que en las zonas más desfavorecidas existía un aumento en la incidencia de psicosis de 3,4 veces (58).

Por otra parte, existen datos contradictorios sobre la asociación entre las PNA y un bajo estatus socioeconómico. Según un estudio de revisión sistemática sobre la prevalencia de la Esquizofrenia, cuando los países se

agruparon por estado socioeconómico, las estimaciones de prevalencia fueron más altas para los países con mayor nivel de desarrollo que para los países en vías de desarrollo (25). A pesar de los resultados anteriores, en otra revisión sistemática de los mismos autores concluyeron que no existía evidencia sobre que la incidencia de la esquizofrenia variara según el estado económico (59). Más recientemente, otro trabajo que investigó a 405 personas con primeros episodios de esquizofrenia no encontró una asociación entre los ingresos bajos y una mayor incidencia de esquizofrenia (60).

1.2.2.6. Psicosis no Afectivas y empleo.

El desempleo entre las personas con enfermedades mentales graves es un problema común y grave con importante repercusión para las personas, sus familias y la sociedad (61). Los trastornos mentales se encuentran entre las causas más comunes de discapacidad en las personas en edad laboral a nivel mundial (62,63). Al contrario, el empleo ofrece numerosos beneficios, como la identidad y el estatus social, los contactos sociales y una forma de estructurar el tiempo (64). En este sentido, el empleo se ha convertido en una intervención crítica de salud mental para promover el proceso de recuperación entre las personas que viven con enfermedades mentales graves (65).

El desempleo es común en la Esquizofrenia y ha sido descrito en un metaanálisis como un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis en personas de alto riesgo (51). En un estudio poblacional se ha relacionado el desempleo con el diagnóstico de psicosis no afectiva (18) y en un estudio de cohortes en Dinamarca el diagnóstico de esquizofrenia entre los 15 y los 25 años se asoció con un riesgo 20 veces mayor de no estar empleado (66). Además, en un estudio en pacientes con primeros episodios de Esquizofrenia de aparición temprana y tardía, se observaron altas tasas de desempleo en todos los subgrupos antes del inicio de su primer episodio psicótico (52), lo que sugiere que el desempleo es un factor común al inicio de la esquizofrenia en todas las edades, y concuerda con estudios anteriores sobre el funcionamiento sociolaboral en pacientes con esquizofrenia (67). También la marginación en el

mercado laboral ha sido descrita como elemento de propensión para la Esquizofrenia (47).

Se ha estimado que las tasas de empleo en las personas con esquizofrenia se encuentra entre el 10 y el 30 % (68), aunque varían ampliamente entre las muestras de personas con esquizofrenia, oscilando entre aproximadamente el 7 y el 43% en los Estados Unidos y entre aproximadamente el 13 y el 43% en pacientes con un primer episodio en particular (69), en otros países occidentales las tasas de empleo entre las personas con Esquizofrenia oscilan entre el 12 y 39 % (70) y los estudios nórdicos indican tasas de empleo entre del 12 y 21 % (67). Entre las variables más importantes predictoras de una mayor probabilidad de empleo se encontraron un alto nivel de educación y un bajo número de hospitalizaciones previas (66,71). Por otro lado, las personas que no estaban casadas o cohabitaban, los de mayor edad o que presentaban además un trastorno por uso de sustancias comórbido tenían menos probabilidades de ser empleadas (71).

El desempleo en personas con Esquizofrenia se ha asociado a un funcionamiento cognitivo y social más bajo, niveles más altos de síntomas negativos y depresivos, así como niveles más bajos de educación (66,72,73). Además los costos indirectos atribuidos al desempleo son los componentes más importantes de la carga económica total de la esquizofrenia (74). En sentido contrario, el empleo tiene varias consecuencias positivas para las personas con PNA, como aumento de las redes sociales, mayores ingresos, mejoras en la autoestima, mejor calidad de vida y puede mejorar el resultado clínico (75–78).

El elevado nivel de desempleo se podrían explicar por los factores asociados a la discapacidad en la Esquizofrenia, entre los cuales, el deterioro cognitivo y la intensidad de los síntomas negativos se han asociado más frecuentemente con peores resultados (79) y que se encuentran presentes incluso antes del inicio de la enfermedad en personas con alto riesgo de psicosis y en estadios precoces como primeros episodios psicóticos (80). A lo

que se suma el estigma aparejado al diagnóstico de psicosis, tanto el prejuicio de los empleadores como la autoestigmatización (47).

1.2.2.7. Psicosis no Afectivas y área geográfica.

Varios estudios han referido que las personas que residen en medios urbanos tenían aproximadamente el doble de riesgo de desarrollar esquizofrenia en comparación con las que viven en áreas rurales (16,81). En un metaanálisis se evidenció un riesgo 2,37 veces mayor de esquizofrenia en zonas urbanas (82) y en otro reciente estudio de revisión sistemática y metaanálisis hubo resultados similares (83).

En nuestro país, en un estudio de prevalencia de PNA en una muestra de población general de Cataluña también se encontró el mismo patrón, con Odds Ratio (OR) en entornos urbanos medios (10.000-100.000 habitantes) de 9,62 y en entornos urbanos grandes (>100.000 habitantes) de 2,67 (15). En otro estudio de prevalencia de PNA realizado en Málaga mediante bases de datos clínicas e informantes clave se obtuvo que la prevalencia de PNA fue mayor en las zonas urbanas (6,64 por 1.000) que en las rurales (3,95 por 1.000) (16).

En la relación de las PNA con el hábitat se han señalado factores individuales y relacionados con las características del área. Los factores individuales incluyen elementos que se han propuesto con mayor frecuencia en medios urbanos, como las complicaciones obstétricas, consumo de cannabis, desventajas sociales en la infancia (desempleo de los padres, bajo nivel educativo de los padres, crecimiento en un hogar monoparental, padres beneficiarios de asistencia social, bajo nivel de ingresos de los padres, vivienda deficiente, bajo estatus socioeconómico de los padres, etc.), desventajas sociales en edad adulta (estado civil soltero o divorciado, educación deficiente, bajo nivel socioeconómico) (84). Entre los factores de área se han recogido la privación social (una única medida que combina ingresos, empleo, discapacidad, educación, vivienda, medio ambiente y delincuencia en una aproximación de la prosperidad socioeconómica general de un área),

desigualdad (una cuantificación relativa de la privación), (falta de conexiones sociales entre individuos de un área geográfica determinada), densidad racial/étnica (una medida del grado en que personas del mismo origen racial/étnico viven juntas en una ubicación geográfica determinada) (85), la fragmentación del barrio (vecindarios en los que un grupo étnico representaba una pequeña proporción de la población de ese vecindario), la fragmentación social y el capital social (características a nivel comunitario que facilitan la participación para el beneficio recíproco), el estrés psicológico de la vida urbana (84) e incluso la contaminación ambiental (86).

Sin embargo, la relación entre las psicosis y el hábitat urbano sigue siendo un tema de controversia. Existen discrepancias sobre la asociación de las PNA con medios urbanos, pues los resultados de dos revisiones sistemáticas concluyeron que no existían diferencias de prevalencia de Esquizofrenia y otras psicosis entre zonas geográficas (urbanas, rurales o mixtas) (25,87).

1.3. Factores etiológicos de las Psicosis no Afectivas.

Hoy en día se acepta que la etiología de las PNA es multifactorial con complejas interacciones entre diversos factores genéticos y ambientales. A continuación, se realiza una revisión de los mismos, con especial atención a las experiencias adversas en la infancia entre los factores ambientales.

1.3.1. Factores genéticos.

Existe extensa evidencia científica sobre el componente hereditario en la aparición de las psicosis. El factor de riesgo más reconocido en la literatura científica es tener un familiar cercano afectado por psicosis (88). Tener un familiar de primer grado con esquizofrenia presentó un incremento de alrededor 6 veces el riesgo de padecer esquizofrenia y aquellos con 2 o más familiares llegaron a aumentar el riesgo alrededor de 14 veces (89).

Los estudios de adopción y de gemelos han sugerido que la agrupación familiar de psicosis se debe en gran parte a factores genéticos. Se ha estimado que la heredabilidad de la esquizofrenia derivada de estudios de gemelos es del 92 % (90). Los estudios de gemelos clásicos estimaron una heredabilidad alrededor del 80 % (91). Además, la tasa de concordancia de esquizofrenia para gemelos monocigotos, con la misma información genética, se sitúa entre el 40-50 % y de un 10 % para los gemelos dicigotos (92). De esta forma, los estudios sobre gemelos han sugerido que menos del 20% de la vulnerabilidad a la esquizofrenia se explica por influencias ambientales y que el ambiente compartido entre gemelos no juega ningún papel en la causa de la esquizofrenia (90,91). En cuanto a los estudios de adopción, entre las personas con esquizofrenia que fueron adoptadas al nacer, se encontraron mayores tasas de esquizofrenia entre sus familiares biológicos que en sus familias de adopción (93).

Entre los genes candidatos asociados con la esquizofrenia se han descrito aquellos que tenían relación con la síntesis, liberación y señalización de dopamina, monoamino oxidasa A (MAOA), catecol-O-metiltransferasa (COMT), transportador de dopamina (SLC6A3), receptor de dopamina D2 (*Dopamine Receptor D2*, DRD2), proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora 1B (PPP1R1B o DARPP32), proteína de unión a distrobrevina 1 (DTNBP1) y neuregulina 1 (NRG1), así como otros genes involucrados en procesos del neurodesarrollo, regulación de las vías glutamatérgicas y la inflamación (94).

Por otra parte, en los últimos años, los estudios de asociación de todo el genoma, del inglés *Genome Wide Association Study* (GWAS), han evidenciado que cientos o miles de genes de pequeño efecto (variantes comunes) podrían contribuir a la patogénesis de la esquizofrenia, lo que ha corroborado su herencia altamente poligénica (95). Algunas de las variantes identificadas por GWAS se encontraron dentro de genes predecibles, por ejemplo, el gen del DRD2, que codifica el receptor de dopamina D2, una de las dianas de los medicamentos antipsicóticos. Sin embargo, la asociación más fuerte fue con la variación dentro del locus del complejo principal de histocompatibilidad en el cromosoma 6, un área del genoma involucrada en la función inmunológica.

Esta asociación se debe en parte a los muchos alelos de los genes del componente del complemento 4 (C4), cuya expresión se ha asociado con el aumento de riesgo de Esquizofrenia y que se ha relacionado en modelos animales como elemento mediado de la poda sináptica. Estos resultados han implicado al sistema inmunológico y la actividad del complemento en la etiología de la esquizofrenia (96).

Las pruebas científicas sugieren que la predisposición genética a la esquizofrenia se deriva de la acumulación de pequeños efectos de cientos a miles de variantes en todo el genoma, en forma de polimorfismos de nucleótido único comunes, variantes raras del número de copias y mutaciones disruptivas (94).

1.3.2. Factores ambientales.

Sin embargo, numerosos estudios científicos han sostenido una contribución relativamente menor de la genética y un mayor papel del medio ambiente en la génesis de la psicosis (96). Diversos estudios epidemiológicos han sugerido que en la patogenia de la psicosis los factores genéticos tendrían relativamente una menor importancia en favor de la contribución de factores ambientales, mostrando asociaciones fuertes y consistentes entre múltiples exposiciones ambientales y psicosis, como por ejemplo el consumo de cannabis o haber sufridos traumas en la infancia (97,98). Los estudios de genética molecular en individuos no emparentados dan estimaciones de heredabilidad sustancialmente más bajas que los estudios de gemelos (99). En conjunto, la evidencia de estudios epidemiológicos y las diferencias en las estimaciones de heredabilidad entre estudios de gemelos y moleculares han sugerido que los factores ambientales podrían tener un papel más importante en la etiología de los trastornos psicóticos de lo que se pensaba inicialmente (95).

Los principales factores de riesgo ambientales recogidos en la literatura para psicosis se pueden agrupar según el periodo del desarrollo en el que la

exposición podría influir en el riesgo, es decir, en etapas pre y perinatales, la infancia y la adolescencia (96) (ver figura 1).

Figura 1: Factores ambientales asociados al desarrollo de trastornos psicóticos. Modificado de Zwicker y colaboradores (96).

Exposición	Prenatal	Perinatal	Infancia	Adolescencia	Nivel de evidencia
Desnutrición	→				++
Anemia materna	→				++
Metales pesados	→				++
Estrés materno	→				+
Toxoplasma gondii	→				+++
Infección viral	→				+++
Estatus minoritario	→				++
Desigualdad ingresos	→				+
Bajo estatus socioeconómico	→				+++
Déficit Vitamina D		→			++
Complicaciones obstétricas		→			++
Estación nacimiento		→			+++
Parto prematuro		→			++
Migración		→			+++
Residencia urbana		→			+++
Trauma infantil			→		+++
Bullying			→		++
Traumatismo craneal			→		++
Estimulantes			→		++
Cannabis				→	+++
Tabaco				→	+++

(+++) Alto nivel evidencia. (++) Medio nivel evidencia. (+) Bajo nivel evidencia.

La desnutrición materna antes y durante el embarazo se ha relacionado con mayor vulnerabilidad a padecer esquizofrenia. Esta hipótesis derivó de 3 estudios sobre dos periodos de hambruna, el invierno del hambre holandés entre 1944 y 1945 y el que ocurrió en China durante 1959-1961, en los que se evidenciaron aumentos posteriores en los casos de esquizofrenia con una tasa casi del doble en la descendencia de madres que dieron a luz durante este período (100,101). La teoría más extendida sobre el mecanismo cómo la desnutrición aumenta el riesgo de esquizofrenia en la descendencia ha sido la deficiencia de micronutrientes, como la vitamina D, folato y el hierro (100,102). También se ha relacionado la desnutrición proteico-energética o patrones dietéticos pocos saludables, como factores dietéticos de vulnerabilidad para el desarrollo de psicosis (103).

Por otra parte, se ha relacionado la exposición a metales pesados del medio ambiente, como el plomo y el cadmio, junto con otros componentes de la contaminación ambiental, con un aumento del riesgo en el desarrollo de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (86).

Existen evidencias que sugieren que algunas infecciones maternas ocurridas durante el periodo prenatal se relacionan con una mayor vulnerabilidad a la esquizofrenia en la descendencia, por ejemplo con infecciones por virus de la rubeola, influenza, toxoplasma gondii y virus de herpes simple tipo 2 (104).

Sumado a lo anterior, el estrés maternal por la exposición a eventos vitales adversos durante el embarazo se ha relacionado con un mayor riesgo de trastornos del espectro de la esquizofrenia en la descendencia. Algunos de estos factores estresantes durante el embarazo fueron exposición a guerras, terremotos, inundaciones, muerte de un cónyuge o pariente cercano y el embarazo no deseado (105).

Según la literatura, las complicaciones obstétricas aumentaron alrededor de 2 veces el riesgo de esquizofrenia (104). Los resultados de diversos metaanálisis sugieren que complicaciones relacionadas con el embarazo (por

ejemplo, hemorragia, preeclampsia, diabetes, incompatibilidad rhesus), un crecimiento y desarrollo fetal anormal (como un bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, perímetro cefálico pequeño) y complicaciones del parto (como parto prematuro, rotura prematura de membranas, asfixia, útero atonía y cesárea de emergencia) se asocian a un aumento del riesgo de esquizofrenia entre los nacidos (106,107).

En relación a los factores de riesgo pre y perinatales, como las infecciones o el estrés, se ha propuesto que la activación inmunitaria y la consiguiente inflamación como mecanismos que contribuyen a una alteración del neurodesarrollo normal y al aumento en el riesgo de psicosis. Por ejemplo, personas expuestas a altos niveles de inflamación en el útero tienen un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia en la edad adulta y, al contrario, niveles elevados de moléculas antiinflamatorias en el útero reducen el riesgo de desarrollar psicosis en la edad adulta (96).

Dentro de los factores ambientales de riesgo para la psicosis, uno de los hallazgos con mayor evidencia en estudios epidemiológicos sobre la esquizofrenia ha sido su asociación con el período estacional del nacimiento, concretamente durante el invierno y principios de la primavera. Las personas nacidas durante este período presentaron un riesgo de esquizofrenia aumentado entre 5-15 % y hay una disminución similar en el riesgo de esquizofrenia entre los nacidos durante el otoño (104,108).

Otros factores de riesgo de psicosis bien documentados ha sido el uso de drogas, entre ellas existe mayor evidencia para los estimulantes, el cannabis y el tabaco. El abuso de psicoestimulantes se ha asociado típicamente con psicosis aguda, aunque personas con antecedentes familiares de enfermedad mental que usan estimulantes de forma recreativa parecen ser más vulnerables a los síntomas psicóticos persistentes y el riesgo de psicosis se extiende a los niños con antecedentes familiares de enfermedades mentales que toman estimulantes para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (96). El consumo de cannabis se ha asociado de forma consistente con el desarrollo de trastornos psicóticos (109,110), existiendo una relación dosis-

respuesta positiva entre los niveles de consumo de cannabis y los síntomas psicóticos (97), así como pruebas que indican que el consumo de cannabis precedía al inicio de la psicosis (111). También existen evidencias que confirmaron la relación entre el consumo de tabaco y los trastornos psicóticos, con un riesgo de psicosis entre 2 y 3 veces en comparación con los no fumadores y asociación entre el consumo precoz de tabaco y resultados posteriores relacionados con la psicosis en adultos jóvenes (112,113).

Otros factores de riesgo para la psicosis de tipo sociodemográfico se han descrito la migración, vivir en medio urbano, un bajo nivel socioeconómico de los padres, desigualdad en nivel de ingresos y grupos étnicos minoritarios (96). Estos factores tienden a permanecer constantes durante todo el desarrollo y también tienen implicaciones de gran alcance sobre la salud general a lo largo de la vida. La migración se ha demostrado como un factor de riesgo de esquizofrenia, encontrándose tasas de incidencia hasta 3 veces mayores para esquizofrenia en población migrante (114). Estos autores describen como posibles explicaciones a esta asociación a las experiencias discriminatorias, la desventaja étnica, el ambiente urbano o el consumo de cannabis. En cuanto a vivir en medio urbano, la crianza en un centro urbano se asoció con un riesgo más del doble de psicosis en comparación con la crianza rural (82) y se encontró que el aumento de riesgo tenía relación directa al tiempo total de residencia en un entorno urbano (115).

Otros factores relacionados con un mayor riesgo de psicosis serían la edad paterna avanzada, el traumatismo craneoencefálico, la epilepsia, enfermedades autoinmunes e infecciones graves, la participación en el acoso (tanto como víctima, como acosador) y los eventos adversos en la infancia, éstos últimos serán desarrollados específicamente en el siguiente apartado (1,116).

1.4. Experiencias adversas en la infancia (EAI).

1.4.1. Definición.

Aunque se han realizado numerosos estudios sobre la relación de las EAI con múltiples problemas de salud a nivel biológico, psicológico y social, no hay consenso entre los investigadores sobre una definición común de las EAI. Inicialmente los estudios se centraban en un único tipo de abuso, sobre todo el abuso sexual y maltrato físico, pero progresivamente se fueron añadiendo otras hasta llegar al estudio de Felitti et al (117) en el que evaluaron hasta 7 tipos de EAI diferentes, incorporando el maltrato psicológico y otras categorías de disfunción en el hogar, como abuso de drogas en el hogar, enfermedad mental o suicidio en la familia, comportamientos violentos hacia la madre o estancia en prisión de algún miembro de la familia a las dos iniciales de abuso sexual y maltrato físico. Otros autores ampliaron el concepto de EAI añadiendo otras categorías, como negligencia física y emocional, ser testigo de violencia doméstica, ser testigo de violencia, sufrir discriminación, vivir en un vecindario inseguro, sufrir bullying y estancia en un orfanato (118). A lo anterior otros autores suman la separación o divorcio de los padres, bajo nivel socioeconómico, victimización por pares, aislamiento o rechazo de pares y la exposición a violencia en la comunidad (119).

Lo anterior pone de manifiesto que las EAI no tienen una definición clara y consistente en los diferentes trabajos publicados. Kalmakis et al (120) realizaron un trabajo de revisión bibliográfica para aportar una definición operativa para las EAI y concluyen que son “eventos infantiles, que varían en severidad y a menudo crónicos, que ocurren en el entorno familiar o social de un niño, que causan daño o angustia, lo que altera la salud y el desarrollo físico o psicológico del niño”. Esta definición sugiere un amplio espectro de experiencias con la característica de producir un daño o estrés tan importante como para repercutir en la salud física y/o mental.

1.4.2. Prevalencia.

Las EAI son una condición frecuente en la población general. El estudio pionero de Felitti et al sobre EAI en población general evidenció que hasta el 52,1% de la población había presentado al menos una experiencia adversa en la infancia a lo largo de su vida (117). En estudios posteriores los valores de prevalencia de las EAI presentan alta variabilidad. En un estudio multinacional, Kessler et al (121), hallaron una prevalencia de haber sufrido al menos una experiencia adversa en la infancia en sujetos de países desarrollados del 38,4%, entre ellos el 60 % había sufrido una EAI, el 22,5 % dos, el 9 % tres, el 5 % cuatro y el 4,2 % cinco o más. En otro estudio se registró que el 56,8% de la población había tenido al menos una EAI y más de 5 EAI el 8,4% (122). En un estudio de Estados Unidos con más de 200000 encuestados, el 61,6% tenía al menos una EAI y el 24,6% informaron de 3 o más EAI, existiendo asociación con la raza (negra, hispana, multirracial), menor nivel educativo, bajos ingresos económicos, desempleo y condición sexual (homosexuales, bisexuales) (123). En un reciente metaanálisis, se encontró una prevalencia media de 23,5% de sujetos con una EAI y del 18,7% con dos o más EAI en Europa y del 23,4% con una EAI y del 35,0% con dos o más EAI en América del Norte (124). Además, las EAI no ocurren de forma independiente sino que parecen estar interrelacionadas, por lo que haber sufrido una EAI aumenta de forma significativa la probabilidad de tener EAI adicionales (125,126).

En nuestro país, un informe sobre el maltrato infantil en la familia publicado en 2011 (127) se estimaba que el 4,25% de los menores entre 8 y 17 años eran víctimas de maltrato en el ámbito familiar. En un estudio más reciente (128), se entrevistó a más de 2000 personas adultas analizando 10 tipos de EAI ocurridas antes de los 18 años, entre éstas se tuvieron en cuenta, los abusos físicos, sexuales y violencia familiar, junto a otras adversidades como las económicas, las enfermedades físicas, la muerte parental, otras pérdidas parentales, la enfermedad mental, delincuencia y consumo de drogas en los padres. Se obtuvo que alrededor del 21% de la muestra había sufrido algún tipo de experiencia adversa a lo largo de la infancia o adolescencia, la muerte parental con un 11,3% registró la prevalencia más alta, a continuación,

la enfermedad física en la infancia con un 3,2%, los abusos físicos con un 3%, la enfermedad mental de los padres con un 2,6% y otras pérdidas con un 2%. Las EAI menos frecuentes fueron el abuso sexual con un 0,2% y la violencia familiar con un 0,7%.

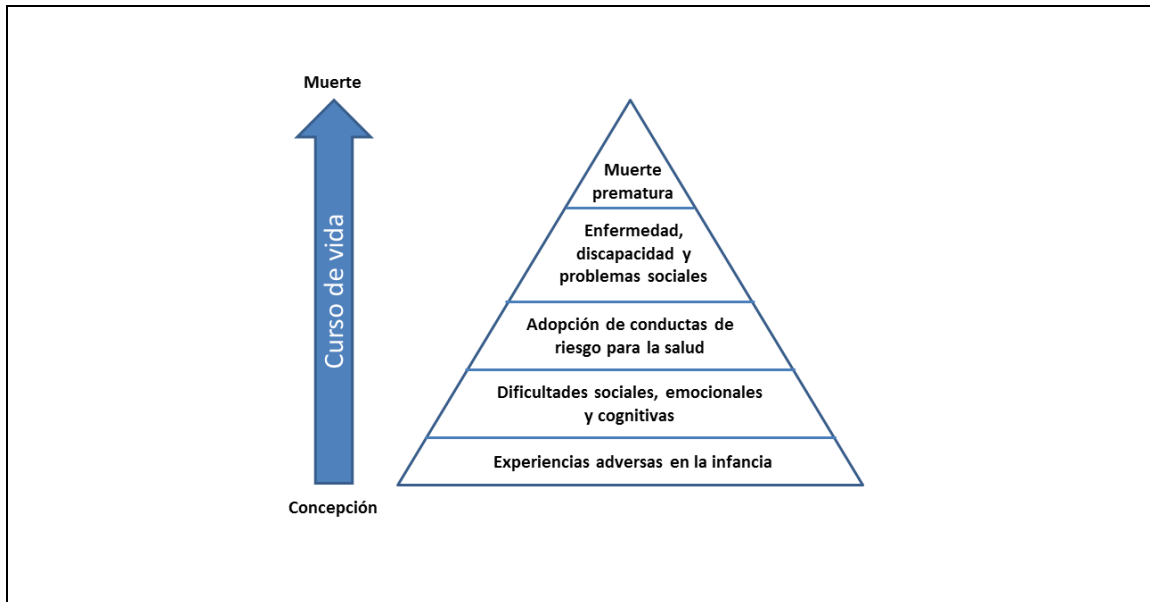
1.4.3. Impacto en salud física.

Existe extensa evidencia en la literatura científica sobre las consecuencias de las EAI sobre el estado de salud físico, pudiendo afectar negativamente a la salud en cualquier momento de la vida (129) produciendo sintomatología orgánica y patologías físicas crónicas (122). Las EAI se han relacionado con numerosas enfermedades físicas y condiciones adversas para la salud, entre ellas se encuentran la diabetes mellitus (DM) (130), la obesidad (117,131), enfermedades de transmisión sexual (117), enfermedades autoinmunes como el asma (132), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (117,133), enfermedades cardíacas (134), accidente cerebro vascular (ACV), el cáncer, las fracturas y las hepatopatías (117). Además, se han asociado las EAI con otras condiciones adversas de salud, como la mortalidad precoz (135), paternidad prematura y parto prematuro (136), conductas de riesgo (124,137), mala salud autoinformada, desempleo y malos resultados académicos y de bienestar social (138). En general, los hallazgos de numerosos estudios sugieren que las implicaciones de las EAI en el curso de la vida son multifacéticas y afectan los dominios cognitivos, físicos, emocionales y sociales, constituyendo un factor importante en el desarrollo precoz de problemas de salud físicos, mentales y conductuales y su exposición incrementa el uso y demanda de los servicios de salud (138,139).

Se ha propuesto un modelo teórico sobre la mortalidad prematura producida por las EAI (**ver figura 2**), el cual refleja de manera escalonada desde el nacimiento hasta la muerte precoz cómo las EAI influyen en una serie de factores que conducen a la muerte precoz (117). En este modelo inicialmente aparece un deterioro a nivel social, emocional y cognitivo, que tiene como resultado la consecución de conductas de riesgo para la salud como paso previo al desarrollo de enfermedades, problemas sociales y

discapacidad, que, en última instancia, producirían la mortalidad prematura del individuo dentro de su comunidad.

Figura 2: Modelo teórico sobre la mortalidad prematura de las EAI desde el nacimiento hasta la muerte. Modificado de Felitti y colaboradores (117).



Las EAI también se han relacionado con el desarrollo de patologías médicas crónicas, existiendo una relación directamente proporcional entre la cantidad de EAI sufridas y el número de enfermedades médicas que aparecen a lo largo de la vida (140). Las personas con al menos cuatro EAI tenían un mayor riesgo de todos los resultados de salud en comparación con las personas sin EAI. Las asociaciones eran débiles o modestas para la inactividad física, el sobrepeso u obesidad y la diabetes (OR de menos de dos); moderado para fumar, consumo excesivo de alcohol, mala salud autoevaluada, cáncer, enfermedad cardíaca y enfermedad respiratoria (OR de dos a tres), fuerte para la toma de riesgos sexuales, enfermedad mental y consumo problemático de alcohol (OR de más de tres a seis), y más fuerte para el uso problemático de drogas y la violencia interpersonal y autodirigida (OR de más de siete) (140). En otro estudio se relacionó de forma directa el número de EAI presentadas con la mayor probabilidad de presentar infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad coronaria, ACV, DM, asma, regular o mala salud, angustia mental frecuente y discapacidad (141). Además, el estado socioeconómico influye de forma importante en la asociación entre las EAI y el desarrollo de

enfermedades, de forma que las personas con un bajo nivel socioeconómico que han presentado EAI sufren patologías físicas crónicas unos 10 años antes de media que las personas ricas en las mismas condiciones (134).

En los últimos años, se han investigado los mecanismos subyacentes que expliquen la asociación entre las EAI y el mal resultado para la salud en la edad adulta (138). Estos autores sugieren que los primeros años de vida, desde el nacimiento hasta los seis años, constituyen una etapa muy sensible a los efectos perjudiciales de las EAI debido al rápido periodo de crecimiento y desarrollo cerebral. En ausencia de un apego seguro y relaciones de amortiguación clave con los cuidadores, las EAI y otros tipos de adversidad infantil como la pobreza, la inseguridad alimentaria, las malas oportunidades educativas y la violencia comunitaria pueden promover un tipo de respuesta al estrés conocida como estrés tóxico. El estrés tóxico se ha diferenciado de otros tipos de estrés, pues sus fuentes son graves, prolongadas e impredecibles y el estrés tóxico representa un secuestro de los mecanismos normales de respuesta al estrés mediados por el cerebro. La sobreactividad sostenida de la respuesta al estrés se ha comprobado que altera el desarrollo, la arquitectura y la función normales del cerebro, produce una desregulación del sistema endocrino e inmunológico e incluso se ha observado que promueve cambios hereditarios dentro del epigenoma.

Se ha referido que las EAI contribuyen a las condiciones crónicas y la discapacidad a través de dos vías interrelacionadas, la desregulación de los procesos de respuesta al estrés mediados centralmente, lo que potencialmente conduce a un estado de inflamación persistente de bajo grado y por otra parte, la promoción de comportamientos como la impulsividad, las deficientes relaciones sociales, que se derivan de cambios estructurales y del neurodesarrollo en el cerebro y, a su vez, promueven la adopción de comportamientos de riesgo para la salud, como el tabaquismo o el abuso de tóxicos (138). Con el tiempo, estos procesos pueden tener un efecto de desgaste en el cuerpo y aumentan el riesgo de futuras enfermedades crónicas, como el síndrome metabólico, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, diabetes, EPOC y cáncer.

El trauma infantil se ha asociado con un aumento de los niveles de marcadores inflamatorios en la edad adulta, lo que proporciona un posible mecanismo a través del cual las adversidades infantiles podrían afectar el desarrollo de la psicosis (96).

1.4.4. Impacto en salud mental: las EAI y las PNA.

Además de su asociación con las enfermedades físicas, las EAI podrían actuar aumentando la vulnerabilidad hacia las alteraciones psicopatológicas a lo largo de la vida. Este impacto parece ser de tal magnitud que los antecedentes de EAI podrían predecir la aparición de trastornos mentales con varias décadas antes de la aparición de psicopatología (142).

En la literatura científica se han recogido numerosas evidencias sobre la relación entre las EAI y la propensión a desarrollar trastornos psicóticos, incluida una revisión sistemática (143) y un metaanálisis (98). En adolescentes y adultos con antecedentes de EAI, la probabilidad de desarrollar un trastorno psicótico o síntomas psicóticos positivos fue de entre 2,78 y 11,50 veces, diferencias relacionadas con la metodología del estudio o los tipos de EAI (98,144). Además, en diferentes estudios se han encontrado una relación dosis-respuesta para los EAI y las PNA, de manera que cuánto mayor número de EAI se producía un aumento importante del riesgo de trastornos o síntomas psicóticos, de hasta dos veces y media por cada adversidad adicional (98,145,146).

Existen evidencias de que las EAI precedieron temporalmente al inicio de la psicosis, datos procedentes de estudios longitudinales que hallaron que las EAI predecían síntomas psicóticos futuros antes de un trastorno psicótico establecido (147,148) y que la eliminación de las EAI estaba asociado a una reducción significativa en experiencias psicóticas posteriores (149). Además, las personas con psicosis y antecedentes de EAI en comparación con aquellos sin antecedentes de EAI presentaron tasas más altas de síntomas psicóticos

positivos y negativos, mayor probabilidad de comportamiento e ideación suicida, trastornos comórbidos depresivos y ansiosos, déficits cognitivos y resistencia al tratamiento, así como mala adherencia a la medicación y hospitalizaciones más tempranas y frecuentes (150–154). La potencia de la asociación entre las PNA y las EAI se ha reflejado en la literatura, ya que la relación se mantuvo al analizar conjuntamente otras variables, tales como, antecedentes psiquiátricos familiares, comorbilidades psiquiátricas, consumo de cannabis, riesgo genético, etnia y nivel educativo, sugiriendo que las EAI tienen un efecto independiente de estas variables (155).

Diversos estudios han encontrado cierto grado de especificidad en las relaciones entre los distintos tipos de EAI y las dimensiones de los síntomas de psicosis, como el abuso sexual infantil con las alucinaciones y la negligencia con los síntomas de paranoia (156). En otro trabajo en personas con primeros episodios psicóticos y EAI, el abuso sexual infantil, abuso físico infantil y separación de los padres mostraron asociaciones significativas con la dimensión positiva; mientras que la crianza en recurso protegido se asoció con la dimensión excitada, independientemente de los otros tipos de EAI (157). Por otro lado, en el anterior estudio no se encontraron asociaciones significativas entre la muerte de los padres y cualquiera de las dimensiones de los síntomas.

Por otra parte, las EAI en la psicosis se han asociado a peores resultados clínicos y psicosociales, como por ejemplo, disfunción social, victimización, delincuencia y falta de vivienda (158). Las EAI de carácter interpersonal caracterizados por la intención de hacer daño (por ejemplo, abuso físico o sexual) se han relacionado con una peor evolución del trastorno psicótico (147,159). El trauma infantil se asoció con deterioro funcional y social en pacientes adultos con esquizofrenia (160), los tipos específicos de abuso y negligencia, como la negligencia física y el abuso y negligencia emocional, influyeron en la discapacidad y la asociación más sólida fue la negligencia física. El abuso sexual, en particular, se relacionó con peor funcionamiento de los roles y habilidades de funcionamiento social en adultos con esquizofrenia (161,162). También los antecedentes de EAI en personas con primeros episodios psicóticos se asociaron con una menor probabilidad de trabajar o

vivir con la familia al inicio del tratamiento, con niveles más bajos de satisfacción en las relaciones familiares y sociales, con un funcionamiento social deficiente en las primeras etapas del desarrollo y con un funcionamiento académico deficiente a partir de la adolescencia temprana (150).

También se ha encontrado una relación entre las EAI con todo el continuo de la psicosis, personas con riesgo clínico alto de psicosis y psicosis subclínica, y no sólo con las psicosis ya diagnosticadas (155). Estos hallazgos apoyan la teoría del continuum de la psicosis que sugiere que los trastornos psicóticos no son categorías diferenciadas e independientes del resto de los trastornos mentales, sino que se distribuirían en un continuo progresivo desde los trastornos afectivos a los psicóticos. Se ha descrito que un 4% de la población presentaría síntomas psicóticos sin ningún tipo de diagnóstico y la presencia de síntomas psicóticos en casi todos los trastornos mentales (depresión, trastornos obsesivos, trastornos de ansiedad, etc.) (163).

Además, las EAI no parecen ser específicas de las psicosis. También se han asociado con otros trastornos mentales como con los trastornos del estado de ánimo, ansiedad y uso de sustancias y los trastornos límite de la personalidad, así como con el suicidio (155,164–169). Sin embargo, muchos de estos estudios de comorbilidad no incluyeron la evaluación de trastornos psicóticos o de personalidad también relacionados con las EAI (121,170). Esta situación dificulta su interpretación dada la asociación bidireccional descrita entre las experiencias psicóticas y los trastornos mentales en la población general (171–173) y la presencia de EAI entre las personas con experiencias psicóticas (171,174). La alta comorbilidad descrita será desarrollada con mayor extensión en un apartado posterior.

1.5. Comorbilidad de las Psicosis no Afectivas.

Las PNA presentan una alta comorbilidad con otras enfermedades psiquiátricas y médicas.

1.5.1. Comorbilidad psiquiátrica.

Las comorbilidades psiquiátricas son comunes entre los pacientes con PNA, sobre todo en la Esquizofrenia. El trastorno comórbido más predominante es el abuso de sustancias, según estudios epidemiológicos y clínicos existe sólida evidencia de que alrededor del 50 % de personas con Esquizofrenia padecen a lo largo de la vida un trastorno por consumo de sustancias (175,176). También los trastornos de ansiedad y los trastornos depresivos son muy frecuentes, con una prevalencia estimada del 50 % para la depresión, del 15% para el trastorno de pánico, el 29% para el trastorno de estrés postraumático y el 23% para el trastorno obsesivo compulsivo (177).

Los pacientes con PNA presentan a menudo síntomas depresivos y de ansiedad, frecuentemente pueden aparecer al mismo tiempo que los síntomas psicóticos y se ha demostrado que son factores interrelacionados cuando son evaluados en la esquizofrenia. También se han propuesto los síntomas de ansiedad y depresión como factores que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de experiencias psicóticas, estando en relación directa con el nivel de angustia experimentado y con el contenido de los síntomas psicóticos (178). Además se ha sugerido que los síntomas de ansiedad y depresión constituyen elementos que podrían predecir y aumentar el riesgo de empeoramiento de los síntomas o aumentar el riesgo de inicio de un primer episodio psicótico (179).

Las PNA graves como la Esquizofrenia normalmente presentan un periodo prodrómico en el que existe un riesgo ultra alto de psicosis (*Ultra-High Risk*, UHR), evidenciándose elevadas tasas de comorbilidad con ansiedad y depresión en personas con UHR, siendo más frecuente la clínica depresiva (180). Además se ha establecido que las comorbilidades afectivas suponen un factor de riesgo para la psicosis en sujetos con UHR (51).

1.5.1.1. *Trastornos de Ansiedad y PNA.*

Los trastornos de ansiedad han sido infraestimados en relación con las psicosis por distintas razones (181). Por ejemplo, tradicionalmente los sistemas de diagnóstico han dado mayor importancia a los trastornos considerados más “graves” como los trastornos psicóticos frente a otros “menores” como los trastornos de ansiedad. Además, los clínicos e investigadores han relegado a un segundo plano el manejo de los síntomas de ansiedad frente a la clínica psicótica, incluso considerando la ansiedad como algo secundario a la psicosis con menor repercusión y no como una entidad propia, independiente y comórbida significativa. Sin embargo, este paradigma ha cambiado en los últimos años al reconocerse a los síntomas de ansiedad como un factor importante de morbilidad en pacientes con psicosis (177). De hecho, algunos autores los consideran como un aspecto central de la esquizofrenia, particularmente los síntomas de pánico y ansiedad social (182).

Existen evidencias de mayores tasas de prevalencia de los trastornos de ansiedad en personas con Esquizofrenia y trastornos relacionados en comparación con la población general. En estudios de revisión se evidenciaron cifras de prevalencia muy heterogéneas entre el 35 y el 65% (177,181,183), debido a que la mayoría de estudios fueron en muestras clínicas con pequeño tamaño muestral (181). Las tasas de prevalencia de los trastornos de ansiedad entre los adultos con esquizofrenia varían desde un 10-15% estimado para el trastorno de pánico comórbido hasta un 12-29% estimado para el trastorno de estrés postraumático (TEPT) comórbido y un 12-23% estimado para el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) comórbido (177). Posteriormente, en un metanálisis de 52 estudios con un total de 4000 pacientes, se estimó que el 38,3% de pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia tenían asociado al menos un trastorno de ansiedad (184). Por orden de frecuencia, la fobia social fue el trastorno de ansiedad más frecuente con un 14,9%, en segundo lugar, el TEPT con un 12,4%, en tercer lugar, el TOC con un 12,1%, en cuarto lugar, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) con un 10,9%, después el trastorno de pánico con un 9,8% y por último la fobia específica con un 7,9%.

La clínica ansiosa en la Esquizofrenia puede manifestarse como una reacción a condiciones externas, de forma secundaria a sintomatología psicótica positiva o como una entidad comórbida. La comorbilidad con un trastorno de ansiedad puede empeorar significativamente la presentación clínica, el pronóstico, la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes con Esquizofrenia y otras psicosis, independientemente de su relación con síntomas positivos o negativos (177,185).

En este sentido, la presentación de fobia social, de un TOC o crisis de pánico se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar esquizofrenia de entre 2,6 a 3,5 veces (48). En personas con un primer episodio psicótico la presentación conjunta con un trastorno de ansiedad producía peores resultados iniciales, la comorbilidad con la fobia social, TEPT, TOC y trastorno de pánico se correlacionaba con importante aumento en intentos de suicidio en personas con esquizofrenia, la presencia de fobia social, TOC o trastorno de pánico en la esquizofrenia y otras PNA provocaba mayor gravedad de los síntomas psicóticos (181) y, por último, la asociación de trastorno de pánico con la esquizofrenia aumentaba la probabilidad de sufrir un trastorno por uso de sustancias (186). En la literatura científica se ha sugerido relación entre los síntomas de ansiedad con una mayor psicopatología general en la esquizofrenia, particularmente, la clínica de ansiedad social con síntomas productivos (187) y síntomas de pánico con la paranoia (188) y con alucinaciones auditivas (189). Además, en el desarrollo de la esquizofrenia se ha descrito un mayor deterioro asociado a síntomas de ansiedad, con alucinaciones más intensas, aislamiento, depresión, desesperanza y un peor funcionamiento (187).

Además, los pacientes con esquizofrenia y trastorno de pánico asociado presentaron un mayor riesgo de recaída psicótica (190) y de utilización de los servicios sanitarios, en relación a personas con esquizofrenia sin dicha comorbilidad (191). En este sentido, los datos sugieren que los trastornos de ansiedad asociados a PNA tienen como resultado un mayor deterioro neurocognitivo (181). A modo de ejemplo, la comorbilidad con fobia social

manifiesta menor flexibilidad del pensamiento abstracto en personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia.

La comorbilidad de trastornos de ansiedad con la esquizofrenia se ha asociado con diversos indicadores de peor pronóstico general, por ejemplo la asociación con fobia social, TEPT, TOC y trastorno de pánico se relacionaron con una peor calidad de vida y funcionamiento general en comparación con personas con esquizofrenia sin comorbilidad con trastornos de ansiedad (181). También existen evidencias sobre la correlación positiva entre insight y la ansiedad, donde un mejor insight también se correlacionó con una peor calidad de vida y síntomas positivos más graves, sin que se haya establecido de forma clara el papel del insight y la ansiedad de forma independiente en el peor resultado de la esquizofrenia (192).

El uso de los servicios sanitarios puede constituir una medida importante sobre el resultado de la comorbilidad de los trastornos de ansiedad con la psicosis. En este sentido, existen estudios de evaluación sobre los costes de los servicios médicos en pacientes con esquizofrenia y comorbilidad con TEPT y trastorno de pánico, que evidenciaron un aumento de los gastos sanitarios en comparación con personas sin ansiedad comórbida (181). En otro estudio se mostró que los pacientes con esquizofrenia y ataques de pánico tenían más de 50 veces más probabilidades de haber sido atendidos por un médico y más de 25 veces más probabilidades de haber ido a un centro de salud mental en los 6 meses anteriores, en comparación con los pacientes con esquizofrenia solamente (191). Hay datos que sostienen mayor deterioro neurocognitivo en personas con psicosis y comorbilidad con trastornos de ansiedad, concretamente la asociación con la fobia social obtuvo una menor flexibilidad del pensamiento abstracto, pacientes con esquizofrenia y TEPT tuvieron un deterioro más marcado en distintas áreas (percepción y planificación visoespacial, habilidades organizativas y de construcción, dominios de atención, memoria de trabajo y función ejecutiva) y en la comorbilidad con el TOC desempeñaron significativamente peor las pruebas de coordinación motora y cambio de conjuntos de atención (181). En último término, se ha sugerido que la ansiedad puede influir sobre el tratamiento con antipsicóticos en la

esquizofrenia a largo plazo, pues en un ensayo clínico el empeoramiento de los síntomas de ansiedad fue uno de los factores predictores más importantes para el cambio de tratamiento antipsicótico (193).

En el lado opuesto, se sugiere que la comorbilidad entre los trastornos de ansiedad y la psicosis obtiene resultados más positivos (175). Como ejemplos, existen datos que sugieren que los pacientes con TOC y esquizofrenia obtienen mejor funcionamiento general en la escala de evaluación global del funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*, GAF), sufren menos síntomas negativos y presentan más tiempo de formación educativa (194); también se han encontrado estudios donde relacionan la ansiedad social con aumento de autoestima y mejor teoría de la mente (195). Finalmente, los pacientes con esquizofrenia y trastorno de pánico comórbido tenían un mayor coeficiente intelectual verbal y una mejor resolución de problemas, cambio de conjuntos, recuerdo retardado, atención y fluidez verbal en comparación con los pacientes con esquizofrenia sin ansiedad comórbida (196).

En resumen, los trastornos de ansiedad con frecuencia se presentan en personas con diagnóstico de PNA, aunque clásicamente haya sido infraestimados y suponen una importante fuente de sufrimiento y disfunción en el desarrollo de la psicosis, pudiendo afectar a la presentación clínica, el pronóstico, la funcionalidad y la calidad de vida.

1.5.1.2. Trastornos afectivos.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es otro trastorno psiquiátrico que frecuentemente coexiste con la esquizofrenia y otras PNA. Los primeros estudios de evaluación de la depresión en la Esquizofrenia hallaron tasas de prevalencia entre el 7 y el 70 %, lo que promovió el desarrollo de instrumentos de valoración de la depresión específicos para la esquizofrenia (178). Se ha estimado que entre el 23 y el 57% de los adultos con esquizofrenia sufren una depresión concomitante, lo que produce peor pronóstico clínico y empeoramiento en la calidad de vida en comparación de los pacientes sin

depresión (177). Esta prevalencia aumenta sobre todo en personas con un primer episodio de psicosis, con tasas que oscilan entre el 17% y 83% (197) y una tasa de prevalencia media del 26 %, es decir al menos 1 de cada cuatro personas (198).

Según otros autores, la prevalencia del TDM en la esquizofrenia es de alrededor del 40%, pero según la etapa de la enfermedad (temprana o crónica) y los factores de estado (aguda o post-psicótica) puede existir elevada variabilidad, los episodios agudos presentan tasas de hasta el 60%, mientras la esquizofrenia post-psicótica tiene tasas de depresión moderada a grave que varían entre el 20% en la esquizofrenia crónica y el 50% después del tratamiento del primer episodio (199).

Los síntomas depresivos en la esquizofrenia pueden ocurrir en todas las fases de la enfermedad, tanto en los pródromos, fase aguda y post-psicótica, relacionándose con unos elevados niveles de angustia y un mayor riesgo de recaídas cuando estos síntomas persisten en la fase crónica de la esquizofrenia (200). Se ha evidenciado que dentro de los síntomas de la depresión asociada a la psicosis, el autoestigma, la vergüenza, la dificultad para recuperar la confianza en los propios pensamientos tras la mejoría de las creencias delirantes y la falta de motivación son características centrales en lugar de otros síntomas más "biológicos" como despertarse temprano en la mañana, variación diurna en el estado de ánimo o pérdida del apetito (199).

Para algunos autores, la depresión y los síntomas del estado de ánimo en general constituyen una dimensión clínica más dentro de las PNA (199). Según estos autores, se pueden considerar como prueba de ello las altas tasas de depresión observadas en personas con riesgo ultra alto de psicosis y en personas con primeros episodios psicóticos, pero, sobre todo, la presencia sistemática de inestabilidad del estado de ánimo de forma precoz en el curso de las psicosis. La inestabilidad en el estado de ánimo y el afecto negativo se han asociado con el pensamiento paranoide clínico y no clínico y con la aparición y persistencia de alucinaciones auditivas (201). Elevadas tasas de eventos traumáticos en la infancia se han relacionado tanto con las PNA como

con la depresión en comparación con la población general (145), indicando que pueden resultar factores importantes en la patogenia de ambos trastornos. De este modo, la inestabilidad del estado de ánimo podría resultar un factor mediador entre episodios traumáticos en la infancia y el desarrollo de psicosis, como por ejemplo el acoso y la ideación persecutoria o el abuso sexual infantil y la clínica psicótica (202).

Se han propuesto mecanismos para explicar los elevados niveles de inestabilidad del estado de ánimo en la esquizofrenia y como esto se relaciona con el desarrollo de la depresión en personas con psicosis (199). Entre estos mecanismos se han postulado estrategias de regulación emocional cognitiva desadaptativas que incluyen la selección de situaciones, cavilación, preocupación, reevaluación y evitación experiencial. Otras explicaciones sobre la íntima asociación de la depresión con la clínica psicótica, especialmente en fases iniciales, es que la depresión en la esquizofrenia es el resultado final de la desregulación afectiva que se inicia en la adolescencia y evoluciona hacia los primeros estadios de la psicosis (180). Por otra parte, Birchwood planteó 3 vías diferentes en la patogenia de la depresión en la esquizofrenia (203), la depresión intrínseca a la psicosis, la depresión como reacción psicológica al diagnóstico y sus implicaciones a nivel social y la depresión relacionada con el trauma histórico infantil.

Clásicamente se pensaba que la comorbilidad con trastornos del estado de ánimo en la esquizofrenia podría indicar un mejor pronóstico, como por ejemplo, que los pacientes pueden acceder antes al tratamiento (198) o que tienen una mayor conciencia de su enfermedad mental que aquellos sin depresión comórbida, lo que sugiere que la comorbilidad puede estar relacionada con un mayor grado de insight (204). Sin embargo, los trastornos depresivos están asociados a una peor evolución de la esquizofrenia, constituyendo el factor más importante en el suicidio consumado en la esquizofrenia y empeorando a largo plazo la recuperación funcional y la calidad de vida (199). Los pacientes con esquizofrenia y depresión comórbida presentaban mayor riesgo de recaída psicótica en el futuro, períodos de hospitalización más frecuentes y prolongados, peor calidad de vida y

funcionamiento, riesgo aumentado de sufrir un problema de seguridad (episodio de violencia hacia uno mismo o los demás, ser arrestado, victimizado, suicidio), tenían más problemas de consumo de drogas, referían mayor insatisfacción con la vida, peor funcionamiento mental, malas relaciones familiares y pobre adherencia a la medicación (205).

La literatura ha evidenciado que la depresión está significativamente asociada con la gravedad de los síntomas en los grupos de psicosis crónica y temprana, concretamente, con la severidad de las alucinaciones auditivas, delirios persecutorios, delirios grandiosos, niveles de paranoia y aspectos específicos en la escucha de voces (206). En primeros episodios de psicosis, la mayor gravedad de los síntomas depresivos, se asoció con una mayor gravedad de los síntomas psicóticos positivos concurrentes (198).

Existe una discrepancia en la relación entre los síntomas depresivos y los síntomas negativos. Se ha publicado un metaanálisis en el que encontraron que una mayor gravedad de los síntomas negativos se asoció con una mayor gravedad de los síntomas depresivos en primeros episodios psicóticos (198). Por el contrario, otra revisión metanalítica reflejó que los síntomas negativos más altos predecían menor probabilidad de relación con síntomas depresivos concurrentes (207).

La evaluación integral, diagnóstico y tratamiento precoz de la psicopatología depresiva resultan esenciales para mejorar el pronóstico y reducir el riesgo de suicidio en personas con psicosis, sobre todo en primeros episodios (198).

1.5.1.3. Trastorno por uso de sustancias (TUS)

La comorbilidad de las PNA con los TUS es muy frecuente. Se ha estimado que, aproximadamente, la mitad de las personas con PNA desarrollarán un TUS a lo largo de su vida (176), siendo al menos 3 veces más frecuente que en la población general (208). A parte de la elevada tasa de tabaquismo en las personas con psicosis y concretamente en la esquizofrenia

con cifras que oscilan entre 60 y 90%, el alcohol, el cannabis y los estimulantes son referidas como las sustancias más frecuentes (176,209,210). Según diversos estudios, las personas con esquizofrenia tenían altas tasas de trastornos por consumo de sustancias con un riesgo entre 2 y 5 veces mayor en comparación con la población general (208,211).

Según un estudio de revisión sistemática y metaanálisis de estudios comunitarios y clínicos, la prevalencia media de cualquier TUS en el espectro de trastornos de la esquizofrenia llegó al 41,7 %, para cualquier droga ilícita fue del 27,5 %, para el cannabis del 26,2%, para el alcohol 24,3%y para el uso de estimulantes7,3% (176). En este trabajo, la prevalencia de cualquier TUS fue significativamente mayor para los hombres con un 48 %, frente a las mujeres con un 22,1 %.

El TUS en las PNA se relaciona con un aumento importante de la morbimortalidad (176). Existen numerosas evidencias de que los TUS interfieren con la evolución de la esquizofrenia, ya que el abuso de sustancias comórbidas está relacionado con un curso más severo con mayores síntomas positivos y peores resultados (177), una edad más temprana de inicio de la esquizofrenia, una mayor tasa de recaídas, aumento de las tasas de hospitalización (212), mayor incumplimiento del tratamiento (213), pérdida de volumen cerebral, peor salud física y mental, menor esperanza de vida, aumento del suicidio, antecedentes de violencia, victimización, falta de vivienda, encarcelamiento y un aumento general de los costes sociales (176,214).

La comorbilidad de las PNA con el TUS se ha asociado al sexo masculino, juventud, un menor nivel educativo, síntomas de mayor excitación (hiperactividad, labilidad del estado de ánimo, impulsividad, hostilidad y falta de cooperación), un menor deterioro cognitivo y un mayor estigma percibido (209). En un reciente metanálisis, las diferencias en cuanto al sexo masculino en la comorbilidad del TUS con las PNA eran hasta 2 ó 3 veces superiores respecto a las mujeres, las cuales se mantuvieron independientemente del área geográfica y del tipo de sustancia (176). Sin embargo, en las personas con

psicosis y TUS no se han obtenido diferencias respecto a los no consumidores en cuanto a la presencia de síntomas negativos, síntomas depresivos, función social y autolesiones (215).

La comorbilidad del TUS con la psicosis se asocia a un déficit de funcionalidad para todos los tipos de sustancias, salvo para el tabaco (176). Se ha demostrado que puede empeorar el pronóstico de la psicosis al modificar su patrón clínico con agravamiento de los síntomas negativos y cognitivos, junto con desestabilización en el curso de la enfermedad psicótica (176). Esto se entiende porque en la esquizofrenia y otras psicosis relacionadas existe una función dopaminérgica anormalmente elevada, la cual es tratada mediante el efecto antidopaminérgico de los antipsicóticos, pero la mayor parte de drogas de abuso aumentan los niveles de dopamina, lo que se traduce en aumento de la clínica psicótica, elevado riesgo de recaída e interferencia en el efecto terapéutico de los antipsicóticos.

En los últimos años se han propuesto varias teorías, no excluyentes entre sí, sobre la etiopatogenia de la comorbilidad entre las PNA y el TUS que incluyen fundamentos genéticos, riesgo acumulativo y estresores psicosociales, deficiencia de recompensa y modelos de automedicación basados en la psicopatología común y redes neuronales superpuestas (216). Un reciente metaanálisis ha apoyado la teoría de que algunos TUS, en particular el cannabis, podría tener un efecto más directo y aumentar el riesgo de psicosis en algunas personas vulnerables (97).

El modelo de diátesis-estrés, también llamado en ocasiones modelo de “dos golpes”, plantea una vulnerabilidad neurobiológica que interactúa con un factor de estrés ambiental, entre los que se podrían incluir el uso de sustancias, que en último término produciría la esquizofrenia (212). La hipótesis del factor de riesgo acumulativo es un modelo, relacionado con el anterior, que sugiere que las personas con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de TUS debido a los efectos acumulativos de un funcionamiento cognitivo, social, educativo y vocacional deficiente, en presencia de pobreza, victimización y entornos sociales desviados (217).

La hipótesis de la automedicación postula que las personas con esquizofrenia abusan de sustancias para disminuir la intensidad de los síntomas psicóticos, así como para ayudar a aliviar afectos dolorosos, emociones, estados de angustia o para reducir los efectos secundarios del tratamiento antipsicótico (218). Aunque esta teoría es posible, la evidencia existente no ha encontrado una relación significativa entre los síntomas de la esquizofrenia y el uso de sustancias, o entre los efectos secundarios y el uso de medicamentos (212).

Otra de las teorías alternativas que se ha propuesto está más basada en aspectos biológicos y se denomina como "hipótesis de adicción primaria" (219) o "síndrome de deficiencia de recompensa" (220). Esta teoría sugiere que tanto la esquizofrenia como el consumo de sustancias disponen de una fisiopatología común en los circuitos neuronales superpuestos, y que en pacientes con esquizofrenia el TUS podría estar relacionado con una disfunción del circuito de recompensa cerebral.

También se consideran los factores genéticos como mediadores de una vulnerabilidad compartida para el desarrollo de esquizofrenia y TUS comórbidos (216). Como prueba de ello, las puntuaciones de riesgo poligénico para la esquizofrenia también se han asociado con el consumo de diversas drogas (cannabis, nicotina, cocaína, consumo severo de alcohol) (221). En este sentido, se han referido 3 genes distintos, que codifican el factor neurotrófico derivado del cerebro (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la proteína quinasa B (AKT), por su relación tanto con la esquizofrenia como con el consumo de sustancias (216). Varios estudios respaldan esta hipótesis, en uno de ellos mostrando una susceptibilidad genética compartida que puede contribuir tanto a la esquizofrenia como al tabaquismo (222) y en otro sugiriendo que en modelos animales la variación genética en una subunidad del receptor nicotínico de acetilcolina podría ser la base tanto de la esquizofrenia como del uso de nicotina a través de un fenotipo de hipofrontalidad compartido (223).

Dentro de la hipótesis de una vulnerabilidad genética común para el TUS en pacientes con esquizofrenia, una manifestación podría provenir de una disfunción dentro de los circuitos cerebrales involucrados en la recompensa y la motivación, concretamente del circuito de dopamina mesocorticolímbico, que puede impulsar tanto el inicio como el uso continuo de sustancias (216). Según varios autores, este circuito disfuncional podría llevar a los adolescentes pre-psicóticos a consumir sustancias en mayor proporción que a otros adolescentes, y el consumo de sustancias durante la adolescencia en sí podría producir cambios neurobiológicos que desencadenarían la aparición de esquizofrenia y conducirían a un consumo continuo de sustancias (214)

Un aspecto controvertido en la comorbilidad de la psicosis con el uso de sustancias es si la psicosis precede al TUS o viceversa. Al analizar la importancia del uso de sustancias en pacientes con psicosis, un reciente estudio mostró que más de la mitad de los pacientes con primer episodio de psicosis se asociaban al TUS y tuvieron como resultados síntomas más graves y un mayor estigma (209). A destacar que el trastorno por consumo de opioides en pacientes con esquizofrenia, en comparación con otras enfermedades mentales y con la población general, presenta una menor prevalencia que contrasta con la alta probabilidad de padecer un trastorno por consumo de alcohol, cocaína o cannabis (224).

Cannabis

El cannabis es la droga ilícita más consumida en todo el mundo y su uso se ha asociado de forma constante con un mayor riesgo de psicosis, de manera que se han descrito que las personas con un diagnóstico de dependencia del cannabis de por vida tienen un riesgo 3,5 veces mayor de tener un diagnóstico de psicosis no afectiva de por vida (225). Según estos autores, el riesgo es dependiente de diversos factores, como la dosis, la frecuencia de uso, el tipo de cannabis consumido en relación a la potencia del efecto y el primer consumo de cannabis a una edad más temprana. Además, entre las personas con un primer episodio de psicosis, el cannabis ha sido la droga ilegal más consumida con una prevalencia de vida estimada de hasta el 36

% y se han encontrado diferencias de prevalencia con respecto a la esquizofrenia crónica con un 22 % (176).

Entre factores asociados al consumo de cannabis han sido descritos el sexo masculino, jóvenes, países occidentales, mayores puntuaciones en síntomas positivos y un consumo persistente y continuado relacionado con inicio precoz (209,215,226). Existen evidencias de que el consumo de cannabis fue el predictor más fuerte del trastorno por consumo de estimulantes en personas con psicosis, siendo probable que la combinación de trastornos por consumo de cannabis y estimulantes empeoren la carga general de la psicosis, sumados a factores sociales, ambientales y otros propios de la enfermedad psicótica (227).

En cuanto a las tasas de prevalencia de esquizofrenia en personas con TUS, existen evidencias de que la prevalencia de esquizofrenia fue mayor en individuos con trastorno por consumo de cannabis en comparación con aquellos con trastorno por consumo de cocaína, lo que se corresponde con trabajos anteriores que apoyan el consumo de cannabis como un factor de riesgo de esquizofrenia (225).

La prevalencia a lo largo de la vida del trastorno por consumo de alcohol en la esquizofrenia y trastornos relacionados se ha informado que se encuentra entorno al 20-25 % (176,228). La prevalencia resultó mayor en los hombres y fue independiente del entorno del paciente (hospitalizado o ambulatorio), el consumo de alcohol reciente o de por vida o la duración de la enfermedad, es decir, existieron tasas similares tanto en primeros episodios como en paciente con esquizofrenia crónica.

Los TUS en la esquizofrenia y trastornos relacionados son muy prevalentes, lo que dificultan el tratamiento, por lo que resulta necesario un mejor conocimiento de esta comorbilidad, de cara a la prevención, detección y tratamiento precoces de ambos trastornos.

1.5.2. Comorbilidad física.

Las evidencias científicas han sugerido que las personas con trastorno mental grave (TMG), y entre ellas la esquizofrenia, presentan alto riesgo de comorbilidad somática (229,230). Las enfermedades de tipo somático más prevalentes entre los pacientes con un trastorno psicótico se encuentran: (i) las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas tales como hipotiroidismo, obesidad, dislipidemia (DLP), síndrome metabólico o diabetes; (ii) enfermedades del sistema circulatorio, tales como hipertensión arterial (HTA), corazón isquémico o enfermedades cerebrovasculares; y (iii) enfermedades del sistema respiratorio, como la EPOC (229,231) **(ver tablas 2 y 4)**.

Entre las posibles razones de la alta comorbilidad somática con trastornos psicóticos graves se han incluido: (i) mecanismos biológicos; (ii) las adversidades infantiles y los trastornos mentales aumentan el riesgo de estilos de vida poco saludables, como fumar, una dieta deficiente, uso de drogas y alcohol y falta de ejercicio; (iii) uso de medicamentos, que están asociados con efectos secundarios que aumentan el riesgo de enfermedades somáticas y (iv) a una mala prevención, detección y tratamiento de enfermedades somáticas (232).

Tabla 2: Enfermedades físicas con elevada frecuencia descritas entre los pacientes con esquizofrenia. Modificado de Leucht y colaboradores (230)

CATEGORÍA ENFERMEDADES	Enfermedades físicas con aumento de frecuencia
Infecciones bacterianas y micosis	Tuberculosis (+)
Enfermedades virales	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (++) , Hepatitis B/C (+)
Neoplasias	Cáncer relacionado con obesidad (+)
Enfermedades músculo-esqueléticas	Osteoporosis/disminución densidad mineral ósea (+)
Enfermedades dentales	Mal estado dental (+)
Enfermedades respiratorias	Deterioro función pulmonar (+)
Enfermedades sistema nervioso	Efectos adversos extrapiramidales por antipsicóticos (+), signos motores en pacientes sin antipsicóticos (+), sensibilidad al dolor alterada (reducida) (+)
Enfermedades urológicas y genitales masculinas	Disfunción sexual (+), cáncer próstata (-)
Enfermedades genitales femeninas y complicaciones embarazo	Complicaciones obstétricas (++) , disfunción sexual (+), hiperprolactinemia relacionada con antipsicóticos (menstruación irregular, galactorrea, etc) (+).
Enfermedades cardiovasculares	Infarto, IAM, HTA. Otras enfermedades cardíacas o vasculares (++)
Enfermedades cutáneas y tejido conectivo	Hiperpigmentación (+) *, artritis reumatoide (-)
Enfermedades metabólicas y nutricionales	Obesidad (++) , DM (++) , síndrome metabólico (++) , hiperlipidemia (++) .
Enfermedades endocrinológicas	Disfunción tiroidea (+), hiperprolactinemia.

(++) Muy buena evidencia de riesgo elevado.

(+) Buena evidencia de riesgo elevado.

(-) Evidencia de riesgo reducido.

* Efecto adverso de clorpromazina, probablemente no problema con la mayoría de antipsicóticos.

Es importante tener en cuenta que las enfermedades somáticas ya podrían existir antes del inicio de la enfermedad psicótica y que algunas de ellas también son factores etiológicos potenciales (232).

Las enfermedades físicas en personas con enfermedad mental grave no sólo son más frecuentes que la población general, sino que no se previenen adecuadamente, no se identifican con suficiente antelación y no se tratan de forma eficiente (233). En las personas con esquizofrenia se han descrito diversos factores que dificultan el diagnóstico y tratamiento de las patologías físicas asociadas (**ver Tabla 3**) (234). En personas con enfermedad mental grave, como las PNA, la comorbilidad somática representa del 50% al 60% de la mortalidad, lo que se asocia a una reducción de 13-30 años en la esperanza de vida en comparación con el población general (229).

Tabla 3: Factores descritos que dificultan el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades físicas entre los pacientes con esquizofrénicos. Basado en Lambert y colaboradores (234).

Factores del sistema sanitario

- Reticencias de los profesionales sanitarios fuera del ámbito de salud mental para el tratamiento de pacientes con TMG.
- Seguimiento inapropiado de pacientes con enfermedad mental, debido a la itinerancia de los pacientes y la falta de motivación.
- Cambios en los profesionales sanitarios, con el resultado de que muchos pacientes no tienen una historia longitudinal disponible.
- Concepción de los psiquiatras de que la salud física debe ser competencia de los médicos de otras especialidades.
- Atención en salud mental centrada en los problemas psiquiátricos con y exploraciones físicas poco frecuentes.
- Quejas físicas consideradas como síntomas psicósomáticos.
- En servicios de salud mental falta de tiempo y recursos para los exámenes físicos médicos.

Factores del paciente/enfermedad

- Mala adherencia al tratamiento médico.
- Escaso contacto con médicos generales o servicios de salud general.
- Desconocimiento de problemas físicos debido a déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.
- Dificultad para comunicar sus necesidades físicas y problemas en general.
- Síntomas físicos no informados o enmascarados debido a la alta tolerancia al dolor en algunos pacientes y la reducción de la sensibilidad al dolor asociada con el uso de fármacos antipsicóticos.
- Negativa a discutir problemas o síntomas o falta de cooperación general.
- Dificultad de los pacientes para comprender consejos sanitarios y realizar los cambios necesarios en el estilo de vida.

1.5.2.1. Enfermedades osteomusculares/dolor.

Se sabe que los pacientes con esquizofrenia se asocian a una baja densidad mineral ósea (DMO) y si no son tratados parecen tener un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis que la población general (229). Esta asociación podría deberse a factores relacionados con la propia enfermedad o, por otro lado, a factores de riesgo relacionados con su estilo de vida (p. ej., tabaquismo, actividad física reducida, abuso de alcohol, deficiencia de vitamina D y calcio, polidipsia).

Se ha sugerido que los niveles elevados de prolactina provocados por la medicación antipsicótica podrían conducir a un mayor riesgo de osteoporosis en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, los datos clínicos que respaldan esta hipótesis son limitados y contradictorios. No obstante, se acepta que la hiperprolactinemia con hipogonadismo asociado podría considerarse como un factor de riesgo que conduce a la pérdida de minerales óseos tanto en mujeres como en hombres con esquizofrenia (229).

1.5.2.2. Enfermedad cardiovascular.

Por enfermedades cardiovasculares (ECV) se engloban a cualquier enfermedad que afecte al sistema cardiovascular. La enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular son las más frecuentemente incluidas entre las ECV y son las que más contribuyen a su carga mundial. Los factores de riesgo convencionales de las ECV son el tabaquismo, la obesidad, la HTA, el colesterol sanguíneo elevado y la DM. Muchos otros factores aumentan el riesgo de ECV, incluida la dieta poco saludable, la inactividad física y el bajo nivel socioeconómico (229).

Los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo significativamente mayor de morbilidad y mortalidad cardiovascular que la población general y que la prevalencia de ECV en personas con esquizofrenia aumenta aproximadamente de 2 a 3 veces, sobre todo en individuos más jóvenes (229).

Las razones del aumento de ECV son debidas a múltiples factores, incluidos factores genéticos y de estilo de vida, así como efectos específicos de la enfermedad y del tratamiento. Las personas con TMG presentan tasas más altas de varios de los factores de riesgo modificables en comparación con los controles, con una mayor probabilidad de tener sobrepeso u obesidad, DM, HTA, DLP y fumar. El exceso de mortalidad por ECV asociado con la esquizofrenia se ha atribuido al mayor riesgo relativo de entre 1-5 veces para la presentación de factores de riesgo de ECV modificables en este grupo en comparación con la población general (229). La mayor parte del exceso de mortalidad descrito entre los pacientes con esquizofrenia se ha asociado a las muertes prematuras por problemas cardiovasculares. Gran parte de los psicofármacos producen aumento de apetito, ganancia de peso y pueden promover la DLP. Además, los factores de riesgo cardíacos tradicionales no suelen recibir un tratamiento adecuado entre los pacientes con esquizofrenia y la revascularización cardíaca es menos probable que sea utilizada en estos pacientes (235).

1.5.2.3. Enfermedades metabólicas (Obesidad y Diabetes).

Existen extensas evidencias que han sugerido que las personas con TMG presentan un mayor riesgo de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal, pudiendo presentarse además en fases precoces de la enfermedad y antes de iniciar el tratamiento farmacológico al ser comparados con la población general (229). Dentro de los TMG el riesgo de obesidad ha resultado variable según el diagnóstico, con una mayor probabilidad de obesidad en la esquizofrenia de entre 2,8 a 3,5 veces y con tasas que oscilaron entre el 42 al 60% (236,237).

En pacientes con TMG, al igual que en la población general, la obesidad se ha relacionado con factores de estilo de vida, como por ejemplo, sedentarismo y dieta inadecuada, pero también con factores propios de la enfermedad, tales como sintomatología negativa, desorganizada y depresiva, otros relacionados con la medicación, como el aumento de peso secundario a determinados psicofármacos (238,239).

En la fase de tratamiento agudo y de mantenimiento de personas con esquizofrenia la ganancia de peso es un efecto secundario de los antipsicóticos bien replicado en la literatura, apareciendo con una frecuencia de entre el 15 y el 72% de los pacientes (229) y en mayor medida con fármacos como la clozapina y la olanzapina (230). Ante la alta variabilidad interindividual en el aumento de peso provocado por los fármacos se ha sugerido que los factores genéticos podrían influir en el riesgo de ganancia ponderal (238,240).

En pacientes con esquizofrenia, la prevalencia de DM se ha descrito como 4 a 5 veces mayor que en la población general y aumentaba con la edad (241). La razón del aumento del riesgo de DM en los pacientes con TMG es multifactorial e incluye factores genéticos y de estilo de vida, así como efectos específicos de la enfermedad y el tratamiento (242,243).

La obesidad y la DM se han asociado con el síndrome metabólico (SM), caracterizado por obesidad central, HTA, DLP, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina, las cuales producen un riesgo 5-6 veces mayor de desarrollar DM tipo 2, un riesgo 3-6 veces mayor de mortalidad debido a enfermedad coronaria (244–247) y puede estar relacionado con ciertas neoplasias como la de colon (248). En pacientes con esquizofrenia en tratamiento se ha observado una elevada prevalencia del SM mayor que la población general y una alta variabilidad entre el 19,4 % y el 68 %, según los criterios diagnósticos del SM utilizados, género, raza, país, grupos de edad y tratamiento con antipsicóticos (229). En un estudio de revisión sistemática y metaanálisis la tasa general de SM fue del 32,5% y solo hubo diferencias menores de acuerdo con las diferentes definiciones de SM (249), el ámbito del tratamiento (hospitalizados frente a ambulatorios), por país de origen y ninguna diferencia destacable entre sexos. Además, la edad avanzada tuvo una influencia modesta en la tasa de SM, pero la influencia más fuerte fue la duración de la enfermedad, y en relación al tratamiento antipsicótico, las tasas más altas se observaron con la clozapina (51,9%) y las tasas más bajas en aquellos que no recibían medicación (20,2%). Al igual que con la obesidad, el tratamiento con los antipsicóticos olanzapina y clozapina ha demostrado una

probabilidad más alta de SM que el resto (250), aunque el estilo de vida, tabaquismo, inactividad física y hábitos alimentarios, también han resultado importantes en el desarrollo del SM.

1.5.2.4. Enfermedades pulmonares.

Hasta hace 50 años, las enfermedades respiratorias, como la neumonía y la tuberculosis, representaban la mayoría de las muertes entre las personas con TMG que residían en instituciones. En la actualidad se ha reportado que las enfermedades respiratorias son todavía más prevalentes en personas con enfermedades mentales graves como la esquizofrenia (229).

Según un estudio, personas con TMG y neumonía tenían una mayor prevalencia de angina y síntomas respiratorios y deterioro de la función pulmonar en comparación con la población general (251). Un estudio poblacional encontró que en pacientes con esquizofrenia y neumonía presentaban un riesgo 1,37 veces mayor de insuficiencia respiratoria aguda y un riesgo 1,34 veces mayor de ventilación mecánica (252).

La EPOC es una afección respiratoria que afecta a personas de edad avanzada con un historial de tabaquismo prolongado. Las personas con esquizofrenia se han asociado con mayor prevalencia de tabaquismo en comparación con la población general y el uso de fármacos antipsicóticos también se ha relacionado con el tabaquismo activo. En un estudio de revisión sistemática se evidenció mayor probabilidad de padecer EPOC comórbido en pacientes con esquizofrenia en relación a la población general con una OR 1,57 (253).

1.5.2.5. Enfermedades Neurológicas.

Existe una extensa literatura científica sobre los efectos secundarios neurológicos de los fármacos antipsicóticos (por ejemplo, distonía, acatisia, parkinsonismo, discinesia y síndrome neuroléptico maligno) (230). La prevalencia de síntomas extrapiramidales agudos se ha reportado con alta

variabilidad del 2 al 90 % (254), según las características del paciente con riesgo aumentado por la edad, estadio de tratamiento precoz o tardío, instrumento de evaluación, tipo de antipsicótico y la dosis utilizada, pues fármacos antipsicóticos de segunda generación y antipsicóticos convencionales de baja potencia tienen una menor propensión que los antipsicóticos convencionales de alta potencia (255,256). La discinesia tardía es el efecto secundario extrapiramidal más grave a largo plazo, siendo descritas tasas de incidencia acumulada anuales entorno al 3-5% en adultos jóvenes en tratamiento con antipsicóticos convencionales y del 20-25% después de 5 años (257). Además de relacionados con el tratamiento, con frecuencia personas con esquizofrenia sin tratamiento farmacológico previo con antipsicóticos pueden manifestar síntomas motores, incluida la discinesia espontánea (258).

Existen datos muy limitados sobre la comorbilidad entre las PNA y la epilepsia, aunque se ha referido que los pacientes con epilepsia desarrollan psicosis o esquizofrenia de forma más rápida de lo esperable si ambos trastornos fueran independientes (259) y que de forma similar, en los pacientes con esquizofrenia se han referido mayor vulnerabilidad a sufrir convulsiones que la población general. Este exceso de vulnerabilidad podría ser debido al sustrato neuropatológico de la esquizofrenia en sí o por los efectos secundarios de la enfermedad, incluidos la reducción del umbral convulsivo provocado por el tratamiento con psicofármacos. En la literatura se han descrito anomalías del neurodesarrollo en el lóbulo temporal mesial como sustrato anatómico de las convulsiones en pacientes con psicosis o esquizofrenia (260). En un metaanálisis de 2014 se situó la prevalencia de psicosis en la epilepsia en un 5, 6 %, cifras más altas en psicosis en epilepsia del lóbulo temporal, llegando a un 7 %, concluyendo que un 6 % de los individuos con epilepsia tienen comorbilidad con psicosis (261).

Existe la creencia que los trastornos psicóticos, como la esquizofrenia y el trastorno delirante, presentan mayor riesgo de deterioro cognitivo y funcional que predispondría a sufrir una demencia (262–264). Sin embargo, los datos disponibles no disponen de un nivel de evidencia importante, pues la mayor parte se ha obtenido de pequeñas series de casos, estudios transversales o

encuestas breves de seguimiento que son difíciles de generalizar a toda la población (265). Un metaanálisis que examinó el curso de adultos con esquizofrenia mostró déficits generalizados en el desempeño cognitivo, pero evidencia inconsistente de deterioro progresivo (266). Un estudio longitudinal con seguimiento de 18 años en 37.770 hombres mayores sin demencia mostró que el riesgo relativo de demencia incidente fue más del doble entre aquellos que habían recibido un diagnóstico de trastorno psicótico al inicio del estudio o fueron diagnosticados con un trastorno psicótico durante seguimiento (265). Aunque los déficits cognitivos que presentan personas con psicosis parecen cumplir los criterios para el diagnóstico clínico de demencia en la vejez, no se conoce si son causados por patologías que comúnmente causan demencia como por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer o una enfermedad vascular, o por el contrario si son causadas por la enfermedad psicótica o sus comportamientos y tratamientos asociados (265).

Existe amplia evidencia sobre la reducción de la sensibilidad al dolor en personas con esquizofrenia (267), aunque en dos revisiones se ha señalado que la percepción del dolor se encuentra alterada en lugar de reducida (268,269). Este hallazgo podría servir de explicación para las elevadas tasas de enfermedad física en las personas con esquizofrenia, ya que debido a una percepción del dolor disminuida o alterada, las personas con esquizofrenia podrían no buscar la ayuda de un médico (230).

1.5.2.6. Cáncer.

Dado que la obesidad y los hábitos de vida poco saludables son factores de riesgo conocidos para varios tipos de cáncer, se esperaría ver tasas de cáncer más altas en pacientes con TMG, como las psicosis no afectivas (270,271). Sin embargo, los estudios que exploran la relación entre el TMG y todos los tipos de cáncer juntos han mostrado resultados contradictorios (229). Esta discrepancia de resultados puede ser el resultado de varios factores de confusión que podrían reducir artificialmente las tasas de cáncer diagnosticado e informado en las poblaciones con TMG, por ejemplo, las personas con TMG tienen menos probabilidades de recibir exámenes de detección de cáncer de

rutina. Además, los pacientes con TMG tienen una esperanza de vida más corta, por lo que pueden morir por causas cardiovasculares antes de llegar a la edad prevista de muerte por cáncer (272). También se ha propuesto que los antipsicóticos tienen propiedades antitumorales (273) o que la enfermedad psicótica en sí misma tiene un posible efecto protector frente al cáncer, bien por factores genéticos que tenderían a suprimir la expresión de diversos tumores (274) o una actividad mejorada de las células asesinas naturales (275).

En un estudio de metaanálisis las personas con esquizofrenia no mostraron en general mayor riesgo de cáncer (276), salvo una asociación significativa entre cáncer de mama y mujeres con esquizofrenia. La Esquizofrenia se asoció a menor riesgo de cáncer de próstata y melanoma. Además, no se encontró asociación con el cáncer cerebral, colorrectal o de pulmón. En cuanto a los posibles mecanismos que subyacen a la asociación entre un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con esquizofrenia, pueden estar involucrados muchos factores. En primer lugar, muchas afecciones clínicas que se observan comúnmente en pacientes con esquizofrenia también pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, como diabetes, hábitos de vida poco saludables (dependencia del alcohol, tabaquismo, baja actividad física), obesidad, nuliparidad y lactancia. Además, el cáncer de mama puede ser un cáncer dependiente de hormonas y se ha observado una asociación positiva significativa entre los niveles de prolactina plasmática y el riesgo de cáncer de mama, existiendo extensa evidencia del aumento de los niveles de prolactina en mujeres con esquizofrenia, sobre todo secundariamente al tratamiento con ciertos antipsicóticos. Finalmente, la esquizofrenia y el cáncer de mama se ha postulado que pueden compartir algunos otros factores fisiopatológicos durante su desarrollo, como por ejemplo vías involucradas en la angiogénesis y regulación del ciclo celular (277,278).

Tabla 4: Comorbilidades físicas en esquizofrenia. Modificado de Lambert y colaboradores (234).

Diabetes

- En esquizofrenia mayor riesgo alteraciones de la regulación de la glucosa, resistencia a la insulina y DM tipo 2.
- Estilo de vida en esquizofrenia (mala alimentación, sedentarismo) aumenta el riesgo.
- Todos los antipsicóticos (más atípicos que típicos) aumentan la susceptibilidad a desarrollar diabetes.

Hiperlipidemia

- Los antipsicóticos se han asociado con el desarrollo de hiperlipidemia (efecto directo por el aumento e independiente de él).
- Algunos antipsicóticos típicos (Haloperidol) no tienen efecto sobre los lípidos; las fenotiazinas (clorpromazina) tienden a elevar los triglicéridos y reducir las lipoproteínas de alta densidad.
- Antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina) se asocian con niveles aumentados de glucosa y lípidos en ayunas en comparación con risperidona.

Enfermedad cardiovascular (HTA, arritmias cardíacas)

- Las personas con enfermedades mentales tienen tasas más altas de ECV y enfermedades respiratorias que la población general.
- Los agentes antipsicóticos contribuyen al síndrome metabólico (HTA, hiperlipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina y obesidad).
- Los factores del estilo de vida (tabaquismo, alcoholismo, mala alimentación, falta de ejercicio) contribuyen a un mayor riesgo de problemas cardíacos.
- La mortalidad por cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas e IAM es mayor en personas con enfermedad mental.

Obesidad

- 40% -62% de las personas con esquizofrenia son obesas o tienen sobrepeso.
- Antipsicóticos típicos y atípicos pueden inducir aumento de peso. Los atípicos (clozapina, olanzapina) provocan un rápido aumento de peso a corto plazo. Las diferencias a largo plazo son menos claras.
- Factores del estilo de vida y la escasa capacidad para modificar el comportamiento también influyen en la obesidad.

Neoplasias malignas

- En la esquizofrenia no mayor riesgo de cáncer en general, pero, en caso de cáncer, existe un 50% menos de supervivencia.

- Diferencias para cánceres individuales en personas con enfermedades mentales: Mayor riesgo de cáncer de mama para las mujeres y riesgo reducido de cáncer de pulmón en hombres.

VIH / SIDA

- Incidencia del VIH / SIDA en personas con esquizofrenia entre 4-23% parece más alta que en la población general. Factores asociados "sexo inseguro", drogas inyectables y uso de drogas no inyectadas.

Hepatitis C

- Mayor prevalencia en personas con esquizofrenia en comparación con la población general.

Osteoporosis

- Tasas aceleradas de osteoporosis en esquizofrenia relacionadas con reducción de estrógeno y testosterona secundaria a antipsicóticos, reducción de calcio debido al tabaquismo y alcoholismo, polidipsia.

Hiperprolactinemia

- Dosis altas antipsicóticos típicos y los antipsicóticos atípicos risperidona y amisulprida aumentan los niveles de prolactina, provocando galactorrea, amenorrea, oligomenorrea, disfunción sexual y disminución de la densidad mineral ósea, y contribuyen a la enfermedad cardiovascular.

1.6. Discapacidad.

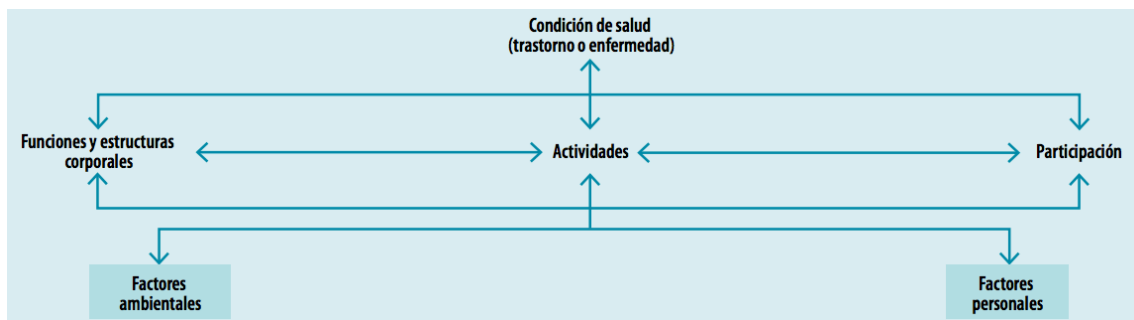
1.6.1 Definición de discapacidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) hace referencia a la discapacidad como una entidad compleja, dinámica y multidimensional que engloba tres elementos: las deficiencias, las limitaciones de la actividad y las restricciones de la participación (279). Las deficiencias son problemas en la función corporal o alteraciones en la estructura corporal, por ejemplo, parálisis o ceguera; las limitaciones de las actividades son dificultades para ejecutar acciones o tareas; por último, las restricciones de la participación son dificultades relacionadas en la participación ante situaciones vitales. Por

consiguiente, la discapacidad es un fenómeno complejo que se refiere a las dificultades en cualquiera de las tres áreas de funcionamiento derivadas de una interacción entre las condiciones de salud de una persona (enfermedades, lesiones, trastornos) y sus factores contextuales, que se dividen en personales (por ejemplo, sexo, edad, hábitos de vida, estilos de afrontamiento, origen social, educación, profesión, pasado y experiencia actual, patrón de comportamiento general, carácter y otros factores que influyen en cómo el sujeto experimenta la discapacidad) y ambientales (productos y tecnología, actitudes sociales de apoyo y relaciones, estructuras legales y sociales, el ambiente natural y el entorno construido por el hombre, etc.) (ver figura 3).

La discapacidad psicosocial es un término que describe los desafíos o consecuencias sociales y económicos que pueden estar asociados con la condición de salud mental de una persona, que afectan la capacidad de una persona para participar plenamente en la sociedad, como participar en el trabajo o la educación, participar en relaciones interpersonales y actividades sociales (80).

Figura 3: Factores relacionados con la discapacidad en la Clasificación Internacional del Funcionamiento, Discapacidad y la Salud (CIF). Modificado del Informe Mundial sobre la Discapacidad de la OMS, 2001.



1.6.2 Discapacidad en las PNA.

Los trastornos psiquiátricos son responsables de aproximadamente una cuarta parte de las discapacidades del mundo (280). Dentro de estos, las PNA, con la esquizofrenia como su máximo exponente, son la causa más frecuente de discapacidad psicosocial en el mundo, tienen una profunda repercusión a nivel individual, social y económica, y generan una mayor discapacidad, requiriendo una gran parte de los servicios de salud mental (21,79,80). Según

diversos estudios, la Esquizofrenia afectaba a más de 21 millones de personas en todo el mundo y suponía el duodécimo trastorno más incapacitante entre 310 enfermedades y lesiones (281), produce un nivel de desempleo de hasta 80-90% (1), una esperanza de vida reducida entre 10 y 30 años (2) y constituía el tercer trastorno cerebral de mayor coste económico en Europa, por detrás de los trastornos afectivos y la demencia (3). Los costes económicos y sociales combinados de la esquizofrenia la ubican entre las diez principales causas mundiales de años de vida ajustados por discapacidad, que representan aproximadamente el 2-3% de todas las cargas en los países desarrollados, y el 0,8% en las economías en desarrollo (21).

La discapacidad psicosocial y la alteración en el funcionamiento surgen mucho antes del inicio del cuadro clínico florido de las psicosis, alcanzando su punto máximo en el inicio de la enfermedad y llegando a estabilizarse a partir de entonces, lo que ha sugerido que la discapacidad es un rasgo de larga evolución más que una secuela directa de los síntomas utilizados como criterios diagnósticos (alucinaciones, delirios, desorganización) (80). Según algunos autores el número de hitos del desarrollo social alcanzados antes del inicio de la enfermedad psicótica constituiría un importante factor en los resultados psicosociales a largo plazo (80,282). Estos estudios sugieren que la discapacidad psicosocial al inicio de la enfermedad es un fuerte factor predictor de discapacidad muchos años después y aquellos con una discapacidad previa al inicio de la psicosis es probable que tengan un peor resultado psicosocial. En diversos estudios poblacionales se ha encontrado que las personas con experiencias psicóticas presentan mayores niveles de discapacidad (283). Esta asociación se mantuvo incluso ajustando por las enfermedades físicas crónicas y mentales comórbidas, sugiriendo un efecto independiente.

En la psicosis se han identificado diversos factores de peor pronóstico asociados a mayor grado de discapacidad, entre los que se incluyen, mala adaptación premórbida, el sexo masculino, la edad de inicio temprana, el período de enfermedad no tratada prolongado, la aparición precoz de síntomas negativos y la gravedad de los síntomas cognitivos y negativos (79,80,284).

Dentro de los múltiples factores que pueden contribuir a la discapacidad funcional relacionados con la esquizofrenia, las alteraciones en la función neurocognitiva y la gravedad de los síntomas negativos se han asociado más frecuentemente con el peores resultados funcionales (79). Incluso existen evidencias de síntomas negativos o deterioro cognitivo establecidos en personas con alto riesgo de psicosis y en estadios precoces, como primeros episodios psicóticos (80).

En cuanto a las funciones neurocognitivas, existe un deterioro cognitivo generalizado pero muy variable, y además puede existir un deterioro específico adicional que puede afectar a varias funciones cognitivas, como las funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria episódica, velocidad de procesamiento, fluidez verbal, atención y cognición social (79,285,286). El deterioro cognitivo en la psicosis se ha considerado que afecta a los dominios más amplios de la cognición social, definida como las operaciones mentales subyacentes a la interacción social, y a la neurocognición, que describe un grupo de funciones cognitivas implicadas en procesos como el aprendizaje, la memoria y la resolución de problemas (80,287). Estos déficits en las funciones cognitivas en personas con esquizofrenia producen importantes limitaciones en su actividad social, comunicación interpersonal y empleo, afectando su vida diaria, sus capacidades de autocuidado y autogestión y sus actividades de ocio (285).

Sin embargo, los resultados de una revisión sistemática revelaron que la discapacidad en la esquizofrenia no solo se centraba en deficiencias de las funciones mentales sino también a varias actividades y dominios de participación (286). En el ámbito de las actividades y la participación, existen numerosos estudios que ponen de manifiesto las dificultades en las relaciones sociales, afectación del autocuidado y autogestión, altas tasas de desempleo, bajas tasas de autonomía económica y mayor probabilidad de quedarse sin hogar y ser encarcelados (79,285,286).

Por otra parte, los síntomas negativos de la psicosis implican un embotamiento o pérdida de una variedad de funciones afectivas y conativas,

entre las cuales se encuentran deficiencias en la experiencia y expresión afectivas (aplanamiento afectivo), abulia (pérdida de motivación), alogia (pobreza del habla), anhedonia (incapacidad para experimentar placer), abulia (falta de iniciativa), apatía (falta de interés) y reducción del impulso social (79). Al igual que el deterioro cognitivo, la sintomatología negativa en la psicosis está presente en periodos prodrómicos (sujetos alto riesgo de psicosis) e iniciales de la psicosis, estando relacionados con peores resultados psicosociales (80).

Se han descrito pruebas de que el deterioro cognitivo y los síntomas negativos podrían actuar como marcadores de los resultados funcionales en las PNA. En un estudio sobre factores predictivos cognitivos y sintomáticos en la discapacidad funcional de la esquizofrenia hallaron que el funcionamiento laboral/educativo se predecía por la capacidad de la memoria de trabajo y la clínica negativa; el estado de vida independiente se predecía mediante puntuaciones de memoria verbal; y el funcionamiento social se predecía por la cognición social, la atención y los síntomas negativos (280).

1.6.3 Factores relacionados con la discapacidad.

Se han descrito diversos factores que afectan al grado de discapacidad que presentan las personas con PNA. Entre ellos destacan los antecedentes de una exposición a experiencias adversas en la infancia y la presencia de comorbilidades físicas y mentales.

1.6.3.1. *Experiencias Adversas en la Infancia (EAI).*

A pesar de la importancia de los antecedentes de maltrato en la infancia en las psicosis (descrito previamente), su influencia en los niveles de discapacidad no ha recibido la suficiente atención en la literatura científica. Los estudios realizados sugieren una importante relación. Las EAI en la psicosis se han asociado a unos peores resultados clínicos y psicosociales, como por ejemplo, en la disfunción social, los niveles de victimización, delincuencia y de falta de vivienda (158). Los resultados de diversos estudios sugieren que los pacientes con esquizofrenia y con antecedentes de abuso sexual tienen una

mayor disfunción social, un peor desempeño de roles sociales y apego en la edad adulta, un peor funcionamiento laboral en general, un menor desempeño a lo largo del tiempo y mayores déficits vocacionales (161,162,288). Además del abuso sexual, los antecedentes de otros tipos de adversidades en la infancia en pacientes esquizofrénicos estabilizados encontraron un mayor deterioro funcional y social (160). En este estudio analizaron los tipos específicos de EAI y hallaron que la asociación más sólida fue con la negligencia física. También los antecedentes de EAI en personas con primeros episodios psicóticos se asociaron con una menor probabilidad de trabajar o vivir con la familia al inicio del tratamiento, con niveles más bajos de satisfacción en las relaciones familiares y sociales, con un funcionamiento social deficiente en las primeras etapas del desarrollo y un funcionamiento académico deficiente a partir de la adolescencia temprana (150).

Además, en la literatura científica se ha sugerido que el trauma infantil tiene una influencia negativa sobre la función cognitiva en pacientes con PNA, que, como se ha comentado en el apartado anterior, resulta un factor importante en la discapacidad. Concretamente, la actitud negligente de los padres durante la infancia fue un predictor de deterioro en la cognición social y de deficiencias en el aprendizaje verbal en primeros episodios de esquizofrenia (289), el abuso emocional se asoció a menor capacidad metacognitiva (290), la negligencia física se correlacionó negativamente con la disfunción en la memoria, la atención y con la puntuación de cognición total (291) y, en un grupo de pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, el abuso físico, el abuso sexual y la negligencia física se asociaron significativamente con puntuaciones reducidas en la memoria de trabajo, la función ejecutiva y las tareas verbales (292).

Además, se ha descrito que el padecimiento de EAI se ha relacionado con la aparición de importante grado de discapacidad en la edad adulta (122), independientemente de que su presencia incrementa además el riesgo de otras enfermedades mentales y físicas crónicas que generan discapacidad (130,140,293). Por otra parte, también se ha comentado anteriormente la evidencia existente sobre los EAI como factores de riesgo para las PNA

(98,145). Por todo lo anterior, resulta importante la evaluación de las EAI al analizar los niveles de discapacidad en las PNA. Además, los estudios publicados comentados anteriormente en la literatura se realizaron en población clínica atendida y sin un grupo control sano.

1.6.3.2. Comorbilidad.

Como se ha referido anteriormente, las PNA presenta elevadas tasas de comorbilidad con enfermedades físicas y con otros trastornos mentales (177,229). Al analizar la discapacidad asociada a las PNA es importante tener en cuenta la comorbilidad tanto física como mental, dado que los trastornos mentales tenían más probabilidad de estar asociados a una discapacidad grave que las enfermedades físicas crónicas. Además, la asociación conjunta de enfermedades físicas y mentales se asocia a niveles más altos de discapacidad (294,295).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

1.7. Justificación del estudio.

Según la literatura científica existen discrepancias sobre las cifras de prevalencia de las PNA, pudiendo ser variable en función de diversos factores como la zona geográfica, el sexo, estado socioeconómico, etc. En nuestro país existen escasos estudios sobre la prevalencia de PNA en muestras representativas de la población general. Sólo se ha encontrado un único estudio realizado en Cataluña (15). Ante la evidencia de la posible variabilidad de la prevalencia de PNA, resulta importante conocer la prevalencia de PNA en muestras representativas de la población general en otras regiones de España para el mejor desarrollo de la planificación sanitaria.

Las PNA se asocian a importante número de comorbilidades físicas y psiquiátricas, junto a factores de riesgo asociados a las psicosis no afectivas como los EAI que pueden empeorar el pronóstico y producir mayores tasas de discapacidad. Así mismo, existen pocos estudios sobre la relación entre la exposición a EAI y el grado de discapacidad en las PNA, los cuales se basan en muestras clínicas sin grupo control.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Estimar la prevalencia de las psicosis no afectivas (PNA), y de la esquizofrenia en particular, en la población de la Región de Murcia.
- Analizar los factores asociados a los individuos con diagnóstico de PNA:

2.2.1. Características sociodemográficas (sexo, estado civil, nivel de estudios, estado socioeconómico por nivel de ingresos, empleo y residir en medio urbano o rural).

2.2.2. Comorbilidad con enfermedades físicas y otros trastornos mentales.

2.2.3. Antecedentes de Experiencias Adversas en la Infancia (EAI).

2.2.4. La discapacidad percibida.

HIPOTESIS

3. HIPÓTESIS

3.1. En relación con las características sociodemográficas, las personas con diagnóstico de PNA presentan una mayor frecuencia del sexo masculino, no estar casados, un nivel educativo más bajo, bajo estado socioeconómico con menor nivel de ingresos, mayor desempleo y habitan con mayor frecuencia en zonas urbanas.

3.2. Las personas con diagnóstico de PNA presentan una mayor comorbilidad con patología física y con otros trastornos mentales.

3.3. Los sujetos con diagnóstico de PNA presentan antecedentes de EAI con mayor frecuencia.

3.4. Las personas con diagnóstico de PNA manifiestan un mayor grado de discapacidad percibida.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente proyecto de investigación analiza la prevalencia y factores asociados de las personas con PNA en el marco del proyecto PEGASUS-Murcia (“Psychiatric Enquiry to General Population in Southeast Spain-Murcia”). Para el cálculo de la prevalencia de las PNA se ha utilizado la totalidad de la muestra del proyecto y para el análisis de los factores asociados se ha realizado un estudio caso-control seleccionando a los participantes entre los entrevistados en el proyecto PEGASUS-Murcia.

Para la redacción del trabajo se han seguido las recomendaciones de la guía para el Fortalecimiento de los Estudios Observacionales en Epidemiología “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” (STROBE) (296,297). En el **ANEXO I** se expone la lista de comprobación utilizada.

4.1. Prevalencia: El proyecto PEGASUS-Murcia.

4.1.1. Diseño del estudio.

El proyecto PEGASUS-Murcia es un estudio transversal con entrevistas individuales cara a cara originalmente diseñado para el estudio de la prevalencia y factores de riesgo y/o protectores asociados a las enfermedades mentales en una muestra representativa de la población general de la Región de Murcia (298). El trabajo de campo se realizó entre los años 2010-12 por entrevistadores legos en psiquiatría y previamente entrenados en el manejo del instrumento mediante. El proyecto forma parte de la Iniciativa Mundial para Estudios de Salud Mental, “World Mental Health (WMH) Survey initiative” (<http://www.hcp.med.harvard.edu/wmh/>), iniciativa internacional que agrupa a más de 30 países o regiones que han realizado un estudio en muestras representativas de la población general de sus respectivos países/regiones mediante un diseño similar, el mismo instrumento diagnóstico y con controles de calidad idénticos.

4.1.2. Descripción de la muestra en el Proyecto PEGASUS-Murcia.

Los procedimientos para la selección de los participantes en el proyecto PEGASUS-Murcia están descritos ampliamente en el protocolo publicado del estudio (298). A continuación, se describen brevemente los aspectos fundamentales.

4.1.2.1. Selección de la muestra.

Para la realización del proyecto se seleccionó una muestra representativa de la población general de la Región de Murcia mayor de 18 años y no institucionalizada. La unidad de muestreo fue el individuo y el marco muestral la población residente en la Región de Murcia que disponía de la Tarjeta de Identificación Sanitaria (TIS). La información fue obtenida de la base de datos PERSAN, una base de datos regional con información sobre la tarjeta sanitaria individual, y con una cobertura poblacional del 99,4 %. La selección de los candidatos fue realizada mediante muestreo aleatorio estratificado por conglomerados. La estratificación se hizo en 9 estratos correspondientes a las áreas sanitarias de la Región de Murcia y los conglomerados mediante una selección aleatoria de 2 centros de salud por estrato. No hubo reemplazo de aquellas personas con negativa a colaborar.

4.1.2.2. Criterios de inclusión y exclusión.

Los **criterios de inclusión** del estudio PEGASUS-MURCIA fueron:

- Población residente en la Región de Murcia con una edad igual o superior a 18 años, de ambos sexos y con un domicilio y/o teléfono de contacto conocido.
- Personas no institucionalizadas.
- Con TIS activa.

Como **criterios de exclusión** del Estudio PEGASUS-Murcia se utilizaron:

- Personas fallecidas, institucionalizadas (individuos que residen en hospitales, prisiones, hoteles u otras instituciones) o que vivían fuera de la Región de Murcia en el momento en el que se desarrolló el trabajo de campo de la encuesta.
- Errores no corregibles en la base muestral (por ejemplo, número de teléfono y/o dirección equivocados).
- Incapacidad para responder al cuestionario por su condición física o mental o por no tener un nivel adecuado de castellano.

4.1.2.3. Estrategias para el reclutamiento de los participantes en Proyecto PEGASUS-Murcia durante el trabajo de campo.

El trabajo de campo del proyecto PEGASUS-Murcia tuvo lugar entre los años 2010 y 2012. Para aumentar la probabilidad de participación en los sujetos seleccionados en el muestreo poblacional se utilizaron diversas estrategias:

- Envío por correo de un tríptico con la información general del proyecto y la notificación de un futuro contacto, todo ello acompañado de una carta de invitación a participar en el estudio firmada por las autoridades sanitarias responsables de Salud Mental del Servicio Murciano de Salud.
- Contacto telefónico posterior en el que a los sujetos seleccionados se les invitó a realizar la fase de entrevista y se ofreció la alternativa de ser realizada en su Centro de Atención Primaria (CAP) o en su domicilio.
- A lo largo de la etapa de realización de las entrevistas, se pusieron varios posters en los CAP para fomentar una mayor información de la población general sobre el proyecto.

- Se llevaron a cabo múltiples sesiones informativas dirigidas a personal de los distintos Centros de Atención Primaria para conseguir aumentar la participación de los individuos seleccionados.
- Las personas que realizaron la entrevistas estaban correctamente identificadas con un documento oficial del proyecto y recibieron previamente formación sobre el procedimiento de la encuesta, así como la manera para explicar la naturaleza institucional del proyecto de investigación.
- El proceso de contacto con los entrevistados y la realización de las entrevistas fueron llevados a cabo por una empresa con amplia experiencia en la realización de estudios epidemiológicos poblacionales. Se les proporcionó la información imprescindible para contactar con cada sujeto seleccionado de la muestra. Las sustituciones no fueron permitidas, catalogando como ilocalizables a aquellos individuos que no pudieron ser localizados después de diez intentos de contacto, cuya dirección de residencia era errónea o que los nuevos datos de contacto no estuvieran disponibles. Las personas que realizaron las entrevistas estaban acreditadas con una identificación oficial del proyecto y recibieron previamente formación sobre el procedimiento de la encuesta, así como la manera de explicar la naturaleza institucional del proyecto de investigación.

4.1.3. El Cuestionario WHO-CIDI.

El cuestionario usado en el proyecto PEGASUS-Murcia fue la versión revisada 3.0 de la Entrevista Diagnóstica Compuesta Internacional, World Health Organization (WHO)-Composite International Diagnostic Interview (CIDI), elaborada por la OMS para la iniciativa de Encuestas de Salud Mental (WHO World Mental Health Surveys Initiative) (299). La CIDI es una entrevista compleja y altamente estructurada diseñada específicamente por la OMS para su utilización por personal no experto en salud mental. Proporciona el diagnóstico de los trastornos mentales basados en la Clasificación

Internacional de Enfermedades décima edición (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en los criterios y definiciones del DSM-IV (300). Este instrumento ha facilitado la realización de estudios epidemiológicos en la población general en diferentes países y los estudios comparativos de enfermedad mental a nivel mundial (299). El cuestionario está constituido aproximadamente de 5.000 preguntas, a su vez divididas en 42 secciones agrupadas en dos partes principales, la de diagnóstico y otras. En primer término, la parte de diagnóstico comprende la parte clínica de la entrevista con una sección inicial de cribado y 22 secciones de diagnóstico para los distintos trastornos psiquiátricos. En la segunda parte quedan recogidas varias secciones no clínicas destinadas a la evaluación del grado de funcionamiento en varios aspectos, la utilización de servicios, uso de psicofármacos, enfermedades físicas crónicas, factores de riesgo, redes sociales, carga del cuidador y variables sociodemográficas. Algunas de las secciones se utilizan para ayudar a establecer aspectos metodológicos, como listado de personas entrevistadas en su domicilio u observaciones del entrevistador.

La entrevista CIDI se utilizó por primera vez en el año 2000 en las encuestas internacionales sobre salud mental de la OMS. Desde entonces la CIDI ha sido sometida a estudios y actualizaciones, siendo su última versión la 3.0. La CIDI fue creada en inglés, ha sido traducida a numerosos idiomas, siguiendo un estricto proceso de adaptación conforme al protocolo estándar de la OMS para que las diferentes versiones fueran conceptual y culturalmente comparables entre países e idiomas, que incluye traducciones hacia adelante y hacia atrás, revisión por paneles de expertos, grupos focales, etc (301,302). La entrevista CIDI está disponible en formato papel (PAPI, Paper Assisted Personal Interviewing) e informatizada (CAPI, Computer Assisted Personal Interviewing). La versión CAPI fue diseñada para favorecer la aplicación de la entrevista, facilitando un mejor manejo de los complejos patrones de aleatorización de las preguntas y simplificando la entrada de datos, con lo que se consigue minimizar la probabilidad de errores en la recolección y registro de la información, así como reducir el tiempo total de la entrevista (303,304).

La entrevista CIDI fue desarrollada basándose en los criterios diagnósticos de las clasificaciones DSM-IV (300) y CIE-10 (305), para posibilitar estudios internacionales de salud mental (306). Desde su creación ha sido utilizada de manera amplia y su eficacia se ha contrastado en diversos entornos culturales de los más de 30 países integrantes de la WMH Survey Initiative. Se ha evaluado la concordancia de la versión 3.0 de la CIDI en diferentes subgrupos de la WMH Survey, usando la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID) como el estándar clínico de referencia, resultando una concordancia de moderada a excelente para la mayoría de trastornos mentales (307,308). Los distintos instrumentos incluidos en la CIDI original pueden consultarse en formato .pdf la página web oficial (<https://www.hcp.med.harvard.edu/wmhcredi/download-the-who-wmh-cidi-instruments/>).

En el momento del diseño del proyecto, la versión original CAPI en español no estaba actualizada desde que fue utilizada en España, entre los años 2001-02, en el contexto del proyecto European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) (309,310). Los cambios introducidos desde entonces sólo se habían incorporado en la versión latinoamericana de la CIDI. Por este motivo, debido a las diferencias lingüísticas y culturales en las poblaciones de habla hispana fue necesario realizar un proceso de adaptación cultural y lingüística al castellano para su utilización en España en el proyecto PEGASUS-Murcia (311) con la aprobación institucional del Comité Editorial del instrumento.

El diseño modular de la CIDI permite la selección de los módulos a incorporar en el proyecto de investigación según los intereses de los investigadores mediante su desactivación/activación voluntaria. En el proyecto PEGASUS-Murcia no se utilizaron algunas de las secciones de la CIDI para acortar la duración de la entrevista. Otras secciones anuladas fueron sustituidas por otras preguntas o cuestionarios. En concreto, la sección original de cribado de Psicosis en la CIDI fue sustituida con el instrumento Evaluación Comunitaria de Experiencias Psíquicas (*Community Assessment of Psychic Experiences*, CAPE-42) (298). El módulo original de Psicosis no proporciona el

diagnóstico y sólo se utiliza como cribado de sujetos de alto riesgo midiendo la presencia de síntomas psicóticos en los últimos 12 meses y su frecuencia a lo largo de la vida (312). Para los objetivos del proyecto PEGASUS-Murcia se tomó la decisión de sustituir el citado módulo de Psicosis por la escala CAPE-42 como estrategia para el cribado de probables psicosis y por ser una escala ampliamente utilizada en el estudio de síntomas psicóticos en la población general (313).

4.1.4. Evaluación comunitaria de las experiencias psíquicas (CAPE-42).

La CAPE-42 es un instrumento autoadministrado formado por 42 ítems diseñadas para evaluar 3 dimensiones de los síntomas psicóticos: la dimensión positiva (20 ítems y que valora la sintomatología psicótica productiva) (**Ver ANEXO 2**), la negativa (14 ítems) y la depresiva (8 ítems). Cada pregunta de la CAPE valora la frecuencia del síntoma y el grado de afectación en una escala tipo Likert de 4 puntos, que oscila desde nunca (1), algunas veces (2), a menudo (3), hasta casi siempre (4). En el caso que el participante elija las opciones de respuesta “Algunas veces”, “A menudo” o “Casi siempre”, debe indicar el grado de malestar que le produce tal experiencia en una escala tipo Likert de 4 puntos (0 = “no me molesta nada”; 3 = “me molesta mucho”). La CAPE- 42 ha sido utilizada en estudios previos en población general, obteniendo unas características psicométricas adecuadas (**313–316**). En el presente estudio se utilizó la versión validada y adaptada al español (317,318), que se encuentra disponible en internet (<http://cape42.homestead.com>) (319).

4.1.5. Identificación de los participantes con un alto riesgo de Psicosis.

El proceso de detección del diagnóstico de psicosis no afectiva en la muestra de población del Proyecto PEGASUS-Murcia se desarrolló en 2 fases. En una primera fase se identificó a los participantes considerados como de “probable psicosis”. Los criterios para determinar casos de “probable psicosis” se desarrollaron a partir de trabajos anteriores (15). Para ser considerado como “probable psicosis”, los criterios de inclusión fueron:

- Haber obtenido una puntuación positiva en al menos 2 ítems en la Dimensión Positiva en la Escala de Experiencias Psíquicas (CAPE-42) con puntuación mayor o igual a 3.
- Al menos una hospitalización por algún motivo psiquiátrico a lo largo de su vida.
- Antecedentes de tratamiento con medicación antipsicótica en el último año.

4.1.6. Confirmación del diagnóstico de PNA.

El diagnóstico de las PNA se realizó mediante la evaluación de los criterios diagnósticos de esquizofrenia o de otras PNA según el DSM-IV entre los identificados como participantes de alto riesgo de psicosis. Para ello, un psiquiatra clínico experto reevaluó vía telefónica los sujetos previamente seleccionados con criterios de “alto riesgo de psicosis” mediante el módulo de Psicosis de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos Psiquiátricos del Eje I del DSM-IV (SCID-I) (320) para confirmar el diagnóstico de psicosis no afectiva. Esta evaluación fue realizada por contacto telefónico.

La SCID-I es una entrevista semiestructurada que proporciona el diagnóstico de los principales trastornos psiquiátricos del eje I según criterios del DSM-IV. En su versión clínica (SCID-VC) (320) está diseñada para su uso en la práctica clínica como una forma de garantizar evaluaciones estandarizadas. La SCID ha sido traducida a varios idiomas, entre ellos el español. Está formada por 9 módulos: episodios afectivos, síntomas y trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, uso de sustancias, trastornos somatomorfos, trastornos de la alimentación y de adaptación. El módulo de Psicosis de la SCID-VC, incluye los criterios diagnósticos completos con las correspondientes preguntas de la entrevista para los distintos trastornos psicóticos. La SCID fue diseñada para su administración por clínicos con experiencia o que hayan recibido un entrenamiento previo. El entrevistador va preguntando las cuestiones indicadas en el cuaderno de aplicación

siguiendo las instrucciones que éste indica, según las contestaciones del paciente. Cada criterio o síntoma es puntuado por el entrevistador con el siguiente código: 1 = ausente o falso, 2 = por debajo de lo requerido para tenerlo en cuenta en el diagnóstico, 3 = presente o verdadero. El entrevistador debe consultar todas las fuentes de información disponibles antes de elaborar su diagnóstico.

4.2. Factores asociados con las PNA: estudio caso-control.

Para el análisis de la asociación entre los factores sociodemográficos, comorbilidad física y mental, experiencias adversas en la infancia (EAI) y discapacidad percibida con las PNA, se ha utilizado un diseño caso-control. En primer lugar, se seleccionaron los casos, definidos como aquellos participantes con un diagnóstico de PNA y, posteriormente, a los controles. Los individuos seleccionados como controles fueron todos aquellos participantes de la muestra poblacional del Proyecto PEGASUS-Murcia que no cumplieron los criterios de “alto riesgo de psicosis” mencionados anteriormente.

4.3. Factores asociados con las PNA.

Para el presente trabajo se han incluido diferentes variables sociodemográficas, antecedentes de EAI, antecedentes de trastornos físicos y comorbilidad con trastornos mentales y la evaluación de la discapacidad percibida.

4.3.1. Variables sociodemográficas.

Entre las variables sociodemográficas analizadas se incluyeron:

- El sexo;
- La edad, definida como años cumplidos en el momento de la entrevista;
- El estado civil actual, medido en dos categorías principales: casado/cohabitando (casado o cohabitando) y otros (separado, divorciado, viudo o soltero);

- El nivel educativo, se dividió en 2 categorías según los años de escolarización: “Ninguno/Primaria/Básicos” para sujetos entre 0 y 11 años de escolarización y “Secundaria/Universidad” para persona con 12 años en adelante de formación académica, donde se considera que 16 años de formación sería el equivalente a estudios universitarios terminados.
- Nivel de ingresos familiar, calculado como la suma de todos los ingresos familiares en los últimos 12 meses dividido por el número de miembros de la familia. Para poder realizar comparaciones con mayor facilidad se crearon cuatro categorías según el resultado de la razón entre los ingresos familiares per cápita y la media de ingresos en España. Las categorías fueron: bajo y medio-alto, según la razón fuera menor o igual a 0,5 ó superior a 0,5.
- Estado laboral, se valoran dos grandes categorías: “Trabajando” (incluyó trabajando y trabajando por cuenta propia) y “Otros” (incluyó desempleado, buscando trabajo, temporalmente desempleado, estudiante, jubilado, con discapacidad, licencia por maternidad, licencia por enfermedad y otros).
- El área geográfica de residencia, que se dividió en 2 categorías según el número de habitantes: Rural/Periurbana y Urbana (mayor o igual a 10000 habitantes).

4.3.2. Enfermedades físicas crónicas.

La CIDI incluye un módulo de enfermedades crónicas (“Chronic Conditions”) que fue diseñado para la detección de trastornos físicos de carácter crónico (14). Todas las preguntas se realizaron con la expresión inicial “¿alguna vez su médico u otro profesional de la salud le dijo que tenía alguna de las siguientes enfermedades:” y se valoró la existencia de artritis, enfermedades del corazón, tensión arterial alta, alguna enfermedad pulmonar crónica como asma, tuberculosis, EPOC o enfisema, problemas como diabetes o alteraciones neurológicas como la esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, convulsiones; así como otras enfermedades como problemas de estómago o intestino, enfermedades de tiroides, infecciones por VIH o sida,

malaria u otra enfermedad parasitaria. Estas enfermedades fueron agrupadas en seis grupos principales de condiciones físicas crónicas:

- Enfermedades osteomusculares/dolor.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades pulmonares/asma/alergias estacionales.
- Diabetes.
- Enfermedades neurológicas.
- Cáncer.

4.3.3. Otros trastornos mentales.

El diagnóstico de otros trastornos mentales en los individuos con y sin diagnóstico de Psicosis se ha realizado mediante los módulos de la CAPI correspondientes a Trastornos Afectivos, Trastornos de Ansiedad, Trastorno de Control de Impulsos y Trastorno por Abuso de sustancias que permiten la obtención de diagnósticos basados en los criterios del DSM-IV según algoritmos diagnósticos específicamente diseñados (299) y usados en otros estudios internacionales (299,321,322).

4.3.4. Experiencias adversas en la infancia (EAI).

Las EAI en la entrevista CIDI están recogidas en 42 ítems distribuidos en 12 categorías (323). Dentro de estas categorías quedan recogidos diversos eventos: 3 tipos de maltrato (abuso físico, abuso sexual y negligencia), 3 tipos de pérdida interpersonal (muerte parental, divorcio y otras separaciones de los padres o cuidadores), 4 tipos de desajuste parental (enfermedad mental, abuso de sustancias, delincuencia parental y violencia) y 2 de otro tipo (enfermedad física grave que amenazara la vida en la infancia y adversidades económicas familiares graves durante la infancia). Las medidas para la muerte parental, divorcio, y otras separaciones se refieren a la familia biológica y no a familias adoptivas u otros cuidadores.

Para el análisis del módulo de adversidades en la infancia incluido en la CIDI (con alrededor de unas 100 preguntas) se han usado los algoritmos específicos diseñados por el equipo investigador principal de la WMH Survey Initiative (308). Las EAI se categorizaron, conforme al modelo propuesto por Kessler y colaboradores (324), en dos grandes categorías en función del modelo de los dos factores que maximizaban la información que aportan: Funcionamiento Familiar Desadaptativo (FFD) y Otras Experiencias Adversas en la Infancia (OEAI). A continuación, se desarrollan las categorías utilizadas **(ver tabla 5)**.

Tabla 5: Experiencias Adversas en la Infancia (EAI) agrupadas por categorías.

Categorías de Experiencias Adversas en la Infancia (EAI)	
Funcionamiento Familiar Desadaptativo (FFD)	Otras Experiencias Adversas en la Infancia (OEAI)
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad mental en los padres • Consumo de drogas en los padres • Delincuencia en los padres • Violencia familiar • Abuso físico • Abuso sexual • Negligencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte parental • Divorcio parental • Otras pérdidas parentales • Enfermedad física • Adversidades económicas

i) Funcionamiento Familiar Desadaptativo (FFD)

(a) Patología familiar

La entrevista CIDI utiliza la Family History Research Diagnostic Criteria Interview para obtener datos sobre posibles patologías familiares, especialmente en los padres (325). Hay preguntas sobre Depresión, Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y Trastorno de Pánico. Los participantes con una valoración positiva en cualquiera de los trastornos evaluados se codificaron como “problemas de salud mental parentales”. También se evalúa el abuso de sustancias y los comportamientos criminales de los padres que

permiten la identificación de “problemas parentales de consumo de sustancias” y/o “delincuencia en los padres”. Se valoró la presencia de “violencia familiar” cuando alguno de los padres/tutores había pegado, empujado, arrastrado o golpeado al sujeto antes de los 18 años o si este hubo presenciado peleas físicas en casa en este tiempo.

(b) Abuso y negligencia

Utilizando la escala de Tácticas de conflicto (326), se clasificó a los sujetos como haber sufrido “abuso físico” si fueron golpeados, abofeteados o insultados por los adultos con los que más tiempo fueron cuidados. Por otra parte, la “negligencia” se midió como el hecho de haber asumido responsabilidades relacionadas con el cuidado de otros menores a una edad muy temprana, obligados a realizar tareas peligrosas para su edad, abandonados solos o sin una adecuada supervisión, pasado situaciones de hambre o no haber recibido la adecuada atención médica si la necesitaron. Se identificó la existencia de “abuso sexual” si el participante refería la existencia de violaciones y tocamientos involuntarios antes de los 18 años.

ii) Otras Experiencias Adversas en la Infancia (OEAI)

(a) Pérdida parental

Incluye la existencia de pérdidas anteriores a los 16 años, ya sea por “divorcio”, “muerte” u “otras razones”. Otras situaciones relacionadas, como “internado”, “acogimiento”, “abandono del hogar” y “padre en prisión”, se codificaron como “otras pérdidas parentales”.

(b) Otras

También se codificaron, como otras experiencias adversas, dos categorías más: “adversidades económicas”, si la familia del sujeto recibió ayuda del gobierno para familias pobres antes de sus 16 años o si la mayor parte del tiempo ninguno de los padres tenía empleo en esa época. Se codificó

la categoría de “enfermedad física grave” si el participante sufrió una enfermedad física que pusiera en peligro su vida antes de los 18 años.

4.3.5. Discapacidad.

La CIDI incluye la escala “World Health Organization Disability Assessment Schedule” (WHODAS-II). Esta escala fue diseñada para evaluar las limitaciones y restricciones de participación en los diferentes comportamientos experimentados por los individuos en referencia a los distintos ámbitos de la vida independientemente de su diagnóstico médico, garantizando la posibilidad de realizar comparaciones interculturales. La Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (CIF), aprobada en 191 países como sistema normativo para realizar la clasificación del estado de salud de los individuos ha sido el marco conceptual de referencia en el desarrollo de la escala WHODAS-II por la OMS. Está considerada como instrumento útil, fiable y válido para medir la discapacidad percibida (327).

La escala WHODAS-II se encuentra traducida a más de 20 idiomas y está validada al castellano (328). Existen tres versiones de la escala WHODAS-II según el número de ítems que las componen: versión completa de 36 preguntas, versión corta de 12 preguntas y versión compuesta por 12 + 24 preguntas. Mediante la WHODAS-II de 36 ítems se lleva a cabo una evaluación del nivel de funcionamiento del individuo en seis esferas de la vida:

1. **Cognición:** formada por 6 ítems que valoran el entendimiento y comportamiento del individuo.
2. **Movilidad:** formada por 5 ítems, encargada de valorar la capacidad del individuo en su posibilidad de desplazamiento con o sin autonomía.
3. **Autocuidado:** esfera encargada evaluar la capacidad del individuo de realización de las diferentes actividades de cuidado personal como la higiene, el vestido, comer, etc., compuesta por 5 ítems encargados de su evaluación.

4. **Funcionamiento diario:** 4 ítems que evalúan el estado del individuo en la realización de las diferentes responsabilidades del hogar, trabajo o escuela.
5. **Interacción social:** comprobación de la interrelación entre sujetos a través de 8 ítems.
6. **Participación:** mediante 8 ítems se evalúa la valoración de la intervención del sujeto en la comunidad.

La escala WHODAS-II incluida en la CIDI fue sometida a algunos cambios. Las distintas esferas de la vida analizadas con esta escala fueron resumidas en dos categorías, dimensiones y otras medidas relacionadas. La categoría “dimensiones” quedó conformada por las esferas de cognición, movilidad, autocuidado, interacción social y funcionamiento diario, mientras que la categoría “otras medidas relacionadas” estaba formada los elementos estigma, discriminación y carga familiar.

También el área específica de “funcionamiento diario” tuvo que ser adaptada para que cualquier individuo pudiese responder a las cuestiones planteadas (327). Las cuatro cuestiones que evalúan el funcionamiento diario se han adaptado para definir las “actividades normales” en un amplio espectro de funciones, de tal manera que puedan completarlas desde aquellos individuos cuyas actividades normales sean las labores domésticas hasta trabajadores por cuenta propia. De esta forma se mejoran las limitaciones en la evaluación de este tipo de tareas en la escala WHODAS-II original.

Es importante destacar que el parámetro de “funcionamiento diario” fue evaluado mediante criterios de frecuencia mientras que el resto de dominios (cognición, movilidad, autocuidado, interacción social y participación) se estimaron en función de la gravedad acontecida. Así mismo, debe de tenerse presente que las preguntas planteadas en cada dominio debían de ser

contestadas considerando un espacio limitado de tiempo, circunscrito a los últimos treinta días.

En la evaluación de las diferentes esferas de la WHODAS a los individuos se les preguntó por la frecuencia y gravedad de los problemas. La puntuación de las distintas esferas obtenía una puntuación en una escala de 0 a 100, resultando el 0 la ausencia de discapacidad y 100 el mayor deterioro posible. En el caso de que la respuesta a la primera pregunta fuese negativa, se pasaba automáticamente al siguiente dominio, puntuando como cero las restantes y se interpretaba como la ausencia de frecuencia o gravedad en los problemas planteados.

Las últimas valoraciones dentro del dominio de “participación”, concretamente las referidas a estigma, discriminación y carga familiar, solamente fueron evaluadas en aquellos sujetos en los que se evaluó al menos alguna limitación en el dominio de funcionamiento diario. Mientras que en aquellos que no se realizaron dichas preguntas les fue asignada la puntuación de cero, hecho que se razonó como la no experimentación de estigma, discriminación o carga familiar a causa de problemas de salud ya que no manifestó ninguna discapacidad en las preguntas anteriores (327).

En las situaciones en las que un participante no respondió a alguna de las preguntas en cualquiera de los dominios o bien afirmó que no sabía la respuesta, se le otorgó una puntuación de cero con la finalidad de dar estimaciones conservadoras acerca de los problemas de funcionamiento (329).

4.4. Análisis estadístico.

Se estimó la prevalencia vida ponderada de PNA en la población seleccionada. El diseño de la muestra del proyecto PEGASUS fue un diseño complejo bietápico por conglomerados y estratificado. Todas las estimaciones, los correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%, y resultados de los test de hipótesis, fueron obtenidos teniendo en cuenta los pesos muestrales,

los estratos y los conglomerados. Para esto se utilizó STATA versión 14.2 y el comando svy con el método de linearización de las series de Taylor.

La descripción de las variables sociodemográficas, antecedentes de enfermedades crónicas, comorbilidad trastornos psiquiátricos, eventos adversos en la infancia y discapacidad percibida en los grupos con un diagnóstico de psicosis y de participantes sin criterios de “probable psicosis” se utilizó un análisis bivalente, con la Chi-cuadrado para las variables categóricas y la T de Student para las variables continuas, como la edad y las valoraciones de discapacidad. Como medida de asociación con psicosis se utilizó la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Una OR de 1 indica que no existe asociación con la psicosis. Una OR superior a 1 indica una asociación positiva y una OR inferior a 1 indica una asociación negativa. Si el valor nulo (OR=1) está incluido en el interior del IC95% se considera que la asociación no es significativa. Para su cálculo se utilizaron los análisis de regresión logística simple y multivariante con el estado caso-control la variable dependiente. Para rechazar la hipótesis nula se considera un nivel de significación del 0,05%.

Los diferentes modelos de regresión logística multivariante utilizados para analizar las diferentes asociaciones fueron:

- Modelo I: se introducen todas las variables sociodemográficas de forma conjunta.
- Modelo II: se añaden las variables “número de enfermedades crónicas” y “números de trastornos psiquiátricos” al modelo anterior.
- Modelo III: se introduce al modelo anterior la presencia de eventos adversos en la infancia.
- Modelo IV: se introducen la discapacidad global al modelo III.
- Modelo V: Similar al modelo II, pero sustituyendo el número de trastornos psiquiátrico comórbidos por las categorías diagnósticas de las enfermedades psiquiátricas.

- Modelo VI: se incluye la presencia de eventos adversos en la infancia en el modelo anterior.
- Modelo VII: se incluyen las diferentes dimensiones de la discapacidad en el modelo anterior.

4.5. Aspectos éticos.

Todos los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado por escrito para ser entrevistados, en el que se especificaba que en un futuro pudieran ser contactados de nuevo para contestar otras preguntas relacionadas con la investigación. El proyecto PEGASUS-Murcia fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia en mayo de 2008.

4.6. Conflictos de intereses.

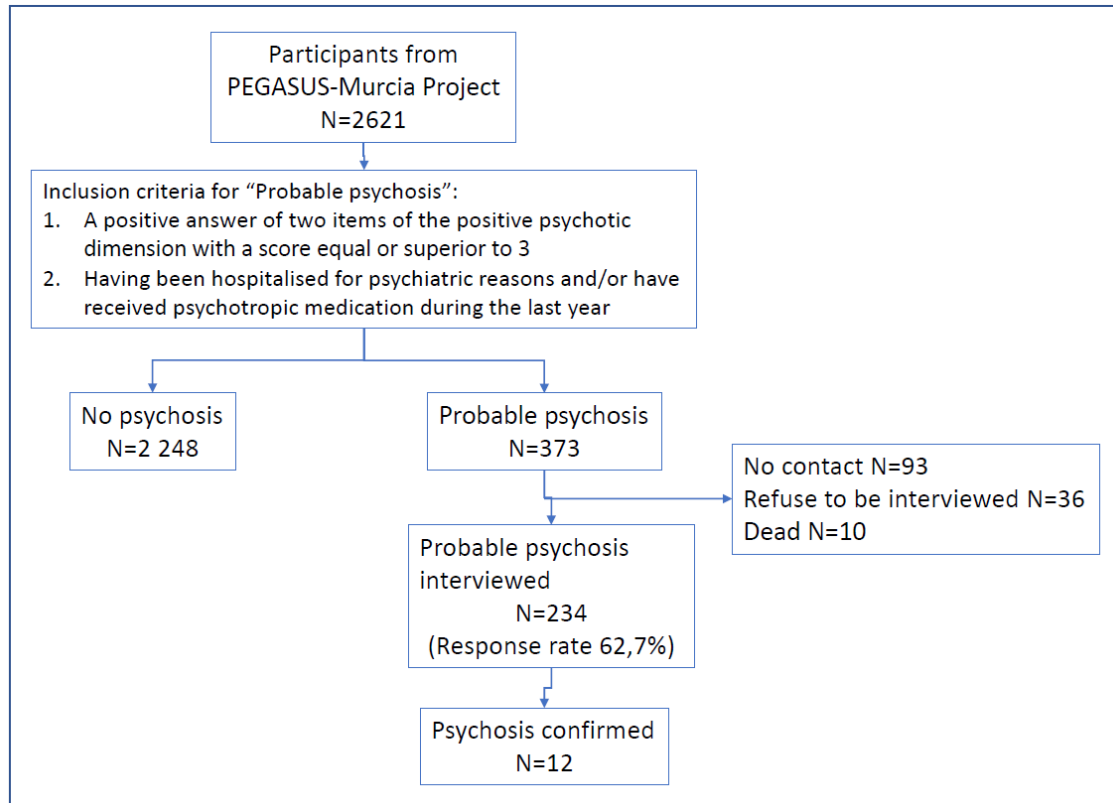
El autor de este estudio y el resto de investigadores implicados declaran que no existen conflictos de intereses. El presente estudio forma parte del proyecto PEGASUS-Murcia. El proyecto PEGASUS-Murcia ha sido financiado por el Servicio Murciano de Salud de la Región de Murcia (Decreto nº 455/2009), pero la institución financiadora no ha participado en el diseño, elaboración de hipótesis, análisis de los datos ni en la elaboración de este proyecto.

RESULTADOS

5. RESULTADOS.

De un total de 2621 individuos entrevistados en el estudio PEGASUS, 373 personas presentaron criterios de riesgo de psicosis. Un total de 139 participantes no pudieron ser entrevistados vía telefónica con la SCID-I por diversos motivos: 93 no pudieron ser contactados de nuevo tras al menos 5 intentos, 36 rechazaron ser entrevistados y 10 habían fallecido en el momento del contacto telefónico. No se obtuvieron diferencias significativas entre los participantes de alto riesgo que fueron entrevistados y no entrevistados en todas las variables analizadas, excepto en la distribución por sexos. Se entrevistaron a más hombres (62,9%) que en el grupo que no fue entrevistado (44,7%) (**ver la Tabla 6**). Se completaron 234 entrevistas telefónicas con la SCID-I (tasa de respuesta: 62,7 %). Un total de 12 sujetos (10 varones y 2 mujeres) fueron diagnosticados de Psicosis no Afectiva, de los cuáles 10 cumplían criterios diagnósticos de Esquizofrenia (8 varones y 2 mujeres) y 2 hombres de trastorno psicótico breve (**ver Figura 4**).

Figura 4: Diagrama de flujo del proceso de selección de la muestra de PEGASUS y diagnóstico de casos de PNA.



5.1. Prevalencia

La Prevalencia-vida de Psicosis no afectivas estimada en la Región de Murcia fue de 0,59%, IC 95% (0,23; 1,53), 1,02 (0,37; 2,75) para los hombres y 0,15 (0,03; 0,90) para las mujeres. En el caso de la Esquizofrenia, la prevalencia fue de 0,41 % IC 95% (0,14; 1,14), para los hombres de 0,66 (0,23; 1,89) y para las mujeres 0,15 (0,03; 0,90).

Tabla 6: Comparación entre participantes con alto riesgo de psicosis que fueron entrevistados y no entrevistados con módulo de Psicosis de la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del DSM-IV (SCID-I).

	Entrevistados		No entrevistados		p-valor
	N	%	N	%	
TOTAL	234		139		
Sexo					
Mujer	145	37,1	61	55,3	
Hombre	89	62,9	78	44,7	0,011*
Edad (media)^a	46,43	16,2	43,75	15,4	0,193
Estado civil					
Casado/Cohabitando	164	69,1	100	76,0	
Separado/viudo/divorciado/soltero	70	30,9	39	24,0	0,170
Educación					
Superior/Secundaria	102	46,1	48	32,1	
Básicos/Sin estudios/Primaria	132	53,9	91	68,0	0,139
Ingresos					
Bajo-medio/Medio-alto	102	72,9	60	73,8	
Bajo	49	27,1	33	26,2	0,911
Empleo					
Trabajando	112	47,6	59	44,4	
Otros #	122	52,4	80	55,6	0,589
Área geográfica					
Rural/Periurbana	61	28,4	43	31,1	
Urbana (>=10000)	173	71,6	96	68,9	0,586
Número de enfermedades crónicas					
0	30	28,5	18	23,8	
1+	121	71,5	75	76,2	0,643
Trastornos psiquiátricos					
Tr. Afectivos	44	18,1	24	19,6	0,822
Tr. Ansiedad	44	18,0	17	17,9	0,991
Tr. Control de Impulsos	6	2,8	3	1,4	0,380
Abuso de sustancias	14	9,7	11	12,0	0,634
Eventos adversos en la infancia					
0	109	79,6	70,0	83,62	
1+	42	20,4	23,0	16,38	0,471
Discapacidad					
II. WHODAS global	5,53	14,6	4,0	12,3	0,281
III. Otras medidas					
Estigma	3,26	13,7	3,8	18,68	0,716
Discriminación	0,73	6,8	3,9	16,56	0,106
Carga familiar	7,99	23,0	8,5	21,92	0,886

Las variables se analizaron con pruebas χ^2 , y t de Student.

a. Media, prueba t de Student.

Otros incluye: Estudiante, ama de casa, retirado/incapacitado, desempleado y otras situaciones.

*En negrita si $p < 0,05$.

5.2. Características sociodemográficas.

Se encontró que los participantes diagnosticados con PNA eran sobre todo de sexo masculino (OR= 6,67; IC95%: 1,06; 41,84) y con un nivel más bajo de ingresos económicos (OR=7,38; IC95%: 1,38; 39,52). Por otra parte, no se encuentra asociación con la edad, el estado civil, el nivel de estudios, el tipo de situación laboral y el área geográfica (rural/periurbana frente a urbana) donde residen (**ver la Tabla 7**).

5.3. Enfermedades físicas crónicas.

Se encontró que los pacientes diagnosticados con PNA declararon con menor frecuencia enfermedades osteomusculares o dolor crónico (OR= 0,18; IC95%: 0,04; 0,78) y de enfermedades pulmonares/asma/alergias estacionales (OR= 0,01; IC95%: 0,00; 0,10) o tener una o más enfermedades crónicas (OR= 0,11; IC95%: 0,02-0,51). No se detectó asociación con las enfermedades cardiovasculares ni con los antecedentes de diabetes (**ver la Tabla 8**).

5.4. Comorbilidad psiquiátrica.

Respecto a la comorbilidad psiquiátrica, los participantes con criterios diagnósticos de PNA tienen una mayor comorbilidad con Trastornos afectivos (OR= 5,10; IC95%: 1,25; 20,84) y con Trastornos por abuso de sustancias (OR= 8.49; IC95%: 1.05-68.90), así como de cumplir con los criterios diagnósticos de cualquiera de los trastornos psiquiátricos analizados (OR=16,61; IC95%: 4,93; 55,89). No existe asociación con la comorbilidad por trastornos de ansiedad (**ver la Tabla 9**).

Tabla 7: Características sociodemográficas de los participantes con psicosis y controles.

	Psicosis &		No Psicosis		OR ^a	IC95%		p-valor
	N	%	N	%		Inf	Sup	
Total	12	-	2248	-	-	-	-	-
Sexo								
Mujer	2	12,9	1224	49,8	1	-	-	-
Hombre	10	87,1	1024	50,2	6,67*	1,06	41,84	0,044
Edad (media)	42,58	7,711	47,32	17,455	0,98	0,96	1,00	0,117
Estado civil*								
Casado/Cohabitando	2	30,6	1614	71,0	1	-	-	-
Separado/viudo/divorciado/soltero	10	69,4	634	29,0	5,55	0,97	31,62	0,053
Educación*								
Superior/Secundaria	5	39,6	968	44,5	1	-	-	-
Básicos/Sin estudios/Primaria	7	60,4	1280	55,5	1,22	0,36	4,13	0,72
Nivel de ingresos**								
Bajo-medio/Medio-alto	6	29,4	927	75,5	1	-	-	-
Bajo	5	70,6	286	24,5	7,38*	1,38	39,52	0,025
Empleo*								
Trabajando	2	16,8	1160	53,0	1	-	-	-
Otros:#	10	83,3	1088	47,1	5,59	0,95	32,83	0,055
Área geográfica*								
Rural/Periurbana	5	46,6	631	22,8	1	-	-	-
Urbana (>=10000)	7	53,4	1617	77,2	0,34	0,10	1,10	0,067

Se realizó un análisis de regresión logística simple para todas las variables sociodemográficas con el diagnóstico de Psicosis o no Psicosis como variable dependiente.

a. Odds ratio según diagnóstico de Psicosis no Afectiva y tipo de variable sociodemográfica.

Otros incluye: Estudiante, ama de casa, retirado/incapacitado, desempleado y otras situaciones.

& Casos diagnosticados de Psicosis no Afectiva mediante entrevista clínica telefónica con módulo de Psicosis de la Entrevista clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I).

* En negrita si $p < 0,05$.

* Porcentajes ponderados calculados utilizando ponderaciones de la parte 1. ** Porcentajes ponderados calculados utilizando ponderaciones de la parte 2.

Tabla 8: Enfermedades físicas crónicas en las personas con y sin diagnóstico de Psicosis.

	Psicosis &		No Psicosis		OR ^a	IC95%		p-valor
	N	%	N	%		Inf	Sup	
Categorías de enfermedades crónicas								
I. Enf. Osteomusculares/Dolor	4	15,6	720	50,6	0,18*	0,04	0,78	0,027
II. Enf. Cardiovascular	2	7,2	322	25,8	0,22	0,03	1,82	0,141
III. Diabetes	1	3,8	99	7,8	0,46	0,04	5,85	0,510
IV. Enf. Pulmonar/Asma/Alergias Estacionales	1	0,3	256	22,3	0,01*	0,00	0,10	0,002
V. Enf. Neurológicas	0	0,0	23	1,0	-	-	-	-
VI. Cáncer	0	0,0	46	2,6	-	-	-	-
Número total de enfermedades crónicas								
0	5	80,7	305	31,3	1	-	-	-
1+	6	19,33	908	68,75	0,11*	0,02	0,51	0,010

Se realizó un análisis de regresión logística simple para las categorías de enfermedades crónicas y número total de enfermedades crónicas con el diagnóstico de Psicosis o no Psicosis como variable dependiente.

a. Odds ratio según diagnóstico de Psicosis no Afectiva y tipo de enfermedad crónica y número total de enfermedades crónicas.

& Casos diagnosticados de Psicosis no Afectiva mediante entrevista clínica telefónica con módulo de Psicosis de la Entrevista clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I).

*En negrita si $p < 0,05$.

Tabla 9: Comorbilidad psiquiátrica entre sujetos con y sin diagnóstico de Psicosis no Afectiva.

Trastornos psiquiátricos	Psicosis &		No psicosis		OR	IC95%		P-valor
	N	%	N	%		Inf	Sup	
Trastornos Afectivos	6	47,5	346	15,1	5,10*	1,25	20,84	0,028
Trastornos Ansiedad	4	18,0	281	14,5	1,30	0,20	8,59	0,763
Trastornos Control de Impulsos	0	0,0	26	2,4	-	-	-	-
Trastornos Abuso de sustancias	3	42,1	90	7,9	8,49*	1,05	68,90	0,046
Cualquier trastorno	9	88,9	561	32,6	16,61*	4,93	55,89	0,001

Se realizó un análisis de regresión logística simple para las categorías de Trastornos Psiquiátricos y cualquier trastorno con el diagnóstico de Psicosis o no Psicosis como variable dependiente.

a. Odds ratio según diagnóstico de Psicosis no Afectiva y tipo de trastorno psiquiátrico y cualquier trastorno.

& Casos diagnosticados de Psicosis no Afectiva mediante entrevista clínica telefónica con módulo de Psicosis de la Entrevista clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I).

*En negrita si $p < 0,05$.

5.5. Experiencias adversas en la infancia.

Las experiencias adversas en la infancia se analizan de forma individual, agrupadas en las categorías de Funcionamiento Familiar Desadaptativo (FFD) y Otras Experiencias Adversas en la Infancia (OEAI) y, también, como grupo total al valorar la asociación con cualquiera de ellas. Entre las experiencias individuales las únicas que fueron descritas entre los casos de PNA fueron los antecedentes de Abuso físico (OR= 34,89; IC95%: 7,64; 159,29) entre las FFD y los antecedentes de enfermedades físicas entre las OEAI. Al ser analizadas en conjunto, los diagnosticados de psicosis tienen un mayor riesgo de tener alguna FFD (OR= 7,87; IC95%: 1,75; 35,28) y alguna en total (Índice de Categorías de Experiencias Adversas en la Infancia, ICEAI total: OR=5,33; IC95%: 1,21; 23,29) (**ver la Tabla 10**).

5.6. Discapacidad.

En los análisis bivariantes, la única dimensión con una asociación significativa fue la interacción social (OR 1,04; IC 95%: 1,00; 1,07). En el análisis del resto de dimensiones, la valoración global de la WHODAS y la evaluación de las otras medidas no se encuentran asociaciones (**ver la Tabla 11**).

Tabla 10: Experiencias adversas en la infancia entre sujetos con y sin diagnóstico de Psicosis no Afectiva mediante análisis de regresión logística simple.

	Psicosis &		No Psicosis		ORa	IC95%		p-valor
	N	%	N	%		inf	sup	
I. Funcionamiento Familiar Desadaptativo, FFD								
I.1) Valoración individual de las FFD								
Enfermedad mental de los padres	0	0	54	4,7	-	-	-	-
Consumo de drogas de los padres	0	0	30	1,9	-	-	-	-
Delincuencia de los padres	0	0	11	1,1	-	-	-	-
Violencia familiar	0	0	68	5,1	-	-	-	-
Abuso físico	2	59,6	57	4,1	34,89*	7,64	159,30	0,000
Abuso sexual	0	0	10	0,6	-	-	-	-
Negligencia	0	0	37	2,9	-	-	-	-
I.2) Antecedentes de cualquier categoría de FFD								
0	9	40,4	1.014	84,2	1,00	-	-	-
1+	2	59,6	199	15,8	7,87*	1,76	35,28	0,012
II. Otras Experiencias Adversas en la Infancia, OEAI								
II.1) Valoración individual de las OEAI								
Muerte parental	0	0	44	2,8	-	-	-	-
Divorcio parental	0	0	11	1,2	-	-	-	-
Otras pérdidas parentales	0	0	24	1,5	-	-	-	-
Enfermedad física	1	33,9	29	2,0	25,6*	2,27	288,36	0,014
Adversidades económicas	0	0	12	0,9	-	-	-	-
II.2) Antecedentes de cualquier categoría de OEAI								
0	10	66,1	1099	92,2	1,00	-	-	-
1+	1	33,9	114	7,8	6,04	0,60	61,03	0,113
III. ICEAI Total:								
0	9	40,4	933	78,3	1,00	-	-	-
1+	2	59,6	280	21,7	5,33*	1,22	23,29	0,030

Se realizó un análisis de regresión logística simple para todas las variables de EAI con el diagnóstico de Psicosis o no Psicosis como variable dependiente.

& Casos diagnosticados de Psicosis no Afectiva mediante entrevista clínica telefónica con módulo de Psicosis de la Entrevista clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I).

Abreviaturas: FFD= Funcionamiento Familiar Desadaptativo; OEAI= Otras Experiencias Adversas en la Infancia. ICEAI= Índice de Categorías de Experiencias Adversas en la Infancia.

a. Odds ratio según diagnóstico de Psicosis y tipo de EAI.

*En negrita, si $p < 0,05$.

Tabla 11: Discapacidad entre sujetos con y sin diagnóstico de Psicosis mediante análisis de regresión logística simple.

	<u>Psicosis &</u>		<u>No Psicosis</u>		<u>OR</u>	<u>IC95%</u>		<u>p-valor</u>
	<u>Media</u>	<u>SD</u>	<u>Media</u>	<u>SD</u>		<u>inf</u>	<u>sup</u>	
DISCAPACIDAD (WHODAS-II)#								
I. Dimensiones								
Cognición	8,89	23,43	1,99	9,57	1,03	0,99	1,07	0,100
Movilidad	0,00	0,00	4,97	18,00	-	-	-	-
Autocuidado	0,00	0,00	2,20	12,78	-	-	-	-
Interacción social	13,68	36,04	1,42	8,63	1,04	1,00	1,07	0,032
Funcionamiento diario	5,69	24,29	10,61	27,79	0,99	0,96	1,03	0,577
II. WHODAS global **	5,65	12,40	4,24	12,03	1,01	0,97	1,05	0,680
III. Otras medidas								
Estigma	0,00	0,00	2,17	11,57	-	-	-	-
Discriminación	0,00	0,00	0,63	6,12	-	-	-	-
Carga familiar	13,68	36,04	5,96	18,13	1,01	0,98	1,05	0,381

Las variables se analizaron mediante la prueba t de Student y análisis de regresión logística simple con el diagnóstico de psicosis o no psicosis como variable dependiente. Odds Ratio (OR), Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

& Casos diagnosticados de Psicosis no Afectiva mediante entrevista clínica telefónica con módulo de Psicosis de la Entrevista clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I).

Se valoró la discapacidad mediante la WHODAS-II (World Health Organization Disability Assessment Schedule), que evalúa las limitaciones y restricciones de participación.

* En negrita, si $p < 0,05$.

** Análisis de todas las dimensiones que conforman la WHODAS-II.

5.7. Análisis multivariante.

Para el análisis de regresión logística multivariante se utilizaron diversos modelos de ajuste en el que se fueron introduciendo diversas agrupaciones de variables (**ver la Tabla 12**). En el **modelo 1**, ajustado con todas las variables sociodemográficas, las únicas variables que mantuvieron una asociación significativa fueron el sexo masculino (OR=19,47; IC95%: 3,81; 99,42) y otras situaciones laborales diferentes a estar trabajando (como ser estudiante, ama de casa, retirado/incapacitado, desempleado u otras situaciones) (OR= 37,10; IC95%: 2,03; 676,32).

En el **modelo 2**, en el que se añaden los antecedentes de enfermedad crónica y la comorbilidad psiquiátrica al modelo anterior, se mantienen significativas las mismas variables sociodemográficas sexo masculino, (OR=12,77; IC95%: 1,65-98,88) y otras situaciones laborales diferentes a estar trabajando (OR= 30,05; IC95%: 1,74; 520,27) y tener uno o más trastornos psiquiátricos (OR=14,44; IC95%: 2,30; 90,43).

En el **modelo 3** se añade la presencia de adversidades en la infancia al modelo anterior. Se mantienen significativas las mismas variables descritas en el modelo 2 y la presencia de una o más adversidades en la infancia (OR= 2,89; IC95%: 1,09; 7,62).

En el **modelo 4** se incorpora la valoración de la discapacidad global al modelo anterior y, de nuevo, se mantienen las mismas variables anteriormente identificadas como significativas con valores muy similares. No se encuentra una asociación significativa con la discapacidad global en el modelo.

Para ampliar el análisis, se realizaron los modelos de ajustes con las diferentes categorías de trastornos psiquiátricos (**modelo 5, 6 y 7**) y con las dimensiones de la discapacidad (**modelo 7**) en sustitución de tener algún trastorno psiquiátrico y de la discapacidad global (**ver Tabla 13**). En el primero, la comorbilidad psiquiátrica se focaliza en los trastornos afectivos (OR= 8,37; IC95%: 1,18; 59,47, y 7,31 (1,33; 40,19), modelos 5 y 6 respectivamente). Se

mantiene la asociación con los eventos adversos en la infancia y con el sexo masculino (**modelo 6**). Sin embargo, no se encuentra una asociación significativa con el estado laboral y sí con estar separado/viudo/divorciado o no casado (OR= 10,36; IC95%: 1,25; 86,03) y una asociación inversa con vivir en zonas urbanas (OR= 0,18; IC95%: 0,04; 0,83).

En el **modelo 7**, la dimensión Interacción Social tiene una asociación positiva con los casos (OR= 1,05; IC95%: 1,00; 1,10). No se encuentra una asociación significativa en el resto de dimensiones de la discapacidad. Entre las variables previamente significativas, se mantiene la asociación con el sexo masculino, el estado civil y la comorbilidad con trastornos afectivos.

Tabla 12: Análisis de regresión logística multivariante para evaluar la asociación de las características sociodemográficas, comorbilidad física y psiquiátrica, eventos adversos en la infancia y discapacidad percibida.

	Modelo 1				Modelo 2				Modelo 3				Modelo 4			
	OR	IC95%		p	OR	IC95%		p	OR	IC95%		p	OR	IC95%		p
Sexo																
Mujer	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
Hombre	19,47*	3,81	99,42	0,003	12,77*	1,65	98,88	0,020	11,15*	1,16	106,92	0,039	11,60*	1,02	131,73	0,048
Edad	0,99	0,94	1,05	0,747	1,02	0,98	1,07	0,232	1,02	0,98	1,07	0,326	1,02	0,98	1,07	0,320
Estado civil																
Casado/Cohabitando	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
Separado/viudo/divorciado/soltero	7,09	0,23	218,31	0,228	8,34	0,60	116,64	0,102	11,19	0,90	139,85	0,059	10,88	0,93	127,24	0,056
Educación																
Superior/Secundaria	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
Básicos/Sin estudios/Primaria	1,41	0,16	12,35	0,729	1,72	0,30	9,77	0,498	1,44	0,25	8,21	0,649	1,37	0,25	7,55	0,683
Ingresos																
Bajo-medio/Medio-alto	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
Bajo	3,12	0,36	27,17	0,265	2,30	0,37	14,25	0,329	2,15	0,28	16,19	0,414	2,18	0,31	15,16	0,387
Empleo																
Trabajando	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
Otros	37,10*	2,03	676,32	0,020	30,06*	1,74	520,28	0,024	23,56*	1,32	419,62	0,035	23,68*	1,28	438,63	0,037
Área geográfica																
Rural/Periurbana	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
Urbana (>=10000)	0,18	0,02	1,89	0,132	0,46	0,03	6,30	0,522	0,58	0,05	6,64	0,629	0,59	0,05	6,61	0,631
Número de enfermedades crónicas																
0	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
1+	-	-	-	-	0,14	0,02	1,09	0,058	0,17	0,03	1,10	0,060	0,17	0,03	1,11	0,061
Número de Trastornos psiquiátricos																
0	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
1+	-	-	-	-	14,44*	2,30	90,43	0,009	11,59*	1,69	79,27	0,018	11,47*	1,71	76,76	0,018
Eventos adversos en la infancia																
0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
1+	-	-	-	-	-	-	-	-	2,89*	1,09	7,62	0,036	2,91*	1,19	7,12	0,025
Discapacidad global WHODAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,01	0,95	1,07	0,746

Análisis de regresión logística con el diagnóstico de psicosis como variable dependiente y resto de variables como variables independientes. Odds Ratio (OR), Intervalo de confianza del 95 % (IC 95%) y nivel de significación. * En negrita, si p < 0,05.

Modelo 1: Ajustado por variables sociodemográficas de la tabla 1 como variables independientes.

Modelo 2: Ajustado por número de enfermedades crónicas y número de Trastornos Psiquiátricos.

Modelo 3: Ajustado por Eventos Adversos en la Infancia.

Modelo 4: Ajustado por Discapacidad funcional global WHODAS.

Tabla 13: Análisis de regresión logística multivariante para evaluar la asociación de las características sociodemográficas, comorbilidad física y categorías diagnósticas psiquiátricas, eventos adversos en la infancia y dimensiones de la discapacidad.

	Modelo 5				Modelo 6				Modelo 7			
	OR	IC95%		p	OR	IC95%		p	OR	IC95%		p
		Inf	Sup			Inf	Sup			Inf	Sup	
Sexo												
Mujer	1	-	-	-	1	-	-	-	1,00	-	-	-
Hombre	14,52*	1,51	139,61	0,03	13,80*	1,30	146,24	0,033	10,75*	1,11	104,51	0,042
Edad	1,02	0,98	1,06	0,30	1,02	0,98	1,06	0,301	1,03	0,98	1,07	0,208
Estado civil												
Casado/cohabitando	1	-	-	-	1	-	-	-	1,00	-	-	-
Separado/viudo/divorciado/soltero	7,02	0,44	112,53	0,15	10,36*	1,25	86,03	0,034	11,03*	1,71	71,32	0,017
Educación												
Superior/Secundaria	1	-	-	-	1	-	-	-	1,00	-	-	-
Básicos/Sin estudios/Primaria	1,37	0,23	8,09	0,70	1,05	0,18	5,98	0,955	0,81	0,10	6,65	0,823
Ingresos												
Bajo-medio/Medio-alto	1	-	-	-	1	-	-	-	1,00	-	-	-
Bajo	3,25	0,44	23,81	0,21	3,30	0,38	28,39	0,241	4,67	0,53	41,57	0,145
Empleo												
Trabajando	1	-	-	-	1	-	-	-	1,00	-	-	-
Otros	47,82*	1,34	1712,81	0,04	36,11	0,81	1605,09	0,061	14,23	0,53	380,19	0,101
Área geográfica												
Rural/Periurbana	1	-	-	-	1	-	-	-	1,00	-	-	-
Urbana (>=10000)	0,14*	0,03	0,75	0,03	0,18*	0,04	0,83	0,032	0,34	0,06	2,06	0,208
Número de enfermedades crónicas												
0	1	-	-	-	1	-	-	-	1,00	-	-	-
1+	0,12	0,01	1,74	0,11	0,11	0,01	1,97	0,119	0,17	0,01	3,00	0,197
Trastornos psiquiátricos												
Trastornos Afectivos	8,37*	1,18	59,47	0,04	7,31*	1,33	40,19	0,027	6,80*	1,04	44,62	0,047
Cualquier Trastornos Ansiedad	0,59	0,08	4,21	0,56	0,84	0,14	5,06	0,827	0,51	0,10	2,56	0,371
Cualquier Abuso de sustancias	1,28	0,06	26,68	0,86	0,68	0,02	24,78	0,816	1,09	0,03	43,22	0,959
Eventos adversos en la infancia												
0	-	-	-	-	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
1+	-	-	-	-	4,39*	1,01	19,11	0,049	5,51*	1,02	29,67	0,047
Discapacidad WHODAS												
Cognición	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0,94	1,04	0,536
Interacción social	-	-	-	-	-	-	-	-	1,05*	1,00	1,10	0,044
Funcionamiento diario	-	-	-	-	-	-	-	-	0,98	0,95	1,02	0,394

Análisis de regresión logística con el diagnóstico de psicosis como variable dependiente y resto de variables como variables independientes. Odds Ratio (OR), Intervalo de confianza del 95 % (IC 95%) y nivel de significación. * En negrita, si p < 0,05. Modelo 5: Ajustado por categorías de trastornos psiquiátricos. Modelo 6: Ajustado por categorías de trastornos psiquiátricos y Eventos Adversos en la Infancia. Modelo 7: Ajustado por dimensiones de la Discapacidad.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN.

En el presente estudio, realizado en una muestra representativa de la población general mayor de 18 años no institucionalizada de la Región de Murcia, se ha encontrado una prevalencia a lo largo de la vida para las PNA del 0,59 %. Al comparar a los participantes con un diagnóstico DSM-IV de PNA con aquellos que no cumplían un criterio de alto riesgo de psicosis, se han encontrado asociaciones con diversos factores sociodemográficos (ser hombre, la situación laboral y el área geográfica de residencia), la comorbilidad con trastornos mentales (con los trastornos afectivos en concreto), la exposición a adversidades durante la infancia y la discapacidad asociada a problemas de interacción social.

6.1. Prevalencia de PNA.

Aproximadamente el 14% de los participantes en el estudio PEGASUS-Murcia fueron considerados como de alto riesgo de presentar una psicosis. Tras la entrevista diagnóstica telefónica por un psiquiatra, sólo 12 cumplieron criterios diagnósticos de Psicosis No Afectiva. Por tanto, la prevalencia poblacional estimada de PNA a lo largo de la vida fue de 0.59 % entre la población adulta de la Región de Murcia. La prevalencia poblacional a lo largo de la vida de la esquizofrenia fue de 0,41 %. Estos datos probablemente subestiman la prevalencia real en la población general, puesto que si asumimos un porcentaje similar de diagnósticos de psicosis entre los que pudieron ser entrevistados (5,13%) entre aquellos que no pudieron ser entrevistados (n= 140), se podrían haber identificado unos 7 casos más de psicosis no afectivas. La prevalencia a lo largo de la vida para la Esquizofrenia obtenida en nuestro estudio es similar a la obtenida previamente en revisiones sistemáticas publicadas 0,55% (IC95%: 0,37 – 0,80%) (24), 0,4% (IQR:0,30 – 0,65%) (25), 0,48% (IQR: 0,26-0,51%) (330). Sin embargo, la prevalencia-vida para las psicosis no afectivas es inferior al 0,96% (IC95%: 0,90 – 1,01%) (331).

Las revisiones sistemáticas publicadas sugieren que las diferencias en la prevalencia de las PNA están influenciadas por diversos factores relacionados

con las características de los estudios (24,25,330,331). Los autores sugieren que la variación en los resultados de los diferentes estudios epidemiológicos podría explicarse por la variación en la metodología (tipos de población estudiada, diferencias en el tiempo de observación de los distintos estudios, uso de criterios diagnósticos más amplios, etc), por la estrategia de búsqueda de casos y el riesgo de sesgos (sesgo de recuerdo). En concreto, la alta heterogeneidad entre estudios encontrada se relacionaba con el tipo de población estudiada, presentando cifras más altas los estudios basados en población general frente a muestras clínicas (331).

La escala propuesta por Saha y cols. (25) ha sido la escala de referencia para medir la calidad de los estudios en revisiones sistemáticas posteriores. En nuestro estudio, la puntuación obtenida estaría entre los que obtienen una puntuación alta (unos 15 puntos de los 16 posibles) (**ver ANEXO 3**). Los resultados del impacto de la calidad en las estimaciones de la prevalencia han encontrado resultados contradictorios. Así, mientras que en la revisión sistemática original en la que se propone la escala, los estudios con una puntuación más alta tienen unas estimaciones de prevalencia más altas (25), en revisiones posteriores, la relación es inversa con los estudios con puntuaciones más altas asociados a estimaciones de prevalencia más bajas (331,332).

Se ha resaltado la importancia de realizar estudios locales en áreas de referencia para los gestores sanitarios ante alta heterogeneidad encontrada en estudios realizados en diferentes áreas geográficas (24). En este sentido, en España existen pocos estudios de prevalencia de PNA en la población general. Un estudio en una muestra representativa de la población general de Cataluña estimó una prevalencia de PNA entre 0,85 y 2,37% y para la esquizofrenia entre 0,48 y 1,58% (15). En un trabajo sobre la prevalencia de esquizofrenia y trastornos relacionados realizado en Málaga mediante el uso de bases de datos clínicas se encontró una prevalencia media para esquizofrenia y trastornos relacionados durante 1 año de 0,63% (16). Ante lo anterior, los datos de prevalencia de PNA que refleja nuestro estudio son similares al trabajo realizado en población clínica de Málaga, pero inferiores a los obtenidos en la

población general de Cataluña, estudio que por las características metodológicas sería comparable al presente trabajo.

La variabilidad en las cifras de prevalencia de las PNA implica que la estimación de tasas combinadas de prevalencia puede no reflejar la realidad en las tasas de determinadas poblaciones de diferentes países e incluso dentro del mismo país. Se requieren estudios para obtener tasas de prevalencia locales o, como mínimo, para estimar las tasas locales de un estudio con una población que se aproxime más a la población local. Además, podría resultar de interés realizar comparaciones entre estudios similares realizados en otros lugares, teniendo en cuenta el diseño y la metodología de cada estudio, así como las diferencias relacionadas con las características de fondo de las poblaciones (16). Sin poder olvidarse que la planificación sanitaria no puede centrarse únicamente en las cifras de prevalencia globales de las PNA, ya que éstas pueden infravalorar la elevada carga social que conllevan en comparación con otros trastornos más prevalentes (24).

6.2. Variables sociodemográficas.

6.2.1. PNA y sexo.

Los resultados del estudio encontraron que el sexo masculino fue más frecuente entre las personas con diagnóstico de PNA en relación al sexo femenino (prevalencia-vida en hombre: 1,02; IC95%: 0,37; 2,75 y en mujeres: 0,15; IC95%: 0,03; 0,90) en todos los análisis realizados. Nuestros hallazgos son compatibles con evidencias previas sobre la mayor frecuencia de PNA en varones, aunque con una asociación superior a la encontrada por otros estudios (20,29,30,34,333,334). Entre estos estudios, dos metaanálisis sobre la incidencia de la Esquizofrenia evidenciaron un riesgo de incidencia media para los hombres de hasta 1.6 veces respecto a las mujeres (29,30).

Si nos centramos en los trabajos desarrollados en España, el estudio realizado en una muestra representativa de la población general de Cataluña diagnosticaron un total de 14 casos con diagnóstico de PNA, la mayoría de

ellos fueron varones (n=9, 70,7% del total de casos) frente a mujeres (n=5, 29,3%) (15). El estudio realizado en Málaga sobre la prevalencia de la Esquizofrenia y trastornos relacionados en población clínica obtuvo una tasa de prevalencia durante 1 año de casi el doble en hombres (8,45 por 1000) que en mujeres (4,26 por 1000) (16).

Entre las posibles explicaciones de estas diferencias entre sexos, se ha sugerido que los hombres y las mujeres podrían presentar una diferente susceptibilidad a los subtipos de enfermedad (36). Un reciente meta-análisis sugiere que las PNA son más frecuentes en los hombres, mientras que las Psicosis Afectivas lo serían en las mujeres (30).

También se ha sugerido que estas diferencias en la prevalencia de PNA según el sexo podrían explicarse por la variabilidad de ambos sexos en la edad de inicio de la esquizofrenia y trastornos relacionados. Los hombres tendrían una edad de inicio más precoz (entre los 18 y los 25 años) que en las mujeres (entre los 25 y los 35 años) (34,35). Parece existir una diferente susceptibilidad a la esquizofrenia en las distintas etapas de la vida según el sexo. En todas las agrupaciones de edades la prevalencia es más alta en los hombres que en las mujeres, especialmente entre los 20-29 años (335). Sin embargo, existe un ligero predominio femenino en la esquizofrenia de inicio tardío, lo que sostendría el sexo femenino como factor de riesgo para el desarrollo tardío de esquizofrenia (34,36). También se han descrito diferencias en la duración del período prodrómico de la esquizofrenia entre hombres y mujeres. Estas diferencias pueden deberse a que, durante un período prolongado, la esquizofrenia en las mujeres podría confundirse con otros diagnósticos, como psicosis breve, trastornos del estado de ánimo o problemas de personalidad. De esta manera, el diagnóstico de esquizofrenia en los hombres sería más rápido mientras que en las mujeres sería más tardío, teniendo como consecuencia que no reciben atención médica adecuada hasta una edad más avanzada (336,337).

Otros posibles factores que podrían contribuir a la disparidad en la frecuencia de PNA entre ambos sexos sería el mayor uso de drogas ilícitas en

los hombres respecto a las mujeres, entre 2 y 3 veces más habitual, lo que podría estar relacionado con un inicio más precoz de un primer episodio de PNA en aquellos individuos varones con alto riesgo de psicosis (176). También se ha descrito la hipótesis estrogénica como posible explicación de la aparición más tardía de la esquizofrenia en mujeres. Los estrógenos actúan sobre los receptores de dopamina D2 y producen un retraso en el desarrollo de la enfermedad por un efecto antipsicótico. La mayor incidencia de esquizofrenia en mujeres después de los 40 años tendría su origen en una disminución de los estrógenos tras la menopausia (34,338–340). A esta hipótesis se une la extendida utilización de anticonceptivos orales que facilitaría el efecto protector de los estrógenos en las mujeres (29).

También se ha descrito que cuando existen antecedentes familiares de esquizofrenia las diferencias descritas entre ambos sexos disminuyen (34,39). Esta situación sugiere la importancia de los factores genéticos en el riesgo de Esquizofrenia, pero también la destacada influencia de otros factores ambientales y sociales.

6.2.2. PNA y edad.

En nuestro trabajo no se han encontrado diferencias significativas en la edad media de entre los casos con PNA y los participantes sin psicosis. Esta edad refleja la edad de los participantes en el momento de la entrevista y no debe interpretarse como la edad de inicio de la enfermedad.

6.2.3. PNA y estado civil.

Los resultados del análisis multivariante ajustado por los diferentes trastornos mentales y las dimensiones de discapacidad, sugieren un mayor riesgo de PNA entre aquellos participantes que no están casados o viviendo en pareja. Este grupo incluye a los solteros, separados, viudos o divorciados. Estos resultados coinciden con trabajos de investigación transcultural que han documentado tasas más bajas de matrimonio y tasas más altas de separación

y divorcio entre las personas con esquizofrenia en comparación con la población general (41–43). Se ha sugerido que las personas con un diagnóstico de esquizofrenia tienen dificultades para casarse porque el inicio de la enfermedad interfiere con el establecimiento y consolidación de una relación de pareja. El no estar casado se ha asociado también con un inicio precoz de la esquizofrenia (36). Por otro lado, entre las personas con la enfermedad que estaban casadas, se ha sugerido que un curso clínico más deficiente de la enfermedad y un estatus socioeconómico más bajo eran predictores de divorcio y separación (44–46). Y al contrario, en personas con esquizofrenia estar casado favorece el mantenimiento del funcionamiento social y la calidad de vida en general (45).

Además se han descrito sólidas diferencias de género en cuanto al estado civil en la esquizofrenia, donde los hombres se mantienen solteros con mayor frecuencia que las mujeres y esta circunstancia se acompaña de peores resultados funcionales en los varones, refiriendo el estado civil como el principal factor del mal desarrollo premórbido en los varones con esquizofrenia que explica su peor funcionalidad en comparación con las mujeres (50).

Las personas con un estado civil de soltería tienen un aumento en el riesgo de PNA y, a su vez, el diagnóstico de psicosis no afectiva puede conducir a la persona a la soltería o dificultar el desarrollo de relaciones personales (47). En un estudio sobre esquizofrenia, los hombres que nunca se habían casado tenían 50 veces más probabilidades de sufrirla, las mujeres que nunca se habían casado tenían una probabilidad 14 veces mayor (48). En otro estudio sobre factores de riesgo sociodemográficos de PNA en población general de Estados Unidos, el estado civil soltero, divorciado o separado se asoció significativamente con el diagnóstico de PNA (18). Por último, en un reciente metanálisis se ha evidenciado que la soltería supone un factor de riesgo en personas con riesgo alto de psicosis (49).

6.2.4. PNA y educación.

Nuestros resultados no mostraron asociación estadísticamente significativa entre la PNA y el nivel educativo. Estos hallazgos son discrepantes con un trabajo de metaanálisis donde los sujetos con riesgo muy alto de psicosis tenían más probabilidades de mostrar un bajo nivel educativo (49). En un estudio sobre factores de riesgo asociados a diferentes edad inicio de la esquizofrenia, se observaron tendencias estadísticamente significativas asociando mayores niveles de finalización de los estudios con una mayor edad de inicio (52).

6.2.5. PNA y estado socioeconómico (nivel de ingresos).

En el presente estudio no se ha encontrado una asociación significativa con un nivel de ingresos más bajo. Estos resultados no coinciden con lo esperado dadas las evidencias existentes que asocian las PNA con un nivel socioeconómico bajo. El bajo estatus socioeconómico se ha relacionado con la esquizofrenia, aunque puede ser tanto una causa como una consecuencia. Según diversos autores, la gran mayoría de las personas psicóticas viven en un aislamiento social extremo y circunstancias socioeconómicas adversas (16,341). Algunos de los factores de riesgo socioeconómico que se han asociado con las PNA incluyen la desigualdad de ingresos (53), la privación socioeconómica y un nivel socioeconómico de los padres más bajo (54,55). En otros estudios se han investigado la asociación entre los bajos ingresos y las PNA encontrando que los bajos ingresos se relacionaron con el diagnóstico de psicosis no afectiva en una muestra de población general (18) y que un nivel más bajo de ingresos a nivel familiar aumentaba significativamente la probabilidad de esquizofrenia (56).

Varios trabajos han encontrado una asociación entre la psicosis y entornos sociales desfavorecidos. En la población clínica se ha encontrado una correlación entre la prevalencia en el último año en personas con PNA y las personas que reciben prestaciones de bienestar social (333). Un estudio de una cohorte de 2,4 millones de personas en una población sueca encontraron una tasa más alta de esquizofrenia en los barrios más desfavorecidos (razón

de posibilidades no ajustada = 1,64) (57) y otro estudio en primeros episodios psicóticos se encontró que en las zonas más desfavorecidas existía un aumento en la incidencia de psicosis de 3,4 veces (58). En España, concretamente en la población de Málaga la privación socioeconómica se asoció con mayores tasas de prevalencia de PNA (16), con cifras de prevalencia de 7,56 por 1000 en áreas desfavorecidas y de 6,12 por 1000 de áreas no desfavorecidas, sin embargo esta diferencia no alcanzó significación estadística.

6.2.6. PNA y empleo.

En el presente estudio la categoría de otras situaciones laborales diferentes a estar trabajando (que engloba situaciones como ser estudiante, ama de casa, retirado/incapacitado, desempleado u otras) incrementa el riesgo de PNA, con OR entre 23,68 y 47,82 según los diferentes modelos multivariantes analizados.

Este hallazgo coincide con la literatura científica, donde se refleja que el desempleo es común en la esquizofrenia y ha sido descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis en personas de alto riesgo en un estudio meta-analítico (51). En un estudio poblacional se ha relacionado el desempleo con el diagnóstico de psicosis no afectiva (18) y en un estudio de cohorte en Dinamarca el diagnóstico de esquizofrenia entre los 15 y los 25 años se asoció con un riesgo 20 veces mayor de no estar empleado (66). En un estudio en pacientes con primeros episodios de esquizofrenia de aparición temprana y tardía, se observaron altas tasas de desempleo en todos los subgrupos antes del inicio de su primer episodio psicótico (52), lo que sugiere que el desempleo es un factor común al inicio de la esquizofrenia en todas las edades y coincide con estudios anteriores sobre el mal funcionamiento sociolaboral en pacientes con esquizofrenia (67). También la marginación en el mercado laboral ha sido descrita como un factor de riesgo para la esquizofrenia (47).

Se ha estimado que las tasas de empleo en las personas con esquizofrenia se encuentra entre el 10 y el 30 % (68). El desempleo en

personas con esquizofrenia se ha asociado a un funcionamiento cognitivo y social más bajo, niveles más altos de síntomas negativos y depresivos, así como niveles más bajos de educación (66,72,73). Además los costos indirectos atribuidos al desempleo son los componentes más importantes de la carga económica total de la esquizofrenia (74). En sentido contrario, el empleo tiene varias consecuencias positivas para las personas con PNA, como aumento de las redes sociales, mayores ingresos, mejoras en la autoestima, mejor calidad de vida y puede mejorar el resultado clínico (75–78).

El elevado nivel de desempleo se podría explicar por los factores asociados a la discapacidad en la Esquizofrenia, entre los cuales, el deterioro cognitivo y la intensidad de los síntomas negativos se han asociado más frecuentemente con peores resultados (79) y que se encuentran presentes incluso antes del inicio de la enfermedad en personas con alto riesgo de psicosis y en estadios precoces como primeros episodios psicóticos (80). A lo que se suma el estigma aparejado al diagnóstico de psicosis, tanto el prejuicio de los empleadores como la auto-estigmatización (47).

6.2.7. PNA y ámbito urbano.

En contra de lo esperado, en nuestro trabajo no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en el hábitat urbano entre las personas con PNA y los controles en la mayoría de los análisis realizados, excepto en la asociación protectora en aquellos que viven en las zonas urbanas (**ver tabla 7**). La asociación entre el ámbito urbano y esquizofrenia fue analizada en un meta-análisis de forma específica (82). Sus resultados sugieren que el riesgo de esquizofrenia en los ambientes con niveles urbanos más grandes era de 2,37 veces más alto en los ambientes rurales urbanos, con un efecto similar en el caso de las PNA. En los estudios realizados en nuestro país también se han encontrado mayores tasas de prevalencia para PNA en medios urbanos que en zonas rurales. Concretamente, un estudio transversal realizado en una muestra de población general de Cataluña, comparable al presente trabajo a nivel metodológico, el diagnóstico de PNA se asoció al ámbito urbano, con OR en entornos urbanos medios (10000-100000

habitantes) de 9,62 y en entornos urbanos grandes (>100000 habitantes) de 2,67, en comparación al medio rural (< 10000 habitantes)(15). En otro estudio de prevalencia de PNA realizado en Málaga mediante bases de datos clínicas e informantes clave se obtuvo que la prevalencia de PNA fue mayor en las zonas urbanas (6,64 por 1000) que en las rurales (3,95 por 1000)(16). Las altas tasas de enfermedades psíquicas en entornos urbanos pueden ser el resultado de la influencia de factores ambientales, dado que el efecto urbano parece tener su impacto durante la crianza urbana más que durante la residencia de adultos en sí (342).

Sin embargo, existen resultados contradictorios al respecto. Dos revisiones sistemáticas sugieren tasas de prevalencia para PNA similares en medios urbanos y rurales (25,87). En nuestro estudio, el escaso tamaño muestral de casos sugiere una interpretación cautelosa de los resultados. Además, en la Región de Murcia podrían no existir diferencias claras entre las zonas urbanas y rurales/periurbanas en aquellos factores relacionados con el incremento del riesgo en las áreas urbanas frente a las rurales (migración, exposiciones a las infecciones, polución, factores dietéticos y de estrés ambiental, entre otros) (82). Ante estas discrepancias, son necesarios un mayor estudio, con muestras más grandes, de estos patrones de distribución de las PNA en diversas áreas geográficas (rurales, mixtas, urbanas) para su mejor comprensión y su posible relación con mecanismos neurobiológicos y con factores ambientales (20).

6.3. Enfermedades médicas crónicas.

Los pacientes diagnosticados con PNA no presentan riesgo asociado de sufrir enfermedades osteomusculares o dolor crónico, enfermedades pulmonares/asma/alergias estacionales y de tener una o más enfermedades crónicas en nuestra muestra. No se observó relación significativa con las enfermedades cardiovasculares ni con los antecedentes de diabetes. Estos resultados no son compatibles con la extensa evidencia existente sobre la mayor comorbilidad de enfermedades médicas en personas con PNA (229,234). Entre las posibles explicaciones a estos resultados se encuentran el

escaso número de participantes diagnosticados y la baja edad media de los participantes (42.58 años para aquellos con diagnóstico de PNA y unos 47 años para los controles).

Por otra parte, otra posible explicación podría estar relacionada con el hecho de que en las personas con PNA tienden a infradiagnosticarse las enfermedades médicas (343) o permanecer sin diagnosticar un periodo de tiempo más prolongado que las personas sin enfermedad mental (344). Algunos autores han informado que los médicos no diagnostican las enfermedades médicas comórbidas hasta en la mitad de los casos (345) y por este motivo pueden no recibir el tratamiento adecuado para su estado de salud física. Esta situación se pone de manifiesto en que las personas con trastornos psicóticos tienen mayores dificultades para el acceso a cuidados médicos y explicarían un menor consumo de recursos sanitarios (346). Dentro de los factores que favorecen la baja tasa de enfermedades médicas no tratadas se incluyen factores del paciente y de la enfermedad (por ejemplo, una búsqueda inadecuada de atención médica por los síntomas de la psicosis, mayores dificultades para comprender la salud por los propios síntomas de la psicosis, síntomas físicos no informados o enmascarados por alta tolerancia al dolor y reducción de la sensibilidad al dolor, etc), factores relacionados con la atención en salud mental (por ejemplo, una mayor tendencia a centrarse en la salud mental más que en la física, mala comunicación con el paciente o atención primaria, mala calidad de la atención hacia la salud física, etc), otros factores relacionados con la atención sanitaria para problemas médicos (por ejemplo, la estigmatización de personas con psicosis, el hecho de considerar a las quejas físicas como síntomas psicósomáticos, una peor calidad en la atención a personas con PNA, entre otros) (343,347).

6.4. Comorbilidad psiquiátrica.

Los resultados de nuestro estudio mostraron que las personas con diagnóstico de PNA tienen más riesgo presentar una comorbilidad con trastornos psiquiátricos. En concreto, este mayor riesgo se asocia a los Trastornos afectivos. En contra de lo esperado, no se ha identificado un mayor

riesgo de asociación con los trastornos por uso de sustancias, ni con los trastornos de ansiedad.

La asociación con los trastornos afectivos es coherente con los hallazgos de la literatura científica. Aunque las tasas de prevalencia de depresión en PNA tienen gran variabilidad según los estudios, oscilando entre el 7 al 83 % y con una prevalencia media del 26 % (aproximadamente 1 de cada 4 personas con PNA), siendo más frecuente en episodios agudos (60%) y primeros episodios (50%) frente a psicosis de larga evolución (20%) (177,178,197,198). En la literatura científica se ha observado elevadas tasas de comorbilidad con trastornos afectivos en etapas precoces de las PNA, como las personas con riesgo ultra-alto de psicosis, representando, según un estudio meta-analítico, un factor de riesgo para el inicio de las PNA en personas con elevada vulnerabilidad (51,180). Los trastornos depresivos comórbidos se han relacionado con la gravedad de los síntomas psicóticos positivos, tanto en primeros episodios como en psicosis crónicas (198,206). Los síntomas depresivos en las PNA han sido descritos como elementos que contribuyen al desarrollo, gravedad y mantenimiento de la semiología psicótica (178,179). La inestabilidad en el estado de ánimo y el afecto negativo se han asociado con el pensamiento paranoide clínico y no clínico y con la aparición y persistencia de alucinaciones auditivas (201). Respecto a los síntomas psicóticos negativos y su asociación con la clínica depresiva existen discrepancias, con argumentos a favor de la relación entre mayor gravedad de los síntomas negativos y mayor gravedad de síntomas depresivos (348,349) y otros estudios que no hallaron asociación (350,351).

Los trastornos depresivos comórbidos se han asociado a una peor evolución de la esquizofrenia. Se ha descrito como el principal factor de riesgo para el suicidio consumado, empeorando a largo plazo la recuperación funcional y la calidad de vida (199), presentando un mayor riesgo de recaída psicótica, períodos de hospitalización más frecuentes y prolongados, mayor comorbilidad médica, un deterioro laboral, un mayor riesgo de sufrir un problema de seguridad (episodio de violencia hacia uno mismo o los demás, ser arrestado, victimizado, suicidio), una mayor frecuencia de consumo de

drogas, referían una mayor insatisfacción con la vida, un peor funcionamiento mental, unas malas relaciones familiares y una pobre adherencia a la medicación (205,348). En resumen, resulta de especial importancia en las PNA conocer la prevalencia de la comorbilidad con Trastornos Afectivos, el diagnóstico temprano de los trastornos depresivos y su tratamiento precoz con el objetivo de mejorar el pronóstico y reducir el riesgo de suicidio, sobre todo en primeros episodios (198).

Los trastornos de ansiedad no se asociaron al diagnóstico de PNA en nuestra muestra. Estos resultados no coinciden con los datos existentes que evidencian mayores tasas de Trastornos de Ansiedad en personas con Esquizofrenia y trastornos relacionados. Las cifras de prevalencia fueron muy variables en los diversos estudios entre el 35 y el 65 % (177,181,183), obteniendo en un metaanálisis una estimación del 38,3% de pacientes con PnA que tenían al menos un trastorno de ansiedad (184).

Los trastornos por uso de sustancias tienen una alta asociación con las PNA en el análisis bivariante, efecto que desaparece en los análisis multivariantes al ajustar por los otros trastornos mentales. Se ha descrito una gran asociación de los trastornos afectivos con el riesgo de abuso de sustancias en pacientes con PNA (205,348). En nuestra muestra, es posible que el riesgo asociado al uso de sustancias sea debido a su asociación con los trastornos afectivos. En general, existe un consenso generalizado sobre los trastornos por uso de sustancias como la comorbilidad más frecuentemente asociada con la esquizofrenia o los trastornos psicóticos. Según evidencias previas, aproximadamente el 50 % de las personas con PNA sufrirán un Trastornos por uso de sustancias a lo largo de la vida (176), teniendo un riesgo entre 2 y 5 veces mayor que la población general (208,211).

La combinación de PNA con TUS se relacionan, en general, con un peor pronóstico, presentando un inicio más temprano de la Esquizofrenia, un curso más severo con mayores síntomas positivos, una mayor gravedad de síntomas negativos y cognitivos, unas altas tasa de recaídas, un aumento de las tasas de hospitalización, una peor adherencia al tratamiento, mayores pérdidas de

volumen cerebral, una peor salud física y mental, una menor esperanza de vida, un mayor riesgo de suicidio, un aumento de antecedentes de violencia y victimización, falta de vivienda, complicaciones legales como encarcelamiento y un aumento general de los costes sociales (176,177,214,215). A nivel neurobiológico el efecto de la comorbilidad de los TUS con las PNA se explica porque la mayoría de las drogas de abuso aumentan los niveles de dopamina, los cuales se encuentran anormalmente elevados en la Esquizofrenia y otras psicosis relacionadas siendo tratados mediante el efecto antidopaminérgico de los antipsicóticos, lo que provoca que el TUS aumente la clínica psicótica, mayor riesgo de recaída e interferencia en el efecto terapéutico de los antipsicóticos (176).

Se necesita una mejor comprensión de los factores que conducen a la aparición conjunta de TUS y PNA para identificar las posibles relaciones causales entre los dos trastornos y desarrollar estrategias de prevención que reduzcan la probabilidad de que las personas con PNA sufran un TUS. Para esta comprensión resulta de interés el conocimiento sobre la prevalencia de los TUS comórbidos en diversos entornos, como se ha obtenido en nuestro estudio, y de esta manera llevar a cabo intervenciones adaptadas que ayuden a reducir el consumo de sustancias y mejoren los síntomas, las tasas de recaída, la recuperación y los peores resultados funcionales (176).

6.5. Experiencias adversas en la infancia (EAI).

Entre los antecedentes de experiencias adversas asociadas a las PNA sólo se han descrito la presencia de abusos físicos y de enfermedades físicas. Ambas experiencias adversas se asocian significativamente en el análisis bivariante. La escasa frecuencia detectada impide la realización de los análisis multivariantes de forma independiente. El análisis agrupado (ninguno vs alguna experiencia adversa en la infancia, EAI) está fuertemente asociado a un mayor riesgo de PNA en todos los modelos multivariantes realizados. Estos resultados son coherentes con la extensa literatura científica que sugiere, en estudios meta-analíticos, una importante asociación entre los antecedentes de EAI y la

propensión a desarrollar PNA, con un riesgo de hasta 2,78 veces mayor que la población sin psicosis (98,143). El efecto se mantiene al analizarlo controlando por otras variables, tales como, antecedentes psiquiátricos familiares, comorbilidades psiquiátricas, consumo de cannabis, riesgo genético, etnia y nivel educativo. Esto sugiere que las EAI tienen un efecto independiente de estas variables (155).

Mientras que los resultados de la literatura científica apoyan la relación entre los EAI generales y la psicosis, la investigación es inconsistente en cuanto a la especificidad en las relaciones entre los diferentes tipos de EAI con la psicosis. En este sentido, algunos estudios encuentran una mayor prevalencia de abuso físico infantil en individuos con trastornos psicóticos (352–354), personas con riesgo ultra alto para psicosis en relación con abuso emocional y sexual infantil (355). Además, al comparar el abuso físico con otros EAI (abuso sexual, abuso emocional o negligencia) fue el único tipo de EAI que persistió en la predicción de trastornos psicóticos después de analizar otras variables, como género, edad, etnia, clase social y depresión, así como otros EAI (155). También se ha descrito que el abuso emocional es más prevalente en individuos con trastornos psicóticos en comparación con abuso físico y sexual (356).

En cuanto a la asociación entre antecedentes de enfermedad física en la infancia y PNA observada en nuestro estudio, existen evidencias científicas que apoyan esta asociación. Un estudio en población general sobre la asociación del trauma infantil y experiencias psicóticas, la enfermedad grave en la infancia se asoció a mayor riesgo de desarrollo posterior de experiencias psicóticas con OR que oscilaba entre 1,5 y 2,2 (357). En otro estudio realizado en una muestra de hijos de pacientes con psicosis hallaron que los antecedentes de padecer una enfermedad crónica en la infancia se asociaba con mayor riesgo de desarrollar psicosis (358).

Además, en los diferentes estudios se ha observado una relación dosis-respuesta para los EAI y las PNA, de manera que cuánto mayor número de EAI se producía un aumento importante del riesgo de trastornos o síntomas

psicóticos, de hasta dos veces y media por cada adversidad adicional (98,145,146). Dada la escasa muestra identificada no ha sido posible analizar la relación dosis-respuesta en este estudio.

La asociación entre antecedentes de EAI y las PNA se han relacionado con un peor pronóstico de la psicosis, tasas más altas de síntomas psicóticos positivos y negativos, mayor probabilidad de comportamiento e ideación suicida, trastornos comórbidos depresivos y ansiosos, déficits cognitivos y resistencia al tratamiento, así como mala adherencia a la medicación y hospitalizaciones más tempranas y frecuentes (150–154,359). Las EAI interpersonales caracterizadas por la intención de hacer daño (por ejemplo, abuso físico o sexual) se han relacionado con peor evolución del trastorno psicótico (147,159). Varias revisiones han corroborado sistemáticamente la relación entre los EAI, no solo con la psicosis establecida sino con todo el continuo de la psicosis, personas con riesgo clínico alto de psicosis y psicosis subclínica (51,155).

En conclusión, resulta de especial importancia tener en cuenta los antecedentes de EAI ante la sólida asociación como factores de riesgo y de mal pronóstico de las PNA. Nuestro trabajo apoya la evidencia científica sobre la relación de los EAI con las PNA, en concreto el abuso físico y antecedentes de enfermedades físicas, lo que tendría implicaciones a la hora de desarrollar planes de intervención en PNA que tengan en cuenta el posible efecto de los antecedentes de EAI sobre el desarrollo de la psicosis.

6.6. Discapacidad.

Por problemas relacionados con el escaso número de eventos identificados sólo se pudo analizar la asociación de la discapacidad total y de las dimensiones cognitivas, interacción social y de funcionamiento diario, así como la carga familiar percibida. De todos estos indicadores, el incremento en la discapacidad asociada a la interacción social se mantiene como significativa incluso al ajustar por otras enfermedades mentales y físicas, así como a la

exposición a adversidades en la infancia, también asociadas a mayores niveles de discapacidad.

La escala WHODAS II permite evaluar la percepción subjetiva del entrevistado sobre sus dificultades en diversas áreas de su funcionamiento. Su utilización en pacientes psicóticos (360) sugiere una tendencia a valorar sus dificultades de forma extrema, o no tienen o tienen la puntuación máxima sin tener en cuenta valores intermedios (361). Este efecto podría justificar que los participantes con un diagnóstico de PNA no valoraran algunas de las dimensiones evaluadas (movilidad, autocuidado, estigma y discriminación). Además, tienden a reflejar pocas dificultades en relación al autocuidado, entre otras dimensiones (360). Estas dificultades, relacionadas con la conciencia de enfermedad, explican las discrepancias entre la valoración subjetiva de la discapacidad por los propios pacientes y las valoraciones de la discapacidad realizadas por el personal clínico (361). A pesar de estas limitaciones, se considera que la WHODAS II es un instrumento válido para la medición de la discapacidad en las personas con un trastorno psicótico (362).

Se ha evidenciado que las personas con PNA, como la esquizofrenia presentan múltiples deficiencias sociales, teniendo con frecuencia escaso círculo social, no alcanzan hitos sociales tradicionales como el matrimonio o relaciones equivalentes estables y tiene restricción en sus patrones generales de actividades de orientación social.

El funcionamiento social está considerado como uno de los aspectos más importantes que influye en el pronóstico de las PNA y en los síntomas clínicos, incluidas las funciones cognitivas y emocionales y viceversa, por lo que los síntomas psicopatológicos obligan a la persona a aislarse socialmente, empeorando así el curso de la enfermedad y dificultando el acceso al tratamiento (363). Además, una disminución en el funcionamiento social puede preceder a la psicosis (364,365). En un estudio sobre factores predictivos cognitivos y sintomáticos en la discapacidad funcional de la esquizofrenia el funcionamiento social se predecía por la cognición social, la atención y los síntomas negativos (280). Los resultados de una revisión sistemática revelaron

que la discapacidad en la esquizofrenia no solo se centraba en deficiencias de las funciones mentales sino también a varias actividades y dominios de participación (286), y dentro del ámbito de las actividades y la participación, existen numerosos estudios que ponen de manifiesto las dificultades en las relaciones sociales (79,285,286).

La disfunción social se ha relacionado con una mayor gravedad de los síntomas psicopatológicos en la esquizofrenia (366). En concreto, los síntomas negativos implican un embotamiento o pérdida de una variedad de funciones afectivas y conativas, entre las cuales se encuentran aplanamiento afectivo, pérdida de motivación, pobreza del lenguaje, anhedonia, falta de iniciativa, falta de interés y reducción del impulso social (79), lo que produce importantes deficiencias en la interacción social. Dentro de los múltiples factores que pueden contribuir a la discapacidad funcional relacionados con la esquizofrenia, la función neurocognitiva y la gravedad de los síntomas negativos se han asociado más frecuentemente con el resultado funcional (79). El deterioro cognitivo en la psicosis se ha considerado que afecta a los dominios más amplios de la cognición social, definida como las operaciones mentales subyacentes a la interacción social y a la neurocognición, que describe un grupo de funciones cognitivas implicadas en procesos como el aprendizaje, la memoria y la resolución de problemas. Los déficits en la cognición social y la neurocognición producen limitaciones en personas con PNA (80,287), restringiendo la actividad social, comunicación interpersonal y empleo, afectando su vida diaria, sus capacidades de autocuidado y autogestión y sus actividades de ocio (285).

6.7. Fortalezas y limitaciones del estudio.

Los resultados del presente estudio tienen que ser interpretados con cautela puesto que, aunque presenta algunas fortalezas, también tiene algunas limitaciones.

Entre las fortalezas se podría destacar:

a) El estudio está basado en una muestra representativa de la población general adulta no institucionalizada de la Región de Murcia. Son muy escasos los estudios realizados con pacientes diagnosticados de PNA provenientes de muestras no clínicas, sino de la población general en España y a nivel internacional.

b) La identificación de aquellos participantes con criterios diagnósticos de PNA se realizó mediante un proceso en dos fases: en la primera se identificó a aquellos sujetos de alto riesgo de psicosis y en la segunda se realizó una entrevista telefónica por un clínico con experiencia mediante la utilización del módulo de psicosis de una prueba diagnóstica ampliamente utilizada (la SCID). En los análisis posteriores para evaluar los correlatos se excluyeron a aquellos sujetos de alto riesgo de psicosis para evitar que una pequeña proporción de sujetos con criterios clínicos de psicosis fueran incluidos en los análisis.

c) Los diagnósticos de otros trastornos mentales se basaron criterios DSM-IV mediante la utilización de la encuesta *Composite International Diagnostic Interview* (la CIDI 3.0), cuya adaptación cultural para su utilización en España fue realizada por el propio equipo investigador (311).

d) La valoración de la exposición a adversidades en la infancia, así como la valoración de la discapacidad mediante la WHODAS se realizó con instrumentos válidos ampliamente utilizados en la literatura internacional (308,327,362).

Entre las limitaciones del estudio destacan:

i) Una tasa de respuesta del 62,5 %. Aunque relativamente baja, está por encima del 60% convencionalmente considerado como un estándar mínimo (367) y está por encima de la tasa de participación total de otros estudios comunitarios de prevalencia sobre trastornos mentales, como los incluidos en el proyecto ESEMeD entre los que está el Proyecto PEGASUS-Murcia (321).

ii) Los resultados de prevalencia de PNA pueden ser subestimados al poder estar influenciados por los sujetos que no quisieron participar en el estudio original y por aquellos de alto riesgo de psicosis entre los que participaron que no quisieron ser re-entrevistados en la segunda fase. Entre estas personas, es muy probable que se encuentren personas con un diagnóstico de enfermedad mental. Las personas con trastornos mentales tienden a no responder con mayor frecuencia, por lo que las personas no encuestadas con PNA podrían haber sido menos propensos a participar que otros no encuestados debido a síntomas paranoides propios de enfermedad. El efecto de este sesgo de participación sobre los resultados de prevalencia obtenidos sería una infravaloración de la misma, es decir, si se hubiera detectado a todos los participantes con un diagnóstico de PNA, las cifras de prevalencia hubieran sido superiores a las encontradas.

iii) La menor participación en las re-entrevistas entre las mujeres podría justificar la menor prevalencia de psicosis identificada en ellas.

iv) Otro posible factor que podría subestimar las cifras de prevalencia encontradas se relaciona con la exclusión del estudio original de las personas institucionalizadas (por ejemplo, en residencias y prisiones), personas sin hogar y otras personas sin acceso a atención sanitaria en salud mental. En este sentido, la prevalencia de psicosis en personas sin hogar (368) y en los presos (369) es más alta que en la población general. Bijl et al estimaron que un 0,05% de las personas que padecen esquizofrenia vivían en un hospital (370) y se conoce que alrededor del 0,3 de cada 1000 pacientes con esquizofrenia o trastornos relacionados no son tratados (371) o tienen un contacto intermitente con los servicios psiquiátricos (372).

v) Sólo se entrevistó con la SCID-I a las personas con riesgo alto de PNA. No se entrevistó al resto de personas de la muestra porque el costo de evaluar a suficientes personas para estimar de forma precisa los falsos negativos habría ha sido muy alto para las probabilidades de diagnóstico muy escasas (373).

vi) Al tratarse de un estudio en población general, el número de personas con diagnóstico de PNA es muy pequeño y limita el poder estadístico. Esto podría explicar algunos de los hallazgos no significativos encontrados. Aún así, se han encontrado asociaciones significativas coherentes con la literatura científica. Además, es importante la realización de estudios de asociación en muestras representativas de la población general porque no todas las personas que cumplen criterios de PNA entran en contacto con los servicios asistenciales y pudieran tener perfiles diferentes.

vii) El diseño transversal del estudio limita la interpretación causal de los hallazgos y obliga a ser cautelosos en el análisis de la causalidad y a centrarse en los análisis de asociación.

viii) La evaluación de los antecedentes de adversidades en la infancia, se basan en una entrevista retrospectiva cuyos resultados podrían estar influenciados por un sesgo de recuerdo. Sin embargo, la utilización de un cuestionario estructurado idéntico para todos los participantes lo minimiza y, de existir, no parece que fuera diferente en ambos grupos analizados.

6.8. Futuras líneas de investigación.

En el presente estudio se presenta la prevalencia de las psicosis no afectivas (PNA) en una muestra representativa de la población general y se han identificado aquellos factores sociodemográficos, de comorbilidad física y mental, los antecedentes de exposiciones a diversas adversidades en la infancia y, por último, se ha descrito el impacto en la discapacidad percibida. Este tipo de estudios aporta información relevante para caracterizar a este tipo de personas con PNA en la población general en un ámbito, la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, en el que están transferidas las competencias sanitarias y donde se elaboran los programas de atención a las personas con problemas mentales.

Este estudio es el primero de una línea de investigación centrada en las psicosis. En primer lugar, en la población general permitirá seguir caracterizando a esta población en futuros trabajos de investigación con los datos disponibles en el proyecto PEGASUS-Murcia. Por ejemplo, la asociación con factores de personalidad específicos (neuroticismo o resiliencia), con el comportamiento suicida y con el uso de servicios asistenciales, entre otros. En segundo lugar, permitirá analizar las características de la sintomatología psicótica en aquellas personas sin un diagnóstico de PNA desde un punto de vista dimensional. Por último, la identificación de aquellos participantes en el proyecto PEGASUS-Murcia con y sin síntomas psicóticos, también ha permitido la identificación de controles sin sintomatología psicótica para un estudio caso-control, cuyo trabajo de campo ha finalizado recientemente. Los casos fueron reclutados de población clínica atendida en el Hospital Psiquiátrico Román Alberca o en el Centro de Día de la Asociación de Familiares de Enfermos Mentales de Molina del Segura (AFESMO).

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1) La Prevalencia-vida ponderada de Psicosis no afectivas (PNA) estimada en la Región de Murcia fue de 0,59 % (IC95%: 0,23; 1,53) y para la Esquizofrenia fue de 0,41 (0,14; 1,14).
- 2) Las variables sociodemográficas asociadas a un mayor riesgo de PNA fueron el sexo masculino, con otras situaciones diferentes a estar casado o conviviendo (separado, viudo, divorciado o no casados) y otras situaciones laborales diferentes a estar trabajando (estudiante, ama de casa, retirado/incapacitado, desempleado u otras).
- 3) No se ha encontrado asociación entre el diagnóstico de PNA y la comorbilidad con enfermedades médicas crónicas.
- 4) Las personas con diagnóstico de PNA en este estudio presentan una comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos con mayor frecuencia, en particular con los Trastornos Afectivos. Sin embargo, en la muestra analizada no se ha encontrado una asociación con los trastornos de ansiedad o trastornos por abuso de sustancias.
- 5) Los antecedentes de experiencias adversas en la infancia (EAI) descritos por los participantes con un diagnóstico de PNA son los abusos físicos y las enfermedades físicas en la infancia.
- 6) En conjunto, las personas con EAI tienen un mayor riesgo de PNA.
- 7) En cuanto a la relación entre PNA y la discapacidad, sólo se encontró asociación en el incremento en la discapacidad asociada a la interacción social.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10039):86-97.
2. Lumme S, Pirkola S, Manderbacka K, Keskimäki I. Excess Mortality in Patients with Severe Mental Disorders in 1996-2010 in Finland. *PloS One*. 2016;11(3):e0152223.
3. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen H-U, Jönsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):155-62. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>
4. Schrimpf LA, Aggarwal A, Lauriello J. Psychosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2018;24(3):845.
5. Lemos S. Psicopatología. 1ª edición. Madrid.: Síntesis.; 1995.
6. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1(1):1-23.
7. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5®. 5ª edición. Arlington, VA: Editorial médica Panamericana.; 2014.
8. Berrios GE. Historical aspects of psychoses: 19th century issues. *Br Med Bull*. 1987;43(3):484-98.
9. Bürgy M. The Concept of Psychosis: Historical and Phenomenological Aspects. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1200-10.
10. Gaebel W, Zielasek J. Focus on psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(1):9-18.
11. Fusar-Poli P, Politi P. Paul Eugen Bleuler and the Birth of Schizophrenia (1908). *Am J Psychiatry*. 2008;165(11):1407-1407.
12. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid.: Méditor.; 1992.
13. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(6):274-85.
14. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clínica*. 2006;126(12):445-51.
15. Ochoa S, Haro JM, Torres JV, Pinto-Meza A, Palacín C, Bernal M, et al. What is the relative importance of self reported psychotic symptoms in epidemiological studies? Results from the ESEMeD--Catalonia Study. *Schizophr Res*. 2008;102(1-3):261-9.

16. Moreno-Küstner B, Mayoral F, Navas-Campaña D, García-Herrera JM, Angona P, Martín C, et al. Prevalence of schizophrenia and related disorders in Malaga (Spain): results using multiple clinical databases. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2016;25(1):38-48.
17. Bhugra D. The Global Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(5).
18. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime Prevalence, Demographic Risk Factors, and Diagnostic Validity of Nonaffective Psychosis as Assessed in a US Community Sample: The National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(11):1022-31.
19. Von Korff M, Nestadt G, Romanoski A, Anthony J, Eaton W, Merchant A, et al. Prevalence of treated and untreated DSM-III schizophrenia. Results of a two-stage community survey. *J Nerv Ment Dis.* 1985;173(10):577-81.
20. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «just the facts» what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):1-18.
21. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *The Lancet.* 2004;363(9426):2063-72.
22. Wittchen H-U, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):357-76.
23. Torrey EF. Prevalence studies in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1987;150(5):598-608.
24. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2002;47(9):833-43.
25. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLOS Med.* 2005;2(5):e141.
26. Moreno-Küstner B, Martín C, Almenara J. Revisión crítica de las fuentes de variabilidad en la medición de la prevalencia de esquizofrenia. *Salud Ment.* 2014;37(2):127-36.
27. MacDonald AW, Schulz SC. What We Know: Findings That Every Theory of Schizophrenia Should Explain. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):493-508.
28. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «Just the Facts»: what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res.* 2008;100(1-3):4-19.
29. Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: Evidence From Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):565-71.
30. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2019;4(5):e229-44.
31. Hanlon M-C, Campbell LE, Single N, Coleman C, Morgan VA, Cotton SM, et al. Men and women with psychosis and the impact of illness-duration on sex-differences: The second Australian national survey of psychosis. *Psychiatry Res.* 2017;256:130-43.

32. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):67-76.
33. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(1):19-28.
34. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treat.* 2012;2012:916198.
35. Riecher-Rössler A, Butler S, Kulkarni J. Sex and gender differences in schizophrenic psychoses-a critical review. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(6):627-48.
36. Castle D, Sham P, Murray R. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998;33(3):179-83.
37. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry.* 2017;11(6):453-60.
38. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195(4):286-93.
39. Esterberg ML, Trotman HD, Holtzman C, Compton MT, Walker EF. The impact of a family history of psychosis on age-at-onset and positive and negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2010;120(1-3):121-30.
40. Ran M-S, Xiao Y, Zhao X, Zhang T-M, Yu Y-H, Mao W-J, et al. Family history of psychosis and outcome of people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. *Asian J Psychiatry.* 2018;32:14-9.
41. Cohen A, Patel V, Thara R, Gureje O. Questioning an Axiom: Better Prognosis for Schizophrenia in the Developing World? *Schizophr Bull.* 2008;34(2):229-44.
42. Hutchinson G, Bhugra D, Mallett R, Burnett R, Corridan B, Leff J. Fertility and marital rates in first-onset schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1999;34(12):617-21.
43. Thara R, Srinivasan TN. Outcome of marriage in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1997;32(7):416-20.
44. Isaac M, Chand P, Murthy P. Schizophrenia outcome measures in the wider international community. *Br J Psychiatry.* 2007;191(S50):s71-7.
45. Ran M-S, Wong Y-LI, Yang S-Y, Ho PSY, Mao W-J, Li J, et al. Marriage and outcomes of people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2017;182:49-54.
46. Saugstad LF. Social Class, Marriage, and Fertility in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1989 ;15(1):9-43.
47. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(1):28-33.

48. Tien AY, Eaton WW. Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(1):37-46.
49. Fusar-Poli P, Tantardini M, Simone SD, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Kingdon J, et al. Deconstructing Vulnerability for Psychosis: Meta-Analysis of Environmental Risk Factors for Psychosis in Subjects at Ultra High-Risk. *Eur Psychiatry*. 2017;40:65-75.
50. Salokangas RKR, Honkonen T, Stengård E, Koivisto A-M. To be or not to be married – that is the question of quality of life in men with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001;36(8):381-90.
51. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Kingdon J, et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry*. 2017;40:65-75.
52. Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2018;80:155-62.
53. Burns JK, Tomita A, Kapadia AS. Income inequality and schizophrenia: Increased schizophrenia incidence in countries with high levels of income inequality. *Int J Soc Psychiatry*. 2014;60(2):185-96.
54. Lee C-T, Hsiao C-Y, Lee J-F, Chen Y-C, Nfor ON, Huang J-Y, et al. Relationship between Schizophrenia and Low-Income Based on Age and Sex: Results from a Nation-wide Population-Based Longitudinal Study. *Neuropsychiatry*. 2018;8(3):1000-6.
55. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsón BJ, Pedersen CB, Mors O, Børghlum AD, et al. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):635-41.
56. Sareen J, Afifi TO, McMillan KA, Asmundson GJG. Relationship between household income and mental disorders: findings from a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(4):419-27.
57. Sariaslan A, Larsson H, D'Onofrio B, Långström N, Fazel S, Lichtenstein P. Does population density and neighborhood deprivation predict schizophrenia? A nationwide Swedish family-based study of 2.4 million individuals. *Schizophr Bull*. 2015;41(2):494-502.
58. O'Donoghue B, Lyne JP, Renwick L, Lane A, Madigan K, Staines A, et al. Neighbourhood characteristics and the incidence of first-episode psychosis and duration of untreated psychosis. *Psychol Med*. 2016;46(7):1367-78.
59. Saha S, Welham J, Chant D, McGrath J. Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006;41(5):338-40.
60. Bhavsar V, Boydell J, Murray R, Power P. Identifying aspects of neighbourhood deprivation associated with increased incidence of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;156(1):115-21.

61. Ramsay CE, Stewart T, Compton MT. Unemployment among patients with newly diagnosed first-episode psychosis: prevalence and clinical correlates in a U.S. sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012;47(5):797-803.
62. Theis KA, Roblin DW, Helmick CG, Luo R. Prevalence and causes of work disability among working-age U.S. adults, 2011-2013, NHIS. *Disabil Health J.* 2018;11(1):108-15.
63. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10100):1211-59.
64. Boardman J. Work, employment and psychiatric disability. *Adv Psychiatr Treat.* 2003;9(5):327-34.
65. Drake RE, Wallach MA. Employment is a critical mental health intervention. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020;29.
66. Hakulinen C, McGrath JJ, Timmerman A, Skipper N, Mortensen PB, Pedersen CB, et al. The association between early-onset schizophrenia with employment, income, education, and cohabitation status: nationwide study with 35 years of follow-up. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54(11):1343-51.
67. Melle I, Friis S, Hauff E, Vaglum P. Social Functioning of Patients With Schizophrenia in High-Income Welfare Societies. *Psychiatr Serv.* 2000;51(2):223-8.
68. Holm M, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Mitterdorfer-Rutz E. Employment among people with schizophrenia or bipolar disorder: A population-based study using nationwide registers. *Acta Psychiatr Scand.* 2021;143(1):61-71.
69. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39(5):337-49.
70. Evensen S, Wisløff T, Lystad JU, Bull H, Ueland T, Falkum E. Prevalence, Employment Rate, and Cost of Schizophrenia in a High-Income Welfare Society: A Population-Based Study Using Comprehensive Health and Welfare Registers. *Schizophr Bull.* 2016;42(2):476-83.
71. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, Stafford M, Angermeyer MC, Brugha T, et al. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2007;191:30-7.
72. Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, et al. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2010;167(9):1116-24.
73. Tandberg M, Sundet K, Andreassen OA, Melle I, Ueland T. Occupational functioning, symptoms and neurocognition in patients with psychotic disorders: investigating subgroups based on social security status. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(6):863-74.

74. Chong HY, Teoh SL, Wu DB-C, Kotirum S, Chiou C-F, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:357-73.
75. Jäckel D, Kupper Z, Glauser S, Mueser KT, Hoffmann H. Effects of Sustained Competitive Employment on Psychiatric Hospitalizations and Quality of Life. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2017;68(6):603-9.
76. Kilian R, Lauber C, Kalkan R, Dorn W, Rössler W, Wiersma D, et al. The relationships between employment, clinical status, and psychiatric hospitalisation in patients with schizophrenia receiving either IPS or a conventional vocational rehabilitation programme. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(9):1381-9.
77. Luciano A, Metcalfe JD, Bond GR, Xie H, Miller AL, Riley J, et al. Hospitalization Risk Before and After Employment Among Adults With Schizophrenia, Bipolar Disorder, or Major Depression. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2016;67(10):1131-8.
78. Priebe S, Warner R, Hubschmid T, Eckle I. Employment, attitudes toward work, and quality of life among people with schizophrenia in three countries. *Schizophr Bull*. 1998;24(3):469-77.
79. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, «just the facts» 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009;110(1-3):1-23.
80. Griffiths SL, Wood SJ, Birchwood M. Vulnerability to psychosocial disability in psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28(2):140-5.
81. Vassos E, Agerbo E, Mors O, Pedersen CB. Urban-rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2016;208(5):435-40.
82. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-Analysis of the Association of Urbanicity With Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(6):1118-23.
83. Castillejos MC, Martín-Pérez C, Moreno-Küstner B. A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. *Psychol Med*. 2018;1-15.
84. Heinz A, Deserno L, Reininghaus U. Urbanicity, social adversity and psychosis. *World Psychiatry*. 2013;12(3):187-97.
85. Richardson L, Hameed Y, Perez J, Jones PB, Kirkbride JB. Association of Environment With the Risk of Developing Psychotic Disorders in Rural Populations. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(1):75-83.
86. Attademo L, Bernardini F, Garinella R, Compton MT. Environmental pollution and risk of psychotic disorders: A review of the science to date. *Schizophr Res*. 2017;181:55-9.
87. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PloS One*. 2012;7(3):e31660.

88. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):252-7.
89. Chou I-J, Kuo C-F, Huang Y-S, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C, et al. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. *Schizophr Bull*. 2017;43(5):1070-8.
90. Polderman TJC, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet*. 2015;47(7):702-9.
91. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1187-92.
92. Gejman P, Sanders A, Duan J. The Role of Genetics in the Etiology of Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):35-66.
93. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(6):442-55.
94. van de Leemput J, Hess JL, Glatt SJ, Tsuang MT. Genetics of Schizophrenia: Historical Insights and Prevailing Evidence. *Adv Genet*. 2016;96:99-141.
95. Uher R, Zwicker A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry*. 2017;16(2):121-9.
96. Zwicker A, Denovan-Wright EM, Uher R. Gene–environment interplay in the etiology of psychosis. *Psychol Med*. 2018;48(12):1925-36.
97. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016;42(5):1262-9.
98. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveerse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):661-71.
99. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G, et al. Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *Am J Psychiatry*. 2018;175(1):15-27.
100. McGrath J, Brown A, St Clair D. Prevention and schizophrenia--the role of dietary factors. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):272-83.
101. Xu M-Q, Sun W-S, Liu B-X, Feng G-Y, Yu L, Yang L, et al. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):568-76.
102. Nielsen PR, Meyer U, Mortensen PB. Individual and combined effects of maternal anemia and prenatal infection on risk for schizophrenia in offspring. *Schizophr Res*. 2016;172(1):35-40.

103. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;65:185-94.
104. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2011;93(1):23-58.
105. Fineberg AM, Ellman LM, Schaefer CA, Maxwell SD, Shen L, Chaudhury N, et al. Fetal exposure to maternal stress and risk for schizophrenia spectrum disorders among offspring: Differential influences of fetal sex. *Psychiatry Res.* 2016;236:91-7.
106. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1080-92.
107. Davies C, Segre G, Estradé A, Radua J, De Micheli A, Provenzani U, et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(5):399-410.
108. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003;29(3):587-93.
109. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):549-56.
110. Sideli L, Quigley H, La Cascia C, Murray RM. Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders. *J Dual Diagn.* 2020;16(1):22-42.
111. Kelley ME, Wan CR, Broussard B, Crisafio A, Cristofaro S, Johnson S, et al. Marijuana use in the immediate 5-year premorbid period is associated with increased risk of onset of schizophrenia and related psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2016;171(1-3):62-7.
112. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(8):718-25.
113. McGrath JJ, Alati R, Clavarino A, Williams GM, Bor W, Najman JM, et al. Age at first tobacco use and risk of subsequent psychosis-related outcomes: A birth cohort study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016;50(6):577-83.
114. Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):12-24.
115. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(11):1039-46.
116. Trotta A, Di Forti M, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David A, et al. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophr Res.* 2013;150(1):169-75.
117. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the

- leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.* 1998;14(4):245-58.
118. Cronholm PF, Forke CM, Wade R, Bair-Merritt MH, Davis M, Harkins-Schwarz M, et al. Adverse Childhood Experiences: Expanding the Concept of Adversity. *Am J Prev Med.* 2015;49(3):354-61.
 119. Finkelhor D, Shattuck A, Turner H, Hamby S. A revised inventory of Adverse Childhood Experiences. *Child Abuse Negl.* 2015;48:13-21.
 120. Kalmakis KA, Chandler GE. Adverse childhood experiences: towards a clear conceptual meaning. *J Adv Nurs.* 2014;70(7):1489-501.
 121. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry.* 2010;197(5):378-85.
 122. Schüssler-Fiorenza Rose SM, Xie D, Stineman M. Adverse Childhood Experiences and Disability in U.S. Adults. *PM&R.* 2014;6(8):670-80.
 123. Merrick MT, Ford DC, Ports KA, Guinn AS. Prevalence of Adverse Childhood Experiences From the 2011-2014 Behavioral Risk Factor Surveillance System in 23 States. *JAMA Pediatr.* 2018;172(11):1038-44.
 124. Bellis MA, Hughes K, Ford K, Ramos Rodriguez G, Sethi D, Passmore J. Life course health consequences and associated annual costs of adverse childhood experiences across Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2019;4(10):e517-28.
 125. Dong M, Anda RF, Felitti VJ, Dube SR, Williamson DF, Thompson TJ, et al. The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child Abuse Negl.* 2004;28(7):771-84.
 126. Schilling EA, Aseltine RH, Gore S. The impact of cumulative childhood adversity on young adult mental health: measures, models, and interpretations. *Soc Sci Med.* 2008;66(5):1140-51.
 127. Sanmartín Esplugues J, Serrano Sarmiento A, García Esteve Y, Rodríguez Martín A, Martínez Sánchez P. *Maltrato Infantil en la familia en España (Informes, Estudios e Investigación 2011)*. Madrid.: Centro Reina Sofía.; 2011. Disponible en: http://www.observatoriodelainfancia.msssi.gob.es/productos/pdf/malt2011v4_tot_al_10_0_acces.pdf
 128. Perales J, Olaya B, Fernandez A, Alonso J, Vilagut G, Forero CG, et al. Association of childhood adversities with the first onset of mental disorders in Spain: results from the ESEMeD project. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(3):371-84.
 129. Benjet C, Borges G, Medina-Mora ME. Chronic childhood adversity and onset of psychopathology during three life stages: childhood, adolescence and adulthood. *J Psychiatr Res.* 2010;44(11):732-40.
 130. Huang H, Yan P, Shan Z, Chen S, Li M, Luo C, et al. Adverse childhood experiences and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2015;64(11):1408-18.

131. Danese A, Tan M. Childhood maltreatment and obesity: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(5):544-54.
132. Exley D, Norman A, Hyland M. Adverse childhood experience and asthma onset: a systematic review. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2015;24(136):299-305.
133. Anda RF, Brown DW, Dube SR, Bremner JD, Felitti VJ, Giles WH. Adverse childhood experiences and chronic obstructive pulmonary disease in adults. *Am J Prev Med*. 2008;34(5):396-403.
134. Sinnott C, Mc Hugh S, Fitzgerald AP, Bradley CP, Kearney PM. Psychosocial complexity in multimorbidity: the legacy of adverse childhood experiences. *Fam Pract*. 2015;32(3):269-75.
135. Brown DW, Anda RF, Tiemeier H, Felitti VJ, Edwards VJ, Croft JB, et al. Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *Am J Prev Med*. 2009;37(5):389-96.
136. Christiaens I, Hegadoren K, Olson DM. Adverse childhood experiences are associated with spontaneous preterm birth: a case-control study. *BMC Med*. 2015;13:124.
137. Bellis MA, Hughes K, Leckenby N, Perkins C, Lowey H. National household survey of adverse childhood experiences and their relationship with resilience to health-harming behaviors in England. *BMC Med*. 2014;12:72.
138. Sonu S, Post S, Feinglass J. Adverse childhood experiences and the onset of chronic disease in young adulthood. *Prev Med*. 2019;123:163-70.
139. Kalmakis KA, Chandler GE. Health consequences of adverse childhood experiences: a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015;27(8):457-65.
140. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(8):e356-66.
141. Gilbert LK, Breiding MJ, Merrick MT, Thompson WW, Ford DC, Dhingra SS, et al. Childhood Adversity and Adult Chronic Disease: An Update from Ten States and the District of Columbia, 2010. *Am J Prev Med*. 2015;48(3):345-9.
142. Chapman DP, Whitfield CL, Felitti VJ, Dube SR, Edwards VJ, Anda RF. Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord*. 2004;82(2):217-25.
143. Bendall S, Jackson HJ, Hulbert CA, McGorry PD. Childhood Trauma and Psychotic Disorders: a Systematic, Critical Review of the Evidence. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):568-79.
144. Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, Graaf R de, et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(1):38-45.
145. Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM, Laurens KR, Carr VJ. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med*. 2013;43(2):225-38.

146. Trauelsen AM, Bendall S, Jansen JE, Nielsen H-GL, Pedersen MB, Trier CH, et al. Childhood adversity specificity and dose-response effect in non-affective first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2015;165(1):52-9.
147. Arseneault L, Cannon M, Fisher HL, Polanczyk G, Moffitt TE, Caspi A. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: A genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry.* 2011;168(1):65-72.
148. Mackie CJ, Castellanos-Ryan N, Conrod PJ. Developmental trajectories of psychotic-like experiences across adolescence: impact of victimization and substance use. *Psychol Med.* 2011;41(1):47-58.
149. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Ramsay H, Wasserman C, Carli V, et al. Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *Am J Psychiatry.* 2013;170(7):734-41.
150. Grattan RE, Lara N, Botello RM, Tryon VL, Maguire AM, Carter CS, et al. A History of Trauma is Associated with Aggression, Depression, Non-Suicidal Self-Injury Behavior, and Suicide Ideation in First-Episode Psychosis. *J Clin Med.* 2019;8(7).
151. Hassan AN, De Luca V. The effect of lifetime adversities on resistance to antipsychotic treatment in schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2015;161(2-3):496-500.
152. Rosenthal A, Meyer MS, Mayo D, Tully LM, Patel P, Ashby S, et al. Contributions of childhood trauma and atypical development to increased clinical symptoms and poor functioning in recent onset psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2020; 14(6):755-61.
153. Schenkel LS, Spaulding WD, DiLillo D, Silverstein SM. Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Schizophr Res.* 2005;76(2-3):273-86.
154. Uçok A, Bikmaz S. The effects of childhood trauma in patients with first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* noviembre de 2007;116(5):371-7.
155. Gibson LE, Alloy LB, Ellman LM. Trauma and the psychosis spectrum: A review of symptom specificity and explanatory mechanisms. *Clin Psychol Rev.* 2016;49:92-105.
156. Bentall RP, de Sousa P, Varese F, Wickham S, Sitko K, Haarmans M, et al. From adversity to psychosis: pathways and mechanisms from specific adversities to specific symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;49(7):1011-22.
157. Ajnakina O, Trotta A, Oakley-Hannibal E, Di Forti M, Stilo SA, Kolliakou A, et al. Impact of childhood adversities on specific symptom dimensions in first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2016;46(2):317-26.
158. Turner S, Harvey C, Hayes L, Castle D, Galletly C, Sweeney S, et al. Childhood adversity and clinical and psychosocial outcomes in psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29:e78.
159. van Nierop M, Lataster T, Smeets F, Gunther N, van Zelst C, de Graaf R, et al. Psychopathological mechanisms linking childhood traumatic experiences to risk

of psychotic symptoms: analysis of a large, representative population-based sample. *Schizophr Bull.* 2014;40 Suppl 2:S123-130.

160. Gil A, Gama CS, de Jesus DR, Lobato MI, Zimmer M, Belmonte-de-Abreu P. The association of child abuse and neglect with adult disability in schizophrenia and the prominent role of physical neglect. *Child Abuse Negl.* 2009;33(9):618-24.
161. Lysaker PH, Meyer PS, Evans JD, Clements CA, Marks KA. Childhood sexual trauma and psychosocial functioning in adults with schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2001;52(11):1485-8.
162. Lysaker PH, Beattie NL, Strasburger AM, Davis LW. Reported history of child sexual abuse in schizophrenia: associations with heightened symptom levels and poorer participation over four months in vocational rehabilitation. *J Nerv Ment Dis.* 2005;193(12):790-5.
163. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* 2009;39(2):179-95.
164. Angelakis I, Gillespie EL, Panagioti M. Childhood maltreatment and adult suicidality: a comprehensive systematic review with meta-analysis. *Psychol Med.* 2019;49(7):1057-78.
165. Liu J, Fang Y, Gong J, Cui X, Meng T, Xiao B, et al. Associations between suicidal behavior and childhood abuse and neglect: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;220:147-55.
166. Liu RT, Scopelliti KM, Pittman SK, Zamora AS. Childhood maltreatment and non-suicidal self-injury: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(1):51-64.
167. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2012;169(2):141-51.
168. Nelson J, Klumparendt A, Doebler P, Ehring T. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2017;210(2):96-104.
169. Veenstra MY, Lemmens PHHM, Friesema IHM, Garretsen HFL, Knottnerus JA, Zwietering PJ. A literature overview of the relationship between life-events and alcohol use in the general population. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* 2006;41(4):455-63.
170. Kessler RC, Davis CG, Kendler KS. Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med.* 1997;27(5):1101-19.
171. McGrath JJ, McLaughlin KA, Saha S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. The association between childhood adversities and subsequent first onset of psychotic experiences: a cross-national analysis of 23 998 respondents from 17 countries. *Psychol Med.* 2017;47(7):1230-45.

172. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Andrade L, Benjet C, Bromet EJ, et al. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *Am J Psychiatry*. 2016;173(10):997-1006.
173. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Andrade L, Benjet C, Bromet EJ, et al. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *Am J Psychiatry*. 2016;173(10):997-1006.
174. McGrath JJ, McLaughlin KA, Saha S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. The association between childhood adversities and subsequent first onset of psychotic experiences: a cross-national analysis of 23 998 respondents from 17 countries. *Psychol Med*. 2017;47(7):1230-45.
175. Tsai J, Rosenheck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis. *Psychiatry Res*. 2013;210(1):16-20.
176. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018;191:234-58.
177. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):383-402.
178. Wilson RS, Yung AR, Morrison AP. Comorbidity rates of depression and anxiety in first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020;216:322-9.
179. Dominguez MDG, Wichers M, Lieb R, Wittchen H-U, van Os J. Evidence That Onset of Clinical Psychosis Is an Outcome of Progressively More Persistent Subclinical Psychotic Experiences: An 8-Year Cohort Study. *Schizophr Bull*. 2011;37(1):84-93.
180. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, McGuire PK. Comorbid Depressive and Anxiety Disorders in 509 Individuals With an At-Risk Mental State: Impact on Psychopathology and Transition to Psychosis. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):120-31.
181. Braga RJ, Reynolds GP, Siris SG. Anxiety comorbidity in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2013;210(1):1-7.
182. Pallanti S, Cantisani A, Grassi G. Anxiety as a Core Aspect of Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(5):354.
183. Kiran C, Chaudhury S. Prevalence of comorbid anxiety disorders in schizophrenia. *Ind Psychiatry J*. 2016;25(1):35-40.
184. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Mérette C, Roy M-A. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull*. 2011;37(4):811-21.
185. Braga RJ, Mendlowicz MV, Marrocos RP, Figueira IL. Anxiety disorders in outpatients with schizophrenia: prevalence and impact on the subjective quality of life. *J Psychiatr Res*. 2005;39(4):409-14.

186. Goodwin RD, Amador XF, Malaspina D, Yale SA, Goetz RR, Gorman JM. Anxiety and substance use comorbidity among inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;61(1):89-95.
187. Lysaker PH, Salyers MP. Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: associations with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(4):290-8.
188. Huppert JD, Smith TE. Anxiety and Schizophrenia: The Interaction of Subtypes of Anxiety and Psychotic Symptoms. *CNS Spectr.* 2005;10(9):721-31.
189. Veras AB, Cougo S, Meira F, Peixoto C, Barros JA, Nardi AE, et al. Schizophrenia dissection by five anxiety and depressive subtype comorbidities: Clinical implications and evolutionary perspective. *Psychiatry Res.* 2017;257:172-8.
190. Baylé FJ, Krebs MO, Epelbaum C, Levy D, Hardy P. Clinical features of panic attacks in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2001;16(6):349-53.
191. Goodwin R, Lyons JS, McNally RJ. Panic attacks in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;58(2):213-20.
192. Wiffen BDR, Rabinowitz J, Lex A, David AS. Correlates, change and «state or trait» properties of insight in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;122(1-3):94-103.
193. Nyhuis AW, Faries DE, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kinon BJ. Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2010;10:75.
194. Üçok A, Ceylan ME, Tihan AK, Lapçin S, Ger C, Tükel R. Obsessive compulsive disorder and symptoms may have different effects on schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(2):429-33.
195. Lysaker PH, Salvatore G, Grant MLA, Procacci M, Olesek KL, Buck KD, et al. Deficits in theory of mind and social anxiety as independent paths to paranoid features in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;124(1):81-5.
196. Rapp EK, White-Ajmani ML, Antonius D, Goetz RR, Harkavy-Friedman JM, Savitz AJ, et al. Schizophrenia comorbid with panic disorder: Evidence for distinct cognitive profiles. *Psychiatry Res.* 2012;197(3):206-11.
197. Coentre R, Talina MC, Góis C, Figueira ML. Depressive symptoms and suicidal behavior after first-episode psychosis: A comprehensive systematic review. *Psychiatry Res.* 2017;253:240-8.
198. Herniman SE, Allott K, Phillips LJ, Wood SJ, Uren J, Mallawaarachchi SR, et al. Depressive psychopathology in first-episode schizophrenia spectrum disorders: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med.* 2019;49(15):2463-74.
199. Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? *Schizophr Bull.* 2017;43(2):240-4.

200. Bosanac P, Castle DJ. Schizophrenia and depression. *Med J Aust.* 2013;199(6):S36-9.
201. Upthegrove R, Broome MR, Caldwell K, Ives J, Oyeboode F, Wood SJ. Understanding auditory verbal hallucinations: a systematic review of current evidence. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133(5):352-67.
202. Thompson A, Marwaha S, Nelson B, Wood SJ, McGorry PD, Yung AR, et al. Do affective or dissociative symptoms mediate the association between childhood sexual trauma and transition to psychosis in an ultra-high risk cohort? *Psychiatry Res.* 2016;236:182-5.
203. Birchwood M, Iqbal Z, Upthegrove R. Psychological pathways to depression in schizophrenia: studies in acute psychosis, post psychotic depression and auditory hallucinations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255(3):202-12.
204. Sim K, Mahendran R, Siris SG, Heckers S, Chong SA. Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Res.* 2004;129(2):141-7.
205. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Kinon BJ. The Burden of Depressive Symptoms in the Long-Term Treatment of Patients With Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;90(1-3):186-97.
206. Hartley S, Barrowclough C, Haddock G. Anxiety and depression in psychosis: a systematic review of associations with positive psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128(5):327-46.
207. Edwards CJ, Garety P, Hardy A. The relationship between depressive symptoms and negative symptoms in people with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2019;49(15):2486-98.
208. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse: Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990;264(19):2511-8.
209. Brunette MF, Mueser KT, Babbin S, Meyer-Kalos P, Rosenheck R, Correll CU, et al. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2018;194:4-12.
210. Lally J, Spaducci G, Gardner-Sood P, Atakan Z, Greenwood K, Di Forti M, et al. Tobacco smoking and nicotine dependence in first episode and established psychosis. *Asian J Psychiatry.* 2019;43:125-31.
211. Kessler RC, Birnbaum H, Demler O, Falloon IRH, Gagnon E, Guyer M, et al. The prevalence and correlates of non-affective psychosis in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Biol Psychiatry.* 2005;58(8):668-76.
212. Green AI, Drake RE, Brunette MF, Noordsy DL. Schizophrenia and Co-Occurring Substance Use Disorder. *Am J Psychiatry.* 2007;164(3):402-8.
213. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res.* 2002;54(3):253-64.

214. Green AI, Khokhar JY. Addiction and schizophrenia: A translational perspective. *Schizophr Res.* 2018;194:1-3.
215. Large M, Mullin K, Gupta P, Harris A, Niessen O. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(5):418-32.
216. Khokhar JY, Dwiell LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res.* 2018;194:78-85.
217. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K, et al. Prevalence of Substance Abuse in Schizophrenia: Demographic and Clinical Correlates. *Schizophr Bull.* 1990;16(1):31-56.
218. Khantzian EJ. The Self-Medication Hypothesis of Substance Use Disorders: A Reconsideration and Recent Applications. *Harv Rev Psychiatry.* 1997;4(5):231-44.
219. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;50(2):71-83.
220. Green AI, Zimmet SV, Straus RD, Schildkraut JJ. Clozapine for Comorbid Substance Use Disorder and Schizophrenia: Do Patients with Schizophrenia Have a Reward-Deficiency Syndrome That Can Be Ameliorated by Clozapine? *Harv Rev Psychiatry.* 1999;6(6):287-96.
221. Carey CE, Agrawal A, Bucholz KK, Hartz SM, Lynskey MT, Nelson EC, et al. Associations between Polygenic Risk for Psychiatric Disorders and Substance Involvement. *Front Genet.* 2016;7:149.
222. Hartz SM, Horton AC, Hancock DB, Baker TB, Caporaso NE, Chen L-S, et al. Genetic correlation between smoking behaviors and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;194:86-90.
223. Koukouli F, Rooy M, Tziotis D, Sailor KA, O'Neill HC, Levenga J, et al. Nicotine reverses hypofrontality in animal models of addiction and schizophrenia. *Nat Med.* 2017;23(3):347-54.
224. Chiappelli J, Chen S, Hackman A, Elliot Hong L. Evidence for differential opioid use disorder in schizophrenia in an addiction treatment population. *Schizophr Res.* 2018;194:26-31.
225. Libuy N, de Angel V, Ibáñez C, Murray RM, Mundt AP. The relative prevalence of schizophrenia among cannabis and cocaine users attending addiction services. *Schizophr Res.* 2018;194:13-7.
226. Myles H, Myles N, Large M. Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016;50(3):208-19.
227. Sara GE, Large MM, Matheson SL, Burgess PM, Malhi GS, Whiteford HA, et al. Stimulant use disorders in people with psychosis: a meta-analysis of rate and factors affecting variation. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49(2):106-17.

228. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia – a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(2):85-96.
229. DE Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2011;10(1):52-77.
230. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(5):317-33.
231. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):514-9.
232. Lambert M, Ruppelt F, Siem A-K, Rohenkohl AC, Kraft V, Luedecke D, et al. Comorbidity of chronic somatic diseases in patients with psychotic disorders and their influence on 4-year outcomes of integrated care treatment (ACCESS II study). *Schizophr Res*. 2018;193:377-83.
233. Saxena S, Maj M. Physical health of people with severe mental disorders: leave no one behind. *World Psychiatry*. 2017;16(1):1-2.
234. Lambert TJR, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J Aust*. 2003;178(9):S67-70.
235. Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust*. 2017;206(2):91-5.
236. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2001;46(6):549-55.
237. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;62(1-2):73-6.
238. Holt RIG, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(7):665-79.
239. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 3:12-21.
240. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2010;125(1):169-79.
241. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 2006;2:14.
242. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European

- Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2009;24(6):412-24.
243. Gough S, Peveler R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 2004;47:S106-111.
 244. Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr.* 2003;1(1):3.
 245. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1093-100.
 246. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the «metabolic syndrome» and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(10):3120-7.
 247. Li C, Ford ES. Definition of the Metabolic Syndrome: What's New and What Predicts Risk? *Metab Syndr Relat Disord.* 2006;4(4):237-51.
 248. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(4):279-88.
 249. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* marzo de 2013;39(2):306-18.
 250. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(1):4-14.
 251. Filik R, Sipos A, Kehoe PG, Burns T, Cooper SJ, Stevens H, et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113(4):298-305.
 252. Chen Y-H, Lin H-C, Lin H-C. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37(5):1088-94.
 253. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence of Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Individuals Suffering from Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *COPD.* 2018;15(6):612-20.
 254. Casey DE. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatr Clin North Am.* 1993;16(3):589-610.
 255. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res.* 1999;35(1):51-68.
 256. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2003;361(9369):1581-9.

257. Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(3):355-69.
258. Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 4:10-4.
259. Hyde TM, Weinberger DR. Seizures and Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997;23(4):611-22.
260. Roberts GW, Done DJ, Bruton C, Crow TJ. A «mock up» of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. *Biol Psychiatry*. 1990;28(2):127-43.
261. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:75.
262. Almeida OP, Howard RJ, Levy R, David AS, Morris RG, Sahakian BJ. Clinical and cognitive diversity of psychotic states arising in late life (late paraphrenia). *Psychol Med*. 1995;25(4):699-714.
263. Harvey PD, Silverman JM, Mohs RC, Parrella M, White L, Powchik P, et al. Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biol Psychiatry*. 1999;45(1):32-40.
264. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426-45.
265. Almeida OP, Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Risk of dementia associated with psychotic disorders in later life: the health in men study (HIMS). *Psychol Med*. 2019;49(2):232-42.
266. Szöke A, Trandafir A, Dupont M-E, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2008;192(4):248-57.
267. Singh MK, Giles LL, Nasrallah HA. Pain insensitivity in schizophrenia: trait or state marker? *J Psychiatr Pract*. 2006;12(2):90-102.
268. Dworkin RH. Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophr Bull*. 1994;20(2):235-48.
269. Lautenbacher S, Krieg JC. Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *J Psychiatr Res*. 1994;28(2):109-22.
270. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Tercyak KP. Weight, dietary behavior, and physical activity in childhood and adolescence: implications for adult cancer risk. *Obes Facts*. 2009;2(3):179-86.
271. Pan SY, DesMeules M. Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2009;472:191-215.
272. Robson D, Gray R. Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper. *Int J Nurs Stud*. 2007;44(3):457-66.

273. Cohen M, Dembling B, Schorling J. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophr Res.* 2002;57(2-3):139-46.
274. Catts VS, Catts SV. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr Res.* 2000;41(3):405-15.
275. Yovel G, Sirota P, Mazeh D, Shakhar G, Rosenne E, Ben-Eliyahu S. Higher natural killer cell activity in schizophrenic patients: the impact of serum factors, medication, and smoking. *Brain Behav Immun.* 2000;14(3):153-69.
276. Catalá-López F, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, Valderas JM, Gómez-Beneyto M, Martínez S, et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother Psychosom.* 2014;83(2):89-105.
277. De Hert M, Peuskens J, Sabbe T, Mitchell AJ, Stubbs B, Neven P, et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133(1):5-22.
278. Zhuo C, Triplett PT. Association of Schizophrenia With the Risk of Breast Cancer Incidence. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(4):363-9.
279. WHO | World report on disability. WHO. World Health Organization. Disponible en: http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report/en/
280. Shamsi S, Lau A, Lencz T, Burdick KE, DeRosse P, Brenner R, et al. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;126(1):257-64.
281. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-203.
282. Häfner H, an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249 Suppl 4:14-26.
283. Navarro-Mateu F, Alonso J, Lim CCW, Saha S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The association between psychotic experiences and disability: results from the WHO World Mental Health Surveys. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;136(1):74-84.
284. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, et al. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev.* 2017;58:59-75.
285. Chen R, Liou T-H, Miao N-F, Chang K-H, Yen C-F, Liao H-F, et al. Using World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 in people with schizophrenia: a 4-year follow-up. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270(3):301-10.

286. Świtaj P, Anczewska M, Chrostek A, Sabariego C, Cieza A, Bickenbach J, et al. Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. *BMC Psychiatry*. 2012;12:193.
287. Thompson A, Papas A, Bartholomeusz C, Allott K, Amminger GP, Nelson B, et al. Social cognition in clinical «at risk» for psychosis and first episode psychosis populations. *Schizophr Res*. 2012;141(2-3):204-9.
288. Lysaker PH, Nees MA, Lancaster RS, Davis LW. Vocational function among persons with schizophrenia with and without history of childhood sexual trauma. *J Trauma Stress*. 2004;17(5):435-8.
289. Kilian S, Burns JK, Seedat S, Asmal L, Chiliza B, Du Plessis S, et al. Factors Moderating the Relationship Between Childhood Trauma and Premorbid Adjustment in First-Episode Schizophrenia. *PloS One*. 2017;12(1):e0170178.
290. Aydin O, Balikci K, Tas C, Aydin PU, Danaci AE, Brüne M, et al. The developmental origins of metacognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2016;245:15-21.
291. Li X-B, Bo Q-J, Zhang G-P, Zheng W, Wang Z-M, Li A-N, et al. Effect of childhood trauma on cognitive functions in a sample of Chinese patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2017;76:147-52.
292. Aas M, Steen NE, Agartz I, Aminoff SR, Lorentzen S, Sundet K, et al. Is cognitive impairment following early life stress in severe mental disorders based on specific or general cognitive functioning? *Psychiatry Res*. 2012;198(3):495-500.
293. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001349.
294. Bruffaerts R, Vilagut G, Demyttenaere K, Alonso J, Alhazawi A, Andrade LH, et al. Role of common mental and physical disorders in partial disability around the world. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2012;200(6):454-61.
295. Scott KM, von Korff M, Alonso J, Angermeyer MC, Bromet E, Fayyad J, et al. Mental-physical co-morbidity and its relationship with disability: results from the World Mental Health Surveys. *PsycholMed*. 2009;39(1):33-43.
296. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg Lond Engl*. 2014;12(12):1500-24.
297. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP, et al. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies]. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(3):251-9.
298. Navarro-Mateu F, Tormo M, Vilagut G, Alonso J, Ruíz-Merino G, Escámez T, et al. Epidemiology and genetics of common mental disorders in the general population: the PEGASUS-Murcia project. *BMJ Open*. 2013;3(12):e004035.

299. Kessler RC, Üstün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res.* 2004;13(2):93-121.
300. American Psychiatric Association (APA). DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Texto revisado. 4ª edición. Barcelona. Masson; 2002.
301. Harkness J, Pennell B-E, Villar A, Gebler N, Aguilar-Gaxiola S, Bilgen I. HJ. Translation Procedures and Translation Assessment in the World Mental Health Survey Initiative. En: *The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders.* Kessler RC, Üstün TB, editors. New York: Cambridge University Press. World Health Organization.; 2008. p. 91-113.
302. Alonso J, Ferrer M, Romera B, Vilagut G, Angermeyer M, Bernert S, et al. The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD/MHEDEA 2000) project: rationale and methods. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2002;11(2):55-67.
303. Baker RP. New Technology in Survey Research: Computer-Assisted Personal Interviewing (CAPI). *Soc Sci Comput Rev.* 1992;10(2):145-57.
304. Baker RP, Bradburn NM, Johnson RA. Computer-assisted Personal Interviewing: An Experimental Evaluation of Data Quality and Cost. *Journal of Official Statistics Sweden.* 1995;11(4):413-31.
305. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
306. Kessler RC. The World Health Organization International Consortium in Psychiatric Epidemiology (ICPE): initial work and future directions - the NAPE Lecture 1998a. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;99(1):2-9.
307. Haro JM, Arbabzadeh-Bouchez S, Brugha TS, De Girolamo G, Guyer ME, Jin R, et al. Concordance of the Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI 3.0) with standardized clinical assessments in the WHO World Mental Health Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2006;15(4):167-80.
308. Kessler RC, Abelson J, Demler O, Escobar JI, Gibbon M, Guyer ME, et al. Clinical calibration of DSM-IV diagnoses in the World Mental Health (WMH) version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (WMH-CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res.* 2004;13(2):122-39.
309. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109(Suppl. 420):8-20.
310. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Romera B, Codony M, Autonell J, et al. La epidemiología de los trastornos mentales en España: métodos y participación en el proyecto ESEMeD-España [Epidemiology of mental disorders in Spain: methods and participation in the ESEMeD-Spain project]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2003;31(4):182-91.

311. Navarro-Mateu F, Morán-Sánchez I, Alonso J, Tormo MJ, Pujalte ML, Garriga A, et al. Cultural adaptation of the Latin American version of the World Health Organization Composite International Diagnostic Interview (WHO-CIDI) (v 3.0) for use in Spain. *Gac Sanit.* 2013;27(4):325-31.
312. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, et al. Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(7):697-705.
313. STEFANIS NC, HANSEN M, SMIRNIS NK, AVRAMOPOULOS, EVDOKIMIDIS IK, STEFANIS CN, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med Camb.* 2002;32(2):347-58.
314. Konings M, Bak M, Hanssen M, van Os J, Krabbendam L. Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(1):55-61.
315. Brenner K, Schmitz N, Pawliuk N, Fathalli F, Joober R, Ciampi A, et al. Validation of the English and French versions of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) with a Montreal community sample. *Schizophr Res.* 2007;95(1-3):86-95.
316. Mark W, Touloupoulou T. Psychometric Properties of «Community Assessment of Psychic Experiences»: Review and Meta-analyses. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):34-44.
317. Ros-Morente A, Vilagra-Ruiz R, Rodriguez-Hansen G, Wigman JH, Barrantes-Vidal N. Process of adaptation to Spanish of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). *Actas Esp Psiquiatr.* 2011;39(2):95-105.
318. Fonseca-pedrero E. Validación de la Escala para la Evaluación Comunitaria de las Experiencias Psíquicas-42 (CAPE-42) en universitarios y pacientes con psicosis. 2012;169-76.
319. CAPE-42 [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://cape42.homestead.com/>
320. First, Michael B., Spitzer, Robert L, Gibbon Miriam, and Williams, Janet B.W. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc.; 1996.
321. Navarro-Mateu F, Tormo MJ, Salmerón D, Vilagut G, Navarro C, Ruíz-Merino G, et al. Prevalence of Mental Disorders in the South-East of Spain, One of the European Regions Most Affected by the Economic Crisis: The Cross-Sectional PEGASUS-Murcia Project. *PLOS ONE.* 2015;10(9):e0137293.
322. de Girolamo G, Alonso J, Vilagut G. The ESEMeD-WMH project: strengthening epidemiological research in Europe through the study of variation in prevalence estimates. *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2006;15(3):167-73.
323. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) I: Associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(2):113.

324. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry*. 2010;197(5):378-85.
325. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G. The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(10):1229-35.
326. Straus MA. Measuring Intrafamily Conflict and Violence: The Conflict Tactics (CT) Scales. *J Marriage Fam*. 1979;41(1):75-88.
327. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;109(420):21-7.
328. Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique JF, Peña C, Quintanal RG, Labrador Lopez M. Two stage design in a community survey. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1986;149:88-97.
329. Buist-Bouwman MA, Ormel J, De Graaf R, Vilagut G, Alonso J, Van Sonderen E, et al. Psychometric properties of the World Health Organization Disability Assessment Schedule used in the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2008;17(4):185-97.
330. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2015;15:193.
331. Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PloS One*. 2018;13(4):e0195687.
332. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2015;15:193.
333. Jörgensen L, Allebeck P, Dalman C. Prevalence of psychoses in Stockholm County--a population-based study using comprehensive healthcare registers. *Nord J Psychiatry*. 2014;68(1):60-5.
334. Usall J, Haro JM, Araya S, Moreno B, Muñoz PE, Martínez A, et al. Social functioning in schizophrenia: what is the influence of gender? *Eur J Psychiatry*. 2007;21(3):199-205.
335. van der Werf M, Hanssen M, Köhler S, Verkaaik M, Verhey FR, RISE Investigators, et al. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychol Med*. 2014;44(1):9-16.
336. Cohen RZ, Gotowiec A, Seeman MV. Duration of pretreatment phases in schizophrenia: women and men. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2000;45(6):544-7.
337. Zorkina Y, Morozova A, Abramova O, Reznik A, Kostyuk G. Sex differences in social functioning of patients with schizophrenia depending on the age of onset

and severity of the disease. *Early Interv Psychiatry*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/eip.13063>

338. Häfner H. From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness. *Psychiatry J*. 2019;2019:9804836.
339. KILIÇASLAN EE, EROL A, ZENGİN B, ÇETİNAY AYDIN P, METE L. Association Between Age at Onset of Schizophrenia and Age at Menarche. *Nöro Psikiyatri Arş*. 2014;51(3):211-5.
340. Segarra R, Ojeda N, Zabala A, García J, Catalán A, Eguíluz JI, et al. Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizophreniform disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262(2):95-105.
341. Jablensky A, McGrath J, Herrman H, Castle D, Gureje O, Evans M, et al. Psychotic disorders in urban areas: an overview of the Study on Low Prevalence Disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(2):221-36.
342. Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten J-P, Os JV. Urbanization and psychosis: a study of 1942–1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med*. 1998;28(4):871-9.
343. DE HERT M, COHEN D, BOBES J, CETKOVICH-BAKMAS M, LEUCHT S, M. NDETEI D, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011;10(2):138-51.
344. Dornquast C, Tomzik J, Reinhold T, Walle M, Mönter N, Berghöfer A. To what extent are psychiatrists aware of the comorbid somatic illnesses of their patients with serious mental illnesses? – a cross-sectional secondary data analysis. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):162.
345. Šprah L, Demovšek MZ, Wahlbeck K, Haaramo P. Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):2.
346. Bradford DW, Kim MM, Braxton LE, Marx CE, Butterfield M, Elbogen EB. Access to Medical Care Among Persons With Psychotic and Major Affective Disorders. *Psychiatr Serv*. 2008;59(8):847-52.
347. Lambert TJR, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J Aust*. 2003;178(9):S67-70.
348. Majadas S, Olivares J, Galan J, Diez T. Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2012;53(2):145-51.
349. Herniman SE, Allott KA, Killackey E, Hester R, Cotton SM. The psychometric validity of the Center for Epidemiological Studies - Depression Scale (CES-D) in first episode schizophrenia spectrum. *Psychiatry Res*. 2017;252:16-22.

350. Chiappelli J, Nugent KL, Thangavelu K, Searcy K, Hong LE. Assessment of Trait and State Aspects of Depression in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40(1):132-42.
351. Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, Turner J, Keyter L, Keyter N, et al. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;58(2-3):247-52.
352. Bonoldi I, Simeone E, Rocchetti M, Codjoe L, Rossi G, Gambi F, et al. Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: a meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry Res.* 2013;210(1):8-15.
353. Larsson S, Andreassen OA, Aas M, Røssberg JI, Mork E, Steen NE, et al. High prevalence of childhood trauma in patients with schizophrenia spectrum and affective disorder. *Compr Psychiatry.* 2013;54(2):123-7.
354. Spence W, Mulholland C, Lynch G, McHugh S, Dempster M, Shannon C. Rates of childhood trauma in a sample of patients with schizophrenia as compared with a sample of patients with non-psychotic psychiatric diagnoses. *J Trauma Dissociation Off J Int Soc Study Dissociation ISSD.* 2006;7(3):7-22.
355. Thompson JL, Kelly M, Kimhy D, Harkavy-Friedman JM, Khan S, Messinger JW, et al. Childhood trauma and prodromal symptoms among individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):176-81.
356. Duhig M, Patterson S, Connell M, Foley S, Capra C, Dark F, et al. The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49(7):651-9.
357. McGrath JJ, Saha S, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Andrade LH, et al. Trauma and psychotic experiences: transnational data from the World Mental Health Survey. *Br J Psychiatry.* 2017;211(6):373-80.
358. Tizón JL, Artigue J, Parra B, Sorribe M, Ferrando J, Pérez C, et al. Factores de riesgo para padecer trastornos psicóticos: ¿Es posible realizar una detección preventiva? *Clínica Salud.* 2008;19(1):27-58.
359. Thomas S, Höfler M, Schäfer I, Trautmann S. Childhood maltreatment and treatment outcome in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;140(4):295-312.
360. Chopra P, Herrman H, Kennedy G. Comparison of disability and quality of life measures in patients with long-term psychotic disorders and patients with multiple sclerosis: an application of the WHO Disability Assessment Schedule II and WHO Quality of Life-BREF. *Int J Rehabil Res.* 2008;31(2):141-9.
361. Chopra PK, Couper JW, Herrman H. The assessment of patients with long-term psychotic disorders: application of the WHO Disability Assessment Schedule II. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004;38(9):753-9.
362. Guilera G, Gómez-Benito J, Pino O, Rojo JE, Cuesta MJ, Martínez-Arán A, et al. Utility of the World Health Organization Disability Assessment Schedule II in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;138(2-3):240-7.

363. Erol A, Delibas H, Bora O, Mete L. The impact of insight on social functioning in patients with schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry*. 2015;61(4):379-85.
364. Melle I, Friis S, Haahr U, Johannesen JO, Larsen TK, Opjordsmoen S, et al. Measuring quality of life in first-episode psychosis. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2005;20(7):474-83.
365. George M, Maheshwari S, Chandran S, Manohar JS, Sathyanarayana Rao TS. Understanding the schizophrenia prodrome. *Indian J Psychiatry*. 2017 ;59(4):505-9.
366. Porcelli S, Kasper S, Zohar J, Souery D, Montgomery S, Ferentinos P, et al. Social dysfunction in mood disorders and schizophrenia: Clinical modulators in four independent samples. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109835.
367. Johnson TP, Wislar JS. Response rates and nonresponse errors in surveys. *JAMA*. 2012;307(17):1805-6.
368. Ayano G, Tesfaw G, Shumet S. The prevalence of schizophrenia and other psychotic disorders among homeless people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):370.
369. Brugha T, Singleton N, Meltzer H, Bebbington P, Farrell M, Jenkins R, et al. Psychosis in the community and in prisons: a report from the British National Survey of psychiatric morbidity. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):774-80.
370. Bijl RV, Zessen G van, Ravelli A, Rijk C de, Langendoen Y. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS): objectives and design. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33(12):581-6.
371. Jablensky A. Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34 Suppl:S26-34; discussion S35-38.
372. Katschnig H. Monitoring service utilization of persons with mental disorders--a case for mapping pathways of care. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011;20(1):7-13.
373. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M, Lee A, Meltzer H. Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2003;15(1-2):65-73.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1: Lista de comprobación STROBE

Listado de ítems esenciales que tendrían que ser implementados en los informes de estudios observacionales.

	Ítem	Recomendación	Informado en página
Título y resumen	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual.	1
		(b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.	11
Introducción			
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.	21-89
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre especificada.	93-97
Métodos			
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.	101
Contexto	5	Describa el marco, lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.	102-108
Participantes	6	(a) Proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles.	108-109
		(b) En los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso.	No se aplica
VARIABLES	7	Defina claramente todas las variables de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.	109-116
Fuentes de datos/medidas	8	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.	109-116
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo.	154-157
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral.	102
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.	116-117
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión.	116-118

		(b)Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones	-
		(c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data).	-
		(d)Si procede, explique cómo se aparearon casos y controles.	No se aplica
		(e)Describa los análisis de sensibilidad.	No se aplica
Resultados			
Participantes	13	(a)Describa el número de participantes en cada fase del estudio, por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y analizados. (b)Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase. (c)Considere el uso de un diagrama de flujo.	121-122
Datos descriptivos	14	(a)Describa las características de los participantes en el estudio (p.ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. (b)Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés.	122-129 -
Datos de las variables de resultado	15	Describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición.	122-129
Resultados principales	16	(a)Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p.ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos. (b)Si categoriza variables continuas describa los límites de los intervalos. (c)Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante.	130-133 - -
Otros análisis	17	Describe otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).	-
Discusión			
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los	137-154

		objetivos del estudio.	
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.	154-157
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.	137-154
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).	154-157
Otra información Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.	118

Anexo 2: Evaluación comunitaria de las experiencias psíquicas (CAPE-42).

C.A.P.E.

Este cuestionario se ha diseñado para evaluar las creencias y experiencias mentales vividas. Nosotros creemos que estas, son mucho más comunes de lo que previamente se ha creído, y que mucha gente ha tenido tales experiencias durante sus vidas. Por favor conteste a estas preguntas lo más sinceramente que pueda. No hay respuestas correctas e incorrectas, y no hay preguntas con truco.

Por favor, no nos interesan las experiencias que pueda haber tenido bajo el efecto de las drogas o el alcohol.

ES IMPORTANTE QUE RESPONDA A TODAS LAS PREGUNTAS

En las preguntas que usted responda "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre" nosotros estamos interesados en como son de molestas esas creencias o experiencias. De tal manera elija una de las alternativas que mejor describa el grado de molestia de esa creencia.

Todas sus respuestas serán CONFIDENCIALES.

Sexo: (0) Hombre (1) Mujer
Edad:

Fecha:

¿Es creyente?:
(0) No, soy ateo (2) Sí, pero no practicante
(1) No, soy agnóstico (3) Sí y practicante.

Religión que profesa:
.....
....

Profesión:
.....

Ejemplos:

1. ¿Alguna vez siente como si la gente se fijara en usted?

Nunca 1 Algunas veces 2 A menudo 3 Casi siempre 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 2
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

2. ¿Alguna vez siente como si pudiera leer los pensamientos de otras personas?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta siguiente
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

Fin del ejemplo

1. ¿Alguna vez se siente triste?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 2
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

2. ¿Alguna vez siente como si la gente le tirase indirectas o le dijera cosas con doble sentido?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 3
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

3. ¿Alguna vez siente que no es una persona muy animada?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 4
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

4. ¿Alguna vez siente que no participa en las conversaciones cuando está charlando con otras personas?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 5
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

5. ¿Alguna vez siente como si alguna noticia de la prensa, radio o televisión se refiriese o estuviese especialmente dirigida a Ud.?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 6
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

6. ¿Alguna vez siente como si alguna gente no es lo que parece?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 7
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

7. ¿Alguna vez siente como si le estuvieran persiguiendo de alguna forma?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 8
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

8. ¿Alguna vez siente que experimenta pocas o ninguna emoción ante situaciones importantes?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 9
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

9. ¿Alguna vez se siente totalmente pesimista?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 10
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

10. ¿Alguna vez siente como si hubiera un complot contra Ud.?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 11
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

11. ¿Alguna vez siente como si su destino fuera ser alguien muy importante?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 12
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

12. ¿Alguna vez siente como si no tuviera ningún futuro?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 13
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

13. ¿Alguna vez se siente como una persona muy especial o diferente?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 14
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

14. ¿Alguna vez siente como si no quisiera vivir más?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 15
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

15. ¿Alguna vez piensa que la gente pueda comunicarse por telepatía?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 16
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

16. ¿Alguna vez siente que no tiene interés en estar con otras personas?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 17
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

17. ¿Alguna vez siente como si los aparatos eléctricos (ej.: ordenadores...) pudiesen influir en su forma de pensar?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 18
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

18. ¿Alguna vez siente que le falta motivación para realizar las cosas?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 19
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

19. ¿Alguna vez llora por nada?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 20
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

20. ¿Cree en el poder de la brujería, de la magia o del ocultismo?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 21
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

21. ¿Alguna vez siente que le falta energía?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 22
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

22. ¿Alguna vez siente que la gente le mira de forma extraña por su apariencia?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 23
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

23. ¿Alguna vez siente que su mente está vacía?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 24
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

24. ¿Alguna vez ha sentido como si le estuvieran sacando los pensamientos de su cabeza?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 25
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

25. ¿Alguna vez siente que se pasa los días sin hacer nada?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 26
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

26. ¿Alguna vez siente que sus pensamientos no le pertenecen?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 27
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

27. ¿Alguna vez siente que sus sentimientos son poco intensos?

Nunca **Algunas veces** **A** **menudo** **Casi** **siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 28
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

28. ¿Alguna vez ha tenido pensamientos tan intensos que le preocupó que otras personas pudieran oírlos?

Nunca **Algunas veces** **A** **menudo** **Casi** **siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 29
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

29. ¿Alguna vez siente que le falta espontaneidad?

Nunca **Algunas veces** **A** **menudo** **Casi** **siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 30
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

30. ¿Alguna vez siente como si sus pensamientos se repitieran en su mente como un eco?

Nunca **Algunas veces** **A** **menudo** **Casi** **siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 31
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

31. ¿Alguna vez siente como si estuviera bajo el control de alguna fuerza o poder externo a Ud.?

Nunca **Algunas veces** **A** **menudo** **Casi** **siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 32
- Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)

No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

32. ¿Alguna vez siente que sus emociones son poco intensas (embotadas)?

Nunca **Algunas veces** **A menudo** **Casi siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 33
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4
-
-

33. ¿Alguna vez oye voces cuando está solo?

Nunca **Algunas veces** **A menudo** **Casi siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 34
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4
-
-

34. ¿Alguna vez oye voces hablando entre ellas cuando está solo?

Nunca **Algunas veces** **A menudo** **Casi siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 35
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4
-
-

35. ¿Alguna vez siente que está descuidando su apariencia o cuidado personal?

Nunca **Algunas veces** **A menudo** **Casi siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 36
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4
-
-

36. ¿Alguna vez siente que no puede acabar las cosas?

Nunca **Algunas veces** **A menudo** **Casi siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 37
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4
-
-

37. ¿Alguna vez siente que tiene pocas aficiones o hobbies?

Nunca **Algunas veces** **A menudo** **Casi siempre**
1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 38
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

38. ¿Alguna vez se siente culpable?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre

1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 39
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

39. ¿Alguna vez se siente como un fracasado?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre

1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 40
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

40. ¿Alguna vez se siente en tensión?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre

1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 41
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

41. ¿Alguna vez siente como si algún miembro de su familia, amigo o conocido ha sido suplantado por un doble?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre

1 2 3 4

- Si elige "nunca", por favor pase a la pregunta 42
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

42. ¿Alguna vez ve cosas, personas o animales que otra gente no puede ver?

Nunca Algunas veces A menudo Casi siempre

1 2 3 4

- Si elige "nunca", ha finalizado el cuestionario.
 - Si elige "Algunas veces", "A menudo" o "Casi siempre", por favor indique cuanto le molesta esta experiencia: (por favor elija una alternativa)
- No me molesta nada 1 Me molesta un poco 2 Es bastante molesto 3 Me molesta mucho 4

Anexo 3: Escala de Saha et al para evaluar la calidad de estudios de prevalencia de PNA.

Items	Quality Score
Rate type	
Rate type mentioned	1
Rate type not mentioned	0
Case Ascertainment	
Community survey or multiple institutions	2
Hospital inpatient & outpatients, case registers	1
Not specified	0
Diagnosis	
Any diagnostic system reported (eg., DSM, ICD, Not specified)	1
Own system / symptoms described	0
No system / not specified	0
Method of diagnostic assignment	
Diagnostic interview (face-to-face)	3
Case note review (standardized)	2
Clinical diagnosis (recorded in hospital notes or registries)	1
Unspecified	0
Information on rates	
Raw data-numerator	1
Raw data-denominator	1
Age and/or sex standardized	1
If age/sex standardized, method provided	1
Confidence Intervals	1
Numerator/denominator match in time	1
Numerator/denominator match in space	1
Additional 'merits'	
Text on inter-rater reliability	1
Leakage study	1

* Range = 0-16

