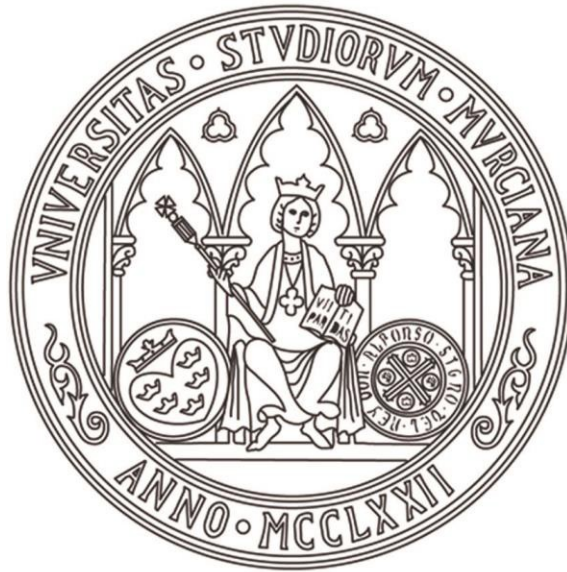




UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Trastorno por uso de sustancias y discapacidad asociada en
pacientes con diagnóstico de psicosis. Un estudio caso-control.

D.^a María del Pilar Campos Navarro
2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Trastorno por uso de sustancias y discapacidad asociada en pacientes con diagnóstico de psicosis. Un estudio caso-control.

Autor: D.^a María del Pilar Campos Navarro

Director/es: D. Diego Salmerón Martínez

D.Fernando Navarro Mateu



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. María del Pilar Campos Navarro

doctorando del Programa de Doctorado en

872 - PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD (PLAN 2013)

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Trastorno por uso de sustancias y discapacidad asociada en pacientes con diagnóstico de psicosis.
Un estudio caso-control.

y dirigida por,

D./Dña. Diego Salmerón Martínez

D./Dña. Fernando Navarro Mateu

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 02 de Noviembre de 2023

Fdo.: María del Pilar Campos Navarro.

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por enseñarme que el arma del humilde son los libros. En especial a mi madre y hermana, eslabones fundamentales llenos de amor, apoyo y rescates emocionales.

A mi pareja y amigos, que llevan años acompañándome en este proyecto. Gracias por vuestro amor, amistad desinteresada y apoyo incondicional.

A mi fiel compañera de cuatro patas, gracias por sacarme a pasear en los momentos más difíciles.

A mis directores:

Diego, por su sabiduría, disponibilidad y cercanía en todo momento.

Fernando, por su dedicación e implicación con los residentes y el mundo de la investigación. Gracias por regalarme esos “chutes” de motivación con los que salía después de cada reunión, tus consejos y confianza en mí.

Y por supuesto, agradecimientos infinitos para todo el personal y usuarios de AFESMO y URME, sin ellos esto no hubiese sido posible.

Va por ti, Abuela.

Tabla de contenido

INDICE DE TABLAS	5
INDICE DE FIGURAS	5
INDICE DE ABREVIATURAS	7
RESUMEN	13
1. INTRODUCCIÓN.	19
1.1 Psicosis	19
1.1.1 Definición de psicosis, su encuadre dentro del Trastorno Mental Grave y sus diferentes clasificaciones diagnósticas.	19
1.1.2 Esquizofrenia	22
1.2 Consumo de sustancias y trastorno por uso de sustancias.....	29
1.2.1 Adicción: definición, fases del ciclo de la adicción y neurobiología.....	29
1.2.2 El consumo de sustancias desde la perspectiva de Salud Pública y Epidemiología. Estrategia Nacional sobre Drogas.	33
1.2.3 Trastornos adictivos en las diferentes clasificaciones diagnósticas.....	34
1.3 El punto de unión: la comorbilidad.	37
1.3.1 Definición, importancia e implicaciones.	37
1.3.2 Base etiopatológica del uso de sustancias en psicosis.....	39
1.3.3 Razones de consumo en primera persona	41
1.3.4 Importancia	42
1.3.5 Estudios de prevalencia más relevantes.	44
1.3.6 Variables sociodemográficas asociadas al consumo de sustancias en psicosis	47
1.3.7 Trastorno por uso de sustancias en esquizofrenia. Descripción por sustancias.....	48
1.4 Discapacidad.....	59
1.4.1 Concepto, marco conceptual, recorrido histórico y medición	59
1.4.2 Discapacidad y consecuencias.....	62
1.4.3 Discapacidad y trastorno mental	62
1.4.4 Estigma	70
1.4.5 Recuperación en esquizofrenia	72
1.5 El Proyecto PEGASUS-Murcia.	75
1.6 Justificación del estudio.	77
2. OBJETIVOS.	81
3. HIPÓTESIS.	83
4. MATERIAL Y MÉTODO.	87

4.1	Diseño del estudio.....	87
4.2	Selección de la muestra	87
4.3	Instrumento de medida y variables recogidas.....	89
4.3.1	La Entrevista Compuesta Internacional Diagnóstica WHO-CIDI	89
4.3.2	Evaluación comunitaria de las experiencias psíquicas (CAPE-42).....	91
4.3.3	Variables sociodemográficas.....	92
4.3.4	Otros trastornos mentales.....	93
4.3.5	Condiciones físicas crónicas.....	93
4.3.6	Uso/consumo de sustancias y Trastorno por Uso de Sustancias.....	94
4.3.7	Discapacidad.....	96
4.4	Tamaño muestral y análisis estadístico.....	98
4.5	Consideraciones éticas.....	100
4.6	Conflictos de interés.....	100
5.	RESULTADOS.....	103
5.1	Características sociodemográficas	103
5.2	Frecuencia del uso y del trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida según estado caso-control.....	105
5.3	Diferencias sociodemográficas y de comorbilidad entre los casos función de la presencia/ ausencia de TUS.....	109
5.4	Discapacidad.....	112
6.	DISCUSIÓN.....	117
6.1	Resultados clave.....	117
6.2	Frecuencia del trastorno por uso de sustancias entre los pacientes con un diagnóstico clínico de psicosis.....	117
6.3	Factores sociodemográficos y comorbilidad asociada al trastorno por uso de sustancias en pacientes con psicosis establecidas.....	121
6.4	Discapacidad.....	122
6.5	Limitaciones y Fortalezas del estudio.....	128
6.6	Implicaciones e investigaciones futuras.....	129
7.	CONCLUSIONES.....	135
	BIBLIOGRAFIA.....	137
	ANEXOS.....	163
	Anexo 1: Guía para el Fortalecimiento de la Presentación de Estudios Observacionales en Epidemiología: lista de comprobación STROBE	164
	Anexo 2: cuestionario WHODAS II	167

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Análisis descriptivo bivariante de casos y controles en función de las variables sociodemográficas, comorbilidad física y mental.	104
Tabla 2: Frecuencia a lo largo de la vida del uso y del trastorno por uso de sustancias.	107
Tabla 3. Análisis de regresión logística simple y múltiple de la frecuencia del uso y del trastorno por uso de sustancias asociado al estado caso-control.	108
Tabla 4: Análisis descriptivo bivariante de las variables sociodemográficas, comorbilidad física y comorbilidad mental según la presencia/ausencia de trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida en casos.	110
Tabla 5: Análisis de regresión logística simple y múltiple de las variables sociodemográficas, comorbilidad física y comorbilidad mental en función de la presencia/ausencia de TUS a lo largo de la vida en los casos.	111
Tabla 6: Análisis descriptivo bivariante de la presencia de discapacidad por encima del percentil 75 según presencia/ausencia.	113
Tabla 7: Análisis de regresión logística simple y múltiple de la discapacidad y sus dominios en función de la presencia/ausencia de trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida en los casos.	114

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Investigación sobre esquizofrenia. Modificado y extraído de Tseng et al., 2009.	26
Figura 2. Modelo integral del funcionamiento y discapacidad seguido por la CIF. Extraído de Fernández-López JA et al. Funcionamiento y discapacidad: la clasificación internacional del funcionamiento (CIF).	59

INDICE DE ABREVIATURAS

- AFESMO: Asociación de Familiares y Personas con Enfermedad Mental.
- APA: *American Psychiatry Association* (Asociación Americana de Psiquiatría).
- AVAD: Años de Vida Ajustados de Discapacidad.
- AVD: Años de Vida perdidos por Discapacidad.
- AVP: Años de Vida perdidos por mortalidad Prematura.
- CAPE: *Community Assessment of Psychic Experiences* (Escala de Síntomas Psicóticos Atenuados).
- CAPI: *Computer Assisted Personal Interviewing* (Entrevista Personal Asistida por Ordenador).
- CATIE: *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (Ensayos clínicos sobre eficacia de antipsicóticos).
- CBD: cannabidiol.
- CHEMSEX: “*chems*” derivada de *chemicals* (como alusión a las drogas) y sex (sexo).
- CIDI: *Composite International Diagnostic Interview* (Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta).
- CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.
- CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición.
- CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades, onceava edición.
- CIF: Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud.
- COPSIAD: Comorbilidad Psiquiátrica en Adicciones.
- DALYs: *Disability Adjusted Life Years* (Años de Vida Ajustados por Discapacidad, corresponde a los AVAD).
- DAS: *The Disability Assessment Scale* (Escala de Evaluación de Discapacidad).
- DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales).
- DSM-IV: Manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición.
- DSM-5: Manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición.
- ECA: *Epidemiologic Catchment Area* (área de captación epidemiológica).
- EDADES: Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España.
- EIR: Enfermero Interno Residente.
- EMCDDA: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- ESDIP: Encuesta sobre Salud y consumo de Drogas en Instituciones Penitenciarias.
- ENA: Estrategia Nacional sobre Adicciones.
- ENSE: Encuesta Nacional de Salud.
- ESTUDES: Encuesta Estatal Sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias.
- ESEMeD: *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders* (Estudio Europeo de la Epidemiología de los Trastornos Mentales).
- GAF: *Global Assessment of Functioning* (escala de Evaluación Global de Funcionamiento).
- GBD: *Global Burden Disease* (carga global de enfermedad).
- GHB: Gamma-HidroxiButirato.
- GHDx: *Global Health Data Exchange* (Intercambio Mundial de Datos de Salud).

LSD: del alemán *LySergsäure-Diethylamid* (Dietilamida de ácido Lisérgico).

MDMA: 3,4-metilendioxi-metanfetamina.

MICA: *Mentally Ill and Chemically Addicted* (Enfermos Mentales Químicamente Adictos).

MIR: Médico Interno Residente.

NCS: *National Comorbidity Survey* (Encuesta Nacional De Comorbilidad).

NCS-R: *National Comorbidity Survey- Replication* (Replicación De La Encuesta Nacional De Comorbilidad).

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONU: Organización de Naciones Unidas.

OR: Odds Ratio.

ORa: Odds Ratio ajustada.

PAPI: *Paper Assisted Personal Interviewing* (Entrevista Personal Asistida en Papel).

PEGASUS: *Psychiatric Enquiry to GenerAl Population in SoUtheast Spain* (Entrevista Psiquiátrica a la Población General en el Sureste de España).

PEP: Primer Episodio Psicótico.

PIR: Psicólogo Interno Residente.

PSP: *The Personal Social Performance Scale* (Escala de Desempeño Personal y Social).

RAE: Real Academia Española.

RDoc: *Research Domain Criteria* (Criterios de dominio de investigación).

RR: Riesgo Relativo

SARS-COV2: *Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2* (Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave).

SCID: *Structured Clinical Interview for DSM Disorders* (Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM).

SENDA: Sistema estadístico de Análisis y Evaluación sobre Crimen Organizado y Drogas.

SEPD: Sociedad Española de Patología Dual.

SF-12: *Medical Outcome Study Short Form 12* (Formulario Breve de Resultados Médicos).

SOFAS: *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (Escala de evaluación de la función ocupacional y social).

SPSS: *Statistical Package for Social Sciences* (Paquete estadístico para Ciencias Sociales).

STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (Guía para el Fortalecimiento de la Presentación de Estudios Observacionales en Epidemiología).

TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático.

THC: tetrahidrocannabinol.

TIS: Tarjeta de Identificación Sanitaria.

TIMER: *Tobacco Intensive Motivational and Estimate Risk* (Riesgo Estimado y Motivacional Intensivo En Tabaco).

TM: Trastorno Mental.

TMG: Trastorno Mental Grave.

TUA: Trastorno por Uso de Alcohol.

TUC: Trastorno por Uso de Cannabis.

TUS: Trastorno por Uso de Sustancias.

UE: Unión Europea.

URME: Unidad Regional de Media Estancia.

VEMS: Volumen Espirado Máximo en el primer Segundo de la espiración forzada.

WGPD: *Working Group on the classification of Psychotic Disorder* (Grupo De Trabajo Sobre Las Clasificaciones De Los Trastornos Psicóticos).

WHO: *World Health Organization* (Organización Mundial de la Salud).

WHODAS: *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (Cuestionario para la Evaluación de la Discapacidad).

WPA: *World Psychiatry Association* (Asociación Mundial de Psiquiatría).

RESUMEN

Introducción: La psicosis es un trastorno mental grave (TMG) que afecta a adultos en pleno desarrollo vital y, junto con el trastorno por consumo de sustancias (TUS), se encuentran entre las diez primeras causas de discapacidad por enfermedad según la OMS. La comorbilidad de ambas patologías es alarmante, ya que la mitad de los pacientes con psicosis padecerán un TUS a lo largo de su vida, situación que empeora su pronóstico. Sin embargo, los estudios que analizan la discapacidad percibida en los pacientes con psicosis establecidas y trastorno por uso de sustancias comórbido son escasos.

Objetivos: i) evaluar la frecuencia de TUS entre los pacientes con un diagnóstico clínico de psicosis con relación a un grupo control; ii) describir los factores sociodemográficos y la comorbilidad asociada al TUS en pacientes con psicosis establecidas; iii) evaluar el efecto del diagnóstico de TUS en los niveles de discapacidad percibida en pacientes con un diagnóstico clínico de psicosis.

Metodología: estudio caso-control. Los casos son pacientes con psicosis provenientes de dos centros regionales y los controles pertenecen al proyecto Pegasus-Murcia. El instrumento utilizado para medición de variables es la Entrevista Compuesta Internacional Diagnóstica (CIDI) que incluye la WHODAS-II modificada (*WHO Disability Assessment Schedule II*); instrumento validado para la medición de discapacidad percibida mediante cinco dominios (cognición, movilidad, autocuidado, relaciones y funcionamiento diario). Se realizó un estudio descriptivo y se utilizaron diferentes modelos de regresión logística múltiple. El nivel de significación utilizado es un p-valor $\leq 0,05$. La medida de asociación utilizada es la Odds Ratio (OR), con su intervalo de confianza del 95% (IC95%). El análisis se ha realizado con el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

Resultados: La frecuencia de TUS a lo largo de la vida entre los pacientes con psicosis fue del 56,3% frente al 4,1% en controles. Se ha encontrado una asociación significativa entre policonsumo de drogas y psicosis establecidas (tanto para uso de

sustancias como para TUS) así como mayor riesgo de un trastorno adictivo más grave. El trastorno por abuso de alcohol fue el TUS más frecuente entre los casos (41,3% frente a 3,3% en controles; OR ajustada (ORa): 5,65; IC95%: 2,97 a 10,76; p-valor <0,001), seguido del TUS por abuso de drogas ilícitas (39,7% frente a 1,5%; ORa: 12,97; IC95% 5,82 a 28,86; p-valor 0,001). Las variables sociodemográficas asociadas a un mayor riesgo de TUS en los casos fueron el sexo masculino y un bajo nivel de estudios. Una mayor edad se consideró factor protector para el TUS. Los pacientes con un trastorno psicótico que presentan TUS tuvieron un mayor riesgo de presentar una alta discapacidad percibida global (ORa: 3,67; IC95%: 1,47 a 9,16; p-valor=0,005) y un mayor riesgo de ver afectado su funcionamiento diario (ORa: 5,20; IC95%: 1,68 a 16,10; p=0,004).

Discusión y conclusiones: Los pacientes diagnosticados de psicosis presentaron una mayor frecuencia de TUS en comparación con los controles sanos y entre los pacientes con diagnóstico de psicosis, la comorbilidad de un TUS se asoció a unas mayores probabilidades de alta discapacidad percibida global y del funcionamiento diario. Estos resultados sugieren que el TUS constituye un importante factor pronóstico del nivel de discapacidad asociado a las personas con psicosis. La prevención y tratamiento del TUS en pacientes con psicosis debiera ser prioritario y abordado en todo programa para TMG.

Palabras clave: psicosis, psicosis dual, trastorno por uso de sustancias, comorbilidad, discapacidad.

ABSTRACT

Introduction: Psychosis is a serious mental illness (SMI) that affects adults in the full development of their lives and, together with substance use disorder (SUD), are among the top ten causes of disability due to illness according to the WHO. The comorbidity of both pathologies is alarming, since half of patients with psychosis will suffer from a SUD throughout their lives, a situation that worsens their prognosis. However, studies analyzing perceived disability in patients with established psychoses and comorbid substance use disorder are scarce.

Aims: i) evaluate the frequency of SUD among patients with a clinical diagnosis of psychosis in relation to a control group; ii) describe the sociodemographic factors and comorbidity associated with SUD in patients with established psychoses; iii) evaluate the effect of the SUD diagnosis on levels of perceived disability in patients with a clinical diagnosis of psychosis.

Methods: case-control study. The cases are patients with psychosis from two regional centers and controls were participants in the PEGASUS-Murcia project. The instrument used to measure variables is the Composite International Diagnostic Interview (CIDI), which includes the modified WHODAS-II (WHO Disability Assessment Schedule II); a validated instrument for measuring perceived disability through five domains (cognition, mobility, self-care, relationships, and daily functioning). A descriptive study was carried out and different multiple logistic regression models were used. The significance level used was a p-value <0.05. The measure of association used was the Odds Ratio (OR), with its 95% confidence interval (95%CI). The analysis was carried out with the statistical package SPSS (Statistical Package for Social Sciences), version 20.0.

Results: The lifetime frequency of SUD among patients with psychosis was 56.3% compared to 4.1% in controls. A significant association has been found between polydrug use and established psychoses (both for substance use and SUD) as well as an increased risk of a more serious addictive disorder. Alcohol abuse disorder was the most common SUD among cases (41.3% vs. 3.3% in controls; adjusted OR (aOR): 5.65; 95% CI: 2.97 to 10.76; p -value <0.001), followed by SUD due to illicit drug abuse

(39.7% vs. 1.5%; aOR: 12.97; 95% CI 5.82 to 28.86; p-value 0.001). The sociodemographic variables associated with a higher risk of SUD in the cases was male sex and a low level of education. Older age was considered a protective factor for SUD. Patients with a psychotic disorder who present SUD had a higher risk of presenting higher overall perceived disability (aOR: 3.67; 95% CI: 1.47 to 9.16; p-value=0.005) and a higher risk of being affected their functioning (aOR: 5.20; 95% CI: 1.68 to 16.10; p=0.004).

Conclusions: Patients diagnosed with psychosis had a higher frequency of SUD compared to healthy controls and among patients diagnosed with psychosis, the comorbidity of a SUD was associated with greater probabilities of high perceived overall disability and daily functioning. These results suggest that a history of SUD is an important predictor of the level of disability associated with people with psychosis. The prevention and treatment of SUD in patients with psychosis should be a priority and addressed in every program for SMI.

Keywords: psychosis, dual psychosis, substance use disorder, comorbidity, disability.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Psicosis

1.1.1 Definición de psicosis, su encuadre dentro del Trastorno Mental Grave y sus diferentes clasificaciones diagnósticas.

La psicosis es una condición psiquiátrica heterogénea cuya característica principal es la alteración de la percepción de la realidad. El síntoma más definitorio de la psicosis es la idea delirante o delirio. Un delirio se define como una creencia falsa e irrefutable que no concuerda con los antecedentes educativos, sociales y culturales de la persona que lo padece (1). Estos trastornos pueden presentar otros síntomas psicóticos además de los delirios (como son alucinaciones, pensamiento y conducta desorganizada o experiencias de pasividad y control), síntomas negativos (como un afecto aplanado) y/o alteraciones en la psicomotricidad (como la catatonía) (2).

El concepto de Trastorno Mental Grave (TMG) es utilizado en entornos clínicos desde los años setenta y hace referencia a aquellos trastornos mentales de duración prolongada que conllevan una disfunción social y discapacidad importantes (de moderada a severa) como consecuencia de la gravedad de los síntomas que presentan (3). Aun teniendo en cuenta que bajo el concepto de psicosis aunamos diferentes trastornos mentales con diferentes características clínicas y curso evolutivo, existe un consenso científico-clínico generalizado sobre su pertenencia al grupo de los TMG. Esto es considerado así debido al importante deterioro personal y funcional para el paciente, la alteración de la dinámica familiar y el importante coste económico y social para los sistemas sanitarios; ya que suele requerir de ingresos hospitalarios, seguimiento por diferentes profesionales de la salud, uso de dispositivos de rehabilitación/comunitarios y un importante coste farmacéutico (4), como iremos viendo a lo largo del desarrollo de esta tesis doctoral. La importancia de considerar a las psicosis como TMG no es baladí, ya que implica una prioridad en su atención y la necesidad de establecer planes individualizados de tratamiento.

Si bien es cierto que la definición de TMG se ha mostrado bastante heterogénea en su recorrido tal y como se refleja, por ejemplo, en el estudio de Schinnar y et al. donde llegan a utilizar diecisiete definiciones diferentes acerca del mismo concepto (5), y ,teniendo en cuenta que la enfermedad psicótica también es una condición médica bastante heterogénea, la mayoría de los estudios acerca de la definición de TMG coinciden en la necesidad de un mayor énfasis en la medición de la discapacidad a la hora de considerar un trastorno como TMG (4,6), recomendando el desarrollo de instrumentos de medida y evaluación del grado de discapacidad (7).

A nivel clínico encontramos dos clasificaciones diagnósticas vigentes sobre los trastornos mentales que conceptualizan la psicosis (criterios diagnósticos y especificadores) en base a la evidencia científica disponible:

- 1) Clasificación Internacional de Enfermedades o CIE.

Dentro de la CIE-10 encontramos los códigos diagnósticos relacionados con la psicosis (desde F20-F29) incluidos en el capítulo “Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes” que incluye: esquizofrenia, trastorno esquizotípico, trastorno de ideas delirantes persistentes, trastornos psicóticos agudos y transitorios, trastorno de ideas delirantes inducidas, trastorno esquizoafectivo, otros trastornos psicóticos no orgánicos y psicosis no orgánica sin especificación (8).

En enero del 2022 entró en vigor la novedosa CIE-11, por lo que nos encontramos en una situación de transición con respecto a las novedades introducidas en los diferentes trastornos mentales. El capítulo sobre trastornos psicóticos en la CIE-11 cambia de nombre por el de «Esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos primarios». Fue llevado a cabo por *el Working group on the Classification of Psychotic Disorders (WGPD)* (9) e incluye la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizotípico, el trastorno psicótico agudo y transitorio, el trastorno delirante y otras esquizofrenias especificadas y otros trastornos psicóticos primarios. Entre las novedades relacionadas con la psicosis es relevante mencionar el énfasis en el término “primarios” (para

separarlos de aquellas psicosis derivadas de condiciones médicas generales, otros trastornos mentales o por el uso/abstinencia de sustancias), la eliminación de los subtipos de esquizofrenia, la inclusión de los déficits cognitivos como especificador, así como la incorporación del “primer episodio psicótico” como categoría de curso para enfatizar la importancia de las primeras fases de tratamiento (9,10).

2) Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales o DSM.

Dentro del DSM-5 encontramos el capítulo del “Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos” que incluye: el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos, trastorno psicótico debido a otra afección médica, catatonia y otros trastornos del espectro de la esquizofrenia (especificado y no especificado) (11).

El desarrollo de estas clasificaciones diagnósticas ha permitido la realización de diagnósticos (basados en el consenso), instauración de tratamientos y la previsión de pronósticos; siendo una de las críticas principales la no consideración de las causas subyacentes de los trastornos mentales. Ante este panorama, se propone el proyecto *Research Domain Criteria* (RDoc) con el objetivo de aunar psicopatología y hallazgos neurocientíficos (12). Por el momento este sistema de clasificación se limita al campo de la investigación y hasta que los hallazgos neurobiológicos sean una realidad, las clasificaciones CIE y DSM, basadas en el consenso de la comunidad científica, seguirán siendo el procedimiento habitual para el diagnóstico.

En el marco de la presente Tesis Doctoral, por “psicosis relacionadas” entendemos aquellos trastornos mentales del espectro de la psicosis que no cumplen criterios para la esquizofrenia (según el Manual Diagnóstico DSM-IV) y excluyendo, además, otros trastornos mentales que pueden cursar con síntomas psicóticos como son el trastorno bipolar o la depresión con síntomas psicóticos.

1.1.2 Esquizofrenia

1.1.2.1 Definición y características principales

Podemos considerar la Esquizofrenia como el gran paradigma de la Psiquiatría, en general, y de las psicosis, en particular. Es definida como un TMG caracterizado por la presencia de síntomas psicóticos (alucinaciones y delirios), síntomas negativos (o de déficit) y síntomas cognitivos (13).

Si bien los síntomas psicóticos suelen debutar en la edad adulta temprana (entre los 25-28 años en varones y 25-35 años en mujeres), existe un importante cúmulo de evidencias científicas que indica que la esquizofrenia comienza con síntomas mucho más sutiles a nivel social, motor y cognitivo que pueden preceder, en una década o más, a los síntomas psicóticos (14–16). Estos resultados son consistentes con las descripciones clásicas de Bleuler y Krapelin (17) acerca de la esquizofrenia, quienes atribuían al deterioro cognitivo un papel central. Actualmente el diagnóstico sigue siendo eminentemente clínico, tras obtener una historia psiquiátrica completa y excluir causas orgánicas.

A pesar de que la mayoría de los casos son esporádicos, el factor de riesgo más importante para desarrollar una esquizofrenia es tener antecedentes familiares de la misma, llegando a multiplicar por 10 el riesgo de padecerla (18). Basándonos en el axioma de “a mayor parentesco, más riesgo”, podemos encontrar hasta un 27% de aumento proporcional de riesgo si ambos progenitores la presentan (19). La herencia se considera poligénica compleja y se han encontrado anomalías relacionadas con los genes que regulan los diferentes neurotransmisores como dopamina, glutamato, GABA y acetilcolina (20).

Otros factores conocidos e importantes en el desarrollo de la esquizofrenia son los factores ambientales como las infecciones virales durante la gestación (influenza el virus más replicado), el mes de nacimiento y latitud (nacimientos en invierno en el hemisferio norte), déficits nutricionales maternos (tiamina), el trauma en la infancia (como el maltrato) sin olvidarnos del consumo de tóxicos, especialmente el cannabis (21).

Dentro de las teorías más aceptadas como modelo explicativo de la esquizofrenia encontramos la hipótesis del neurodesarrollo y la hipótesis dopaminérgica. En la primera de ellas, la esquizofrenia se produciría por una alteración en la etapa de neurodesarrollo que alteraría el proceso madurativo normal del cerebro y las respuestas al estrés en la etapa adulta; en la segunda de ellas, se plantea como causa principal un exceso de dopamina o una elevada sensibilidad a este neurotransmisor en las vías mesolímbicas y mesocorticales (22); ambas teorías se encuentran vigentes, aunque sabemos que la fisiopatología de la esquizofrenia es mucho más compleja, incluyendo en los modelos explicativos actuales la implicación de otros neurotransmisores, aspectos inflamatorios, inmunitarios, genéticos, ambientales e incluso neuroangiogénicos (23,24).

Las comorbilidades mentales más frecuentes en los pacientes con esquizofrenia son el trastorno obsesivo compulsivo (prevalencia-vida 3,5-46%), los trastornos por abuso de sustancias (prevalencia-vida 47%), y la depresión (prevalencia-vida 81%) (25).

1.1.2.2 Recorrido histórico

Haciendo un repaso desde el punto de vista de la Psiquiatría clásica y la conceptualización de la esquizofrenia a partir del siglo XIX (10,17), destacar que fue Morel (1809-1873) quien primero acuñó el término de “demencia precoz”; siendo Kraepelin (1856-1926) posteriormente quien desarrolla más ampliamente el concepto de demencia precoz señalando como características principales la aparición en adultos jóvenes y un curso progresivo de pobres resultados. Además, describió los subtipos de esquizofrenia (paranoide, catatónica y hebefrénica) que han estado vigentes hasta el DSM IV y los separa de los conceptos de parafrenia y psicosis paranoides (ambas sin deterioro).

Posteriormente, Eugen Bleuer (1857-1939) fue quien acuñó el término que conocemos actualmente como Esquizofrenia, sustituyendo al de demencia precoz. Consideraba que la esquizofrenia se debía a una escisión de la psique de la persona y se focalizó en

los síntomas fundamentales como la característica principal de la misma, dejando como característica secundaria las alucinaciones y delirios. Estos síntomas fundamentales (“Las cuatro A”: asociaciones laxas, afectividad embotada, ambivalencia y el autismo) se pueden comparar con la sintomatología negativa a la que nos referimos en la actualidad. Además, Bleuler avaló el concepto de recuperación de la psicosis afirmando que no siempre hay una evolución hacia el deterioro (es todavía aceptada su “Regla de los tercios”: un tercio de los pacientes se recupera, otro tercio tiene una evolución intermedia y, desafortunadamente, un tercio presenta una mala evolución) (26).

Respecto a lo que conocemos actualmente como síntomas positivos y negativos, fue Clerambault (1872-1934) el primer psiquiatra que realizó su distinción. Describió el fenómeno de automatismo mental consistente en trasmisión del pensamiento, eco del pensamiento y alucinaciones auditivas.

En Alemania, Jaspers (1883-1969) publica su libro *Psicopatología general* en 1913, distinguiendo los conceptos de Fase, Proceso y Desarrollo de uso todavía habitual entre los clínicos (27). Repasando brevemente estos conceptos, entendemos por “fase” la aparición periódica de psicopatología que remite sin defecto (ej. Fase maniaca); por “proceso” aparición de psicopatología en una persona previamente sana que deja un defecto y cursa en brotes o de forma defectual (ej. Esquizofrenia); y por “desarrollo” la aparición de psicopatología en una persona previamente predispuesta cuya evolución no deteriora la personalidad del individuo (ej. Trastorno delirante). Además, es el primer autor en hablar del significado personal de alucinaciones y delirios.

Por su parte, Schneider (1887-1967) describió los síntomas de primer rango (como la sonorización del pensamiento, las voces comentadoras, influencia/robo/inserción del pensamiento, las vivencias de influencia corporal, etc.) de la esquizofrenia, que sin ser patognomónicos (ni tampoco suficientes o necesarios), son muy orientativos del diagnóstico y ahora forman parte de lo que conocemos como síntomas positivos de la esquizofrenia (26).

Es interesante reflexionar como las actuales clasificaciones diagnósticas han tenido en cuenta las aportaciones de la Psiquiatría clásica en el constructo de la esquizofrenia: tanto CIE como DSM hacen hincapié en los síntomas de primer rango de Schneider, la cronicidad descrita por Krapelin y la sintomatología negativa de Bleuler en sus criterios diagnósticos.

En cuanto a los primeros episodios psicóticos, fue Conrad (1905-1961) con su libro *La esquizofrenia incipiente* quien realiza una descripción brillante de las diferentes fases de la esquizofrenia y de la comprensión de lo que conocemos como “brote psicótico” (28).

Por último, y no menos importante, cabe señalar la obra del Psiquiatra español Bartolomé Llopis (1905-1966) quien reivindicó el concepto de “Psicosis Única” denominado “Síndrome axil común a todas las psicosis” invitándonos a reflexionar sobre los aspectos comunes y diferenciales entre las diferentes psicosis (29).

En las últimas décadas ha habido un gran interés acerca de la posibilidad de identificar individuos con “estados clínicos de alto riesgo de psicosis”, basándose en síntomas psicóticos atenuados y deterioro funcional. De esta manera, se abordaría la patología en su estado previo/más inicial y se podría trabajar para encontrar formas de inhibir la progresión de la psicosis (30). Se trataría de una reconceptualización de lo que conocemos como pródromos. En Medicina, pródromo (palabra griega "prodromos", que significa "precursor") es un concepto retrospectivo que se refiere a los primeros síntomas y signos que preceden inevitablemente a la fase clínica aguda de una enfermedad (31). Por el contrario, el término “estado clínico de alto riesgo de psicosis” describe una afección con características clínicas particulares que conducen a un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad (en nuestro caso psicosis). A diferencia del pródromo este término es prospectivo y puede resolverse, progresar o persistir (32) de ahí el interés clínico de su detección.

Una caricatura basada en el cuento de “Los ciegos y el Elefante” refleja a la perfección el estado actual de la investigación en Esquizofrenia y psicosis relacionadas (32). Estamos descubriendo por separado sus diferentes "partes": sintomatología clínica,

neurobiología/histopatología, neuroimagen, psicofarmacología y ambiente de la esquizofrenia. Es nuestra obligación colaborar, investigar y engranar todas las partes para profundizar y avanzar en el tratamiento de los síndromes clínicos del espectro de la esquizofrenia. Únicamente de esta manera podremos "ver el elefante completo" y mejorar la calidad de vida de las personas que la padecen.

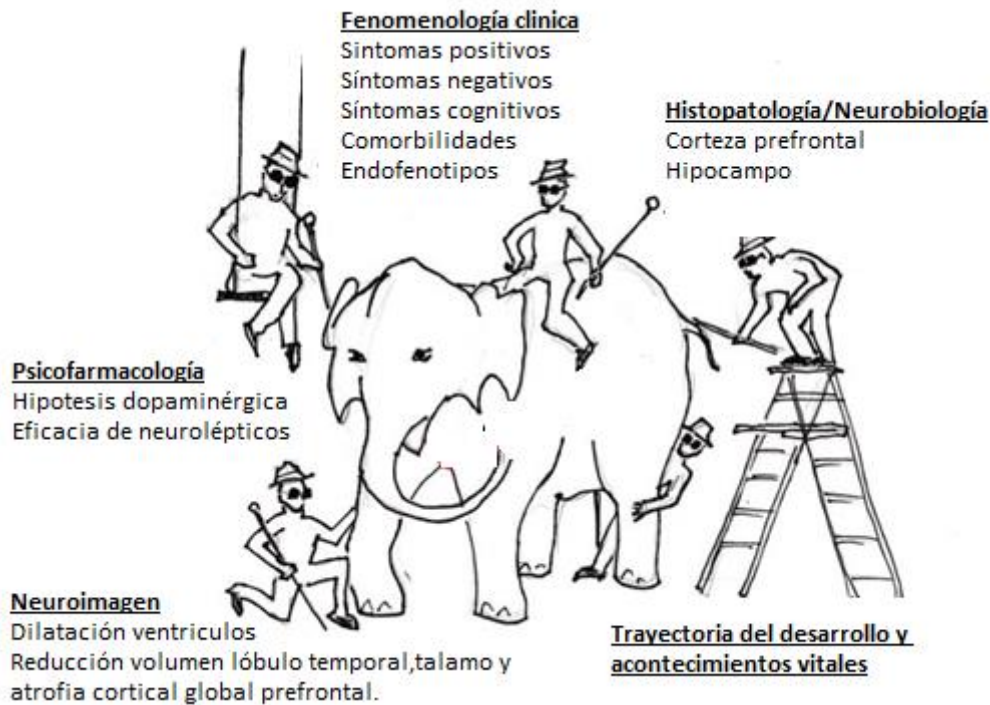


Figura 1. Investigación sobre esquizofrenia. Modificado y extraído de Tseng et al., 2009.

1.1.2.3 La esquizofrenia en datos

Al menos 26 millones de personas viven con esquizofrenia en todo el mundo y cada año 1,5 millones de personas reciben el diagnóstico (33). En la Unión Europea, alrededor de 5 millones de personas padecen esquizofrenia y/o psicosis relacionadas (34).

Históricamente, la prevalencia estimada de la esquizofrenia ha sido del 1% de la población general (35) aunque datos actuales parecen concluir que la prevalencia es

menor de lo que se consideraba. Tomando como referencia la revisión sistemática de Saha y col. la prevalencia de esquizofrenia oscila entre 4-7 /1000 personas (36).

En España se ha estimado una prevalencia de 3 por 1000 habitantes/año en los varones y 2,86 por 1000 habitantes/año para el sexo femenino (37). En cuanto a datos a nivel local, un estudio de prevalencia publicado como Tesis Doctoral sobre psicosis no afectivas (PNA) y esquizofrenia llevada a cabo en la Región de Murcia estimó una prevalencia-vida estimada de 0,59 % y 0,41%, respectivamente (38).

Se ha estimado en términos numéricos que el doble de personas se ven afectadas indirectamente por la esquizofrenia, ya que entre el 50-80% las personas con este diagnóstico dependen de su familia de origen tanto a nivel emocional como económico (incluyendo actividades básicas de la vida diaria como vivienda y alimentación) (33). Ante estos datos, la *World Federation of Mental Health* (Federación Mundial de Salud Mental) ha reconocido el papel imprescindible de los cuidadores que cuidan a las personas con este diagnóstico dadas las limitaciones del sistema sanitario (39).

Además, las personas con esquizofrenia tienen peores resultados de salud y mueren entre 10-20 años antes con respecto a la población general, encontrándose una brecha de mortalidad preocupante y en aumento con respecto a los que no la padecen (40).

La esquizofrenia afecta a adultos jóvenes y se encuentra dentro de las 10 primeras causas de discapacidad por enfermedad según la OMS (33). Los costos económicos asociados son sustanciales y comprenden el 2,5% de los gastos de atención médica en todo el mundo (41). A pesar de ser un trastorno de baja prevalencia, como hemos comentado con anterioridad, la esquizofrenia ocupó el puesto 12 entre 310 enfermedades/lesiones a nivel mundial en cuanto a carga de enfermedad (42).

A pesar de la expansión del conocimiento sobre la esquizofrenia en cuanto a etiología, fisiopatología y curso evolutivo, hasta ahora no hemos podido mejorar realmente el resultado de esta enfermedad altamente incapacitante (15). Salvo en el caso de la esquizofrenia resistente, hemos conseguido un control satisfactorio de la sintomatología positiva gracias a los antipsicóticos, pero ahora nos enfrentamos al reto

de cómo mejorar los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia que afectan al funcionamiento e integración social del individuo.

1.2 Consumo de sustancias y trastorno por uso de sustancias.

1.2.1 Adicción: definición, fases del ciclo de la adicción y neurobiología.

La adicción a las drogas se puede definir como un trastorno crónico recurrente, caracterizado por la compulsión de buscar y consumir la sustancia, la pérdida de control en la ingesta limitada de la misma y la aparición de un estado emocional negativo (por ejemplo, ansiedad, disforia, irritabilidad) cuando se detiene el consumo (43). En términos de diagnóstico, cuando hablamos de adicción nos referimos al trastorno por uso de sustancias, según DSM-V, o trastorno mental y del comportamiento debido a consumo de sustancias, según la CIE-10. La adicción puede conceptualizarse como un ciclo recurrente en el que identificamos tres etapas: 1) intoxicaciones/atracones; 2) abstinencia/afecto negativo y 3) preocupación/anticipación (craving o ansiedad de consumo) (43).

Es interesante partir de la definición de conducta impulsiva y compulsiva para entender las conductas asociadas al trastorno por uso de sustancias, puesto que ambas coexisten en las diferentes etapas de la adicción.

Podemos definir impulsividad como “una predisposición a una reacción rápida no planificada sin tener en cuenta las consecuencias negativas” y compulsividad como “acciones perseverantes, repetitivas e inapropiadas dirigidas a reducir la tensión o el malestar” (44). La impulsividad sería lo que lleva al individuo al inicio del consumo de sustancias y la compulsión a evitar la abstinencia y el afecto negativo.

La adicción empeora con el consumo mantenido e involucra cambios neuroplásticos en los sistemas de recompensa, estrés y función ejecutiva del cerebro. Uno de los objetivos principales de la investigación neurobiológica es la comprensión de lo que ocurre a diferentes niveles (molecular, celular y de neurocircuito) implicados en la mediación de la transición del uso ocasional y controlado de sustancias a la pérdida de control en la ingesta de drogas y a la adicción crónica, ya que sólo algunos usuarios realizan esta transición (43).

A pesar de que las neuronas dopaminérgicas suponen menos del 1% de recuento neuronal total, tienen una implicación muy importante en la función cerebral y en el desarrollo de la adicción. Los receptores dopaminérgicos y su actividad están relacionados con los procesos de memoria y aprendizaje, las conductas de motivación dirigida a la consecución de objetivos y los estados hedónicos de la recompensa (45). Se sabe que el consumo agudo genera una hiperfunción dopaminérgica a nivel mesolímbico (pudiendo provocar hiperactividad, verborrea, síntomas psicóticos) mientras que el consumo cronificado genera una hipoactividad dopaminérgica sobre todo a nivel prefrontal provocando anhedonia, irritabilidad, embotamiento, mal control de impulsos y craving (45).

Aunque las drogas de abuso sean química y molecularmente diferentes, sus acciones en el cerebro convergen en algunos puntos comunes. Simplificando mucho la circuitería y la neurobiología de la adicción, y como hemos anticipado anteriormente, una de las vías principales por el que una droga genera sus efectos y se convierte en adictiva es la liberación de dopamina en el circuito mesolímbico de recompensa (con participación principalmente de los ganglios basales, como el núcleo accumbens y el área tegmental ventral y dorsal). Las drogas estimulan este circuito de una manera mucho más explosiva y placentera que otras acciones que habitualmente nos generan placer (como el sexo o la comida) generando un riesgo adictivo importante, que llevaría al uso continuado en personas vulnerables (con circuitos de recompensa disfuncionales) generando conductas compulsivas enfocadas a encontrar la droga (46). La forma de liberación de dopamina ocurre de forma fásica mediante su unión a receptores neuronales, que son diferentes en función de la sustancia (por ejemplo, el cannabis se une a los receptores CB1, la nicotina a los $\alpha4\beta2$ y $\alpha7$, el alcohol mediante los receptores GABA_A y GABA_B, etc.). Esta liberación fásica de dopamina está relacionada con el efecto gratificante de las drogas y con las respuestas condicionadas mediante la activación de los receptores de dopamina D1 de baja afinidad (a diferencia de los D2 de alta afinidad, que podrían incluso limitar este efecto) (43). Otras estructuras anatómicas importantes implicadas en el proceso de adicción son la amígdala y habénula (en la fase de abstinencia/efecto negativo) y la corteza prefrontal e ínsula (en la fase de preocupación/anticipación) (43,47).

Unificando las diferentes fases del ciclo de la adicción, los cambios neurobiológicos y la psicopatología asociada podemos concluir que (43,48), durante la intoxicación se producen incrementos agudos de dopamina en el circuito de recompensa que induce cambios neuronales relacionados con procesos de neuroplasticidad. En esta fase se desarrolla, además, el aprendizaje condicionado con aparición progresiva de craving ante exposición de señales asociadas. En la fase de abstinencia se produce una desensibilización del sistema de recompensa con reducción del placer (anhedonia) tras el consumo. También se producen cambios en el circuito de la amígdala que provoca emocionalidad negativa e hiperreactividad a estrés. Por último, en la fase de preocupación y anticipación se ha objetivado una regulación a la baja de la dopamina, que se amplía a regiones prefrontales lo que se asocia con una disfunción ejecutiva. También se producen diversos cambios en la neurotransmisión glutamatérgica (receptores NMDA Y AMPA) que se asocian a las dificultades para modular las emociones y las recompensas que presentan estos pacientes.

La adicción se considera uno de los principales problemas de salud pública en todos los países, independientemente de su nivel socioeconómico (49). Según el estudio *Global Burden of Disease* (GBD), que mide la carga mundial asociada a las enfermedades y es llevado a cabo por un grupo internacional de más de 130 países (50), el abuso de sustancias fue responsable de 20 millones de años de vida ajustados por discapacidad a nivel mundial en 2010 (51).

Tal como dice el Instituto Nacional de Abuso de Drogas de Estados Unidos, toda adicción es *“sin lugar a duda una enfermedad cerebral y se ha desechado para siempre que se trate de un fallo voluntario de carácter”* (52). La repercusión de la drogodependencia a nivel social (problemas legales, marginalidad...) ha contribuido a la opinión generalizada de que la drogodependencia es, principalmente, un problema social o un “defecto moral” y no un problema de salud, a pesar de que en la bibliografía actual hay argumentos convincentes de que el trastorno por uso de sustancias es similar a otros trastornos recurrente crónicos, como la hipertensión o la diabetes (53).

Esto ha supuesto un cambio de paradigma científico y sitúa a los trastornos adictivos al mismo nivel que otros trastornos mentales: las adicciones no se eligen, al igual que no se elige tener psicosis o trastorno bipolar. El antiguo paradigma se basaba en que si uno estimula mucho el sistema de recompensa cerebral desarrolla una adicción a sustancias/comportamientos. El modelo alternativo no pone todo el peso en la estimulación continua del sistema de recompensa, si no en la vulnerabilidad individual a los diferentes trastornos mentales. A modo de ejemplo: elegiríamos fumar, pero no desarrollar una adicción al tabaco. Otro factor interesante relacionado con el potencial adictivo (independientemente de la vulnerabilidad personal que hemos comentado con anterioridad) es la velocidad con la que esta sustancia llega al cerebro, siendo la vía inhalada la que mayor efecto tiene en los sistemas de recompensa (46).

Además, es importante tener en cuenta la visión de la adicción como un trastorno crónico recurrente más y no como un cuadro agudo, ya que muchos enfoques de tratamiento se han basado en programas de desintoxicación/rehabilitación limitados en el tiempo, cuando la evidencia científica considera que la medida más predictiva del éxito de un tratamiento es su duración (54).

En la línea de opinión de Eric D. Morse, las recaídas en patología adictiva históricamente han sido/son vistas como un fracaso (en el que incluso se culpabiliza al paciente) y en algunos casos, se expulsa de los dispositivos de tratamiento (54). Si comparamos las tasas de recaídas, encontramos un 40-60% en adicciones, muy similares para la diabetes (30-50%); sin embargo, considerar una descompensación diabética o asmática como un fracaso con criterio de expulsión del tratamiento es algo impensable (55). Afortunadamente, cada vez es más frecuente que la patología adictiva se trate desde los dispositivos de Salud Mental, donde se trabajan las adicciones desde modelos que contemplan las recaídas como parte del proceso de recuperación (56).

1.2.2 El consumo de sustancias desde la perspectiva de Salud Pública y Epidemiología. Estrategia Nacional sobre Drogas.

A nivel nacional contamos con el Plan Nacional sobre Drogas (desde el año 1985) para la elaboración de planes y estrategias de actuación en políticas de adicción. Ahora mismo se encuentra vigente la Estrategia Nacional sobre Adicciones 2017-2024 (ENA 2017-2024) con dos metas principales: *a) alcanzar una sociedad más saludable e informada mediante la reducción de la demanda y la prevalencia de las adicciones y b) tener una sociedad más segura reduciendo la oferta y aumentando el control de actividades que lleven a la adicción* (57).

A nivel epidemiológico se llevan a cabo encuestas periódicas que monitorizan el consumo de drogas en nuestro país como la encuesta EDADES (Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España), la encuesta ESTUDES (Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias), la Encuesta sobre consumo de sustancias psicoactivas en el ámbito laboral en España o la ESDIP (Encuesta sobre Salud y consumo de Drogas a los internados en Instituciones Penitenciarias), sin olvidarnos de la información recogida por el Sistema Estadístico de Análisis y Evaluación sobre Crimen Organizado y Drogas (SENDA) que recoge información de las labores llevadas a cabo por las Fuerzas de Seguridad del Estado (57).

Respecto al panorama del consumo de sustancias en España, siguiendo lo publicado por el ENA entre los 15-64 años en el año 2022 (57,58), las drogas legales siguen siendo las más consumidas; por orden: alcohol (76,4% en los últimos 12 meses vs 9% a diario), tabaco (39% vs 33,1% a diario) e hipnosedantes con/sin receta (13,1% vs 6% a diario). El cannabis (10,6% en los últimos 12 meses; 2,8% a diario) y la cocaína (2,4% en los últimos 12 meses) son las drogas ilegales más consumidas, con prevalencias mayores de consumo con respecto a otros países europeos. Además, el cannabis ha superado a la cocaína en las demandas de admisión a tratamiento desde 2012 y es la sustancia que más denuncias por consumo y tenencia de drogas presenta (52,8%). Por otro lado, aunque el consumo de heroína va en descenso, es la sustancia que mayor impacto sociosanitario presenta. Un dato remarcable por sus nefastas consecuencias es el aumento de muertes relacionadas con las drogas desde 2009, especialmente por

muerte violenta: 767 personas murieron de sobredosis en España en el año 2015 (739 por este motivo en 2009).

Como referencia a nivel europeo contamos con la Estrategia de la Unión Europea en materia de lucha contra la droga 2021-2025 y el Plan de Acción de la Unión Europea en materia de lucha contra la droga (2021-2025) (59). Además, España forma parte del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) que monitoriza tanto las sustancias legales como ilegales desde una perspectiva europea (60).

1.2.3 Trastornos adictivos en las diferentes clasificaciones diagnósticas

A nivel clínico encontramos dos clasificaciones nosográficas vigentes para el diagnóstico de las adicciones:

- 1) Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales o DSM.

El DSM-5 es el manual vigente actualizado y publicado en 2013 (11). Este manual realizó cambios considerables tras su última revisión en materia de trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos (61):

- El más sustancial de todos fue la unificación de lo que anteriormente se conceptualizaba como dos trastornos separados y jerárquicos (abuso de sustancias y dependencia de sustancias) en una única entidad, definiendo así el Trastorno por Uso de Sustancias (TUS), con rangos de gravedad de leve, moderado o grave en función del número de criterios establecidos que se cumplen (2-3, 4-5 y 6 o más, respectivamente).
- El diagnóstico de Trastorno por uso de sustancias (TUS) se realiza cuando el paciente cumple 2 o más criterios (de un total de 11) a lo largo de 12 meses. Además, respecto al DSM IV (versión anterior) se elimina el criterio diagnóstico de problemas legales derivados del consumo y se añade el “craving” como criterio diagnóstico. Dentro de los criterios diagnósticos encontramos: consumo en cantidades superiores o durante más tiempo del previsto, deseo persistente

o esfuerzos fracasados por abandonar la sustancia, tiempo excesivo invertido en conseguir la sustancia, ansias o deseo de consumo (craving), consumo recurrente que lleva al incumplimiento de deberes fundamentales, problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, abandono de actividades sociales, profesionales o de ocio, riesgo físico derivado del consumo, persistencia del consumo a pesar del conocimiento de tener un problema físico o psicológico causado por la sustancia, tolerancia o abstinencia a sustancia.

- Otro cambio importante es la ubicación de la adicción al juego. El trastorno por juego, antes incluido en el capítulo del trastorno de control de impulsos ahora queda recogido en el capítulo de “trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos” en el apartado trastornos no relacionados con sustancias. El capítulo se divide en dos secciones, los trastornos por uso de sustancias propiamente dichos y los trastornos inducidos por sustancias (tales como la intoxicación, la abstinencia y otros trastornos inducidos). A diferencia del DSM-IV se añade el síndrome de abstinencia a cannabis y a cafeína.

2) Clasificación Internacional de Enfermedades o CIE.

La clasificación CIE-10 es el otro de los sistemas de clasificación con el que contamos hasta la puesta en vigor de la CIE-11 en enero de 2022 en su versión oficial, para su uso en los 194 países miembros de la Organización Mundial de la Salud tras una etapa de transición (en la que nos encontramos actualmente). La CIE-10 incluye la posibilidad de codificación del consumo perjudicial, el síndrome de dependencia, así como otros trastornos relacionados con el consumo (trastorno psicótico, síndrome amnésico, trastorno psicótico residual y de comienzo tardío u otros trastornos mentales y del comportamiento sin especificación) debiendo identificar primero la sustancia y luego asociar el cuadro clínico más apropiado (8). La CIE-10 contempla nueve categorías de sustancias adictivas, a saber: alcohol, cannabinoides, opioides, sedantes o hipnóticos, cocaína, otros estimulantes incluido la cafeína, alucinógenos, tabaco y disolventes volátiles.

La elaboración de la CIE-11 se ha basado en el concepto de Salud Pública como marco de referencia, creando una herramienta de codificación diagnóstica que prime el bienestar de las personas y la promoción de su salud (62). El desarrollo de la CIE-11 ha sido el proceso de revisión más global, multidisciplinario y participativo jamás implementado para una clasificación de los trastornos mentales (63). Por ello, la CIE -11 pretende que pueda ser utilizada por diferentes profesionales y que sea útil para codificar todo el espectro de problemas derivados del trastorno por uso de sustancias, los diferentes patrones de consumo, las diferentes fases relacionadas con el consumo y la gravedad del cuadro, de tal forma que esto se traduzca en un tratamiento adecuado y una mejora en el impacto global en la salud de las personas. Respecto a la CIE-10, los cambios más remarcables son (62):

- Revisión actualizada e incorporación de nuevas sustancias (de nueve en la CIE-10 a 14 en la CIE-11): se especifica explícitamente los ansiolíticos dentro del grupo de sedantes o hipnóticos; la cafeína ya no forma parte de los estimulantes (debido al consumo creciente de otras formas de uso como las bebidas energéticas que hacen que tenga un peso individual propio) así como el MDMA (3,4-metilendioxi-metanfetamina) y drogas disociativas también forman sus propias categorías. El tabaco es reemplazado por la nicotina, reflejando el creciente uso de formas alternativas como los vaporizadores y el consumo de cannabinoides también se amplía, distinguiendo entre cannabis y cannabinoides sintéticos.
- El consumo perjudicial es reemplazado por “patrón de consumo perjudicial” pudiendo especificar si es continuo o episódico.
- Se introduce una nueva categoría “episodio único de uso nocivo”, de cara a poder detectar fases preclínicas que puedan beneficiarse de intervenciones psicológicas breves y prevenir la intensificación del uso y el daño.
- El daño a la salud de los demás se ha incluido en la definición de uso nocivo (que puede ser intencional o derivado de la dificultad del usuario para

desempeñar determinadas funciones como las familiares, sociales, laborales...). En la antigua clasificación solo se contemplaba el daño a la propia salud.

- Incorporación de los trastornos por comportamientos adictivos dentro de los trastornos por consumo de sustancias. Este cambio es debido a la frecuente comorbilidad de ambos, su explicación bajo las mismas bases neurobiológicas, genéticas, de déficits cognitivos y circuitos de recompensa y sus similitudes en el tratamiento y la respuesta al mismo. Dentro los comportamientos adictivos se distinguen entre “juego patológico” y “trastorno por videojuego” pudiendo especificar si es “online” u “offline” dependiendo de la necesidad de conexión a internet.
- Se incluye la categoría de uso de sustancias peligrosas, que se ubican en el capítulo “factores que influyen en el estado de salud o el contacto con los servicios de salud” y que no son clasificados como trastornos mentales, pero se considera que el patrón de uso aumenta el riesgo de consecuencias nocivas para la salud física/mental para el usuario y/o terceros en un grado que justifica la atención de los profesionales de la salud sin que se produzca ningún daño manifiesto.

1.3 El punto de unión: la comorbilidad.

1.3.1 Definición, importancia e implicaciones.

En términos generales se puede definir comorbilidad como la coexistencia de una enfermedad adicional con respecto a un diagnóstico inicial o la condición índice que se esté examinando (64). La comorbilidad en Psiquiatría es una norma más que una excepción. Los pacientes con un trastorno mental suelen tener otro o más trastornos mentales a lo que se añaden otros problemas médicos y del ámbito psicosocial (65). Por ejemplo, se ha objetivado tasas de comorbilidad del 46% en pacientes que ingresan por primera vez debido a una psicosis, e, incluso, un 30% había presentado antecedentes de ingresos previos por otros motivos en los dos años anteriores.

Además, como era esperable, la presencia de comorbilidad se asocia a un mayor riesgo de reingreso y únicamente el 30% de los ingresados no presentaban ninguna comorbilidad psiquiátrica detectada (30).

En lo que respecta al TUS, el riesgo de aparición en personas con otro trastorno mental es muy alto (61). Este aumento de riesgo parece ser una característica general de la mayoría de los trastornos mentales; sin embargo, la prevalencia es particularmente alta en la esquizofrenia y el trastorno bipolar (65,66) como veremos en el apartado de prevalencia. Además, existe una asociación importante y directamente proporcional en cuanto a gravedad entre el diagnóstico de cualquier trastorno mental y las tasas de transición desde el consumo de sustancias a un trastorno adictivo (67).

En el campo de la Psiquiatría se ha empleado una terminología muy amplia para referirse a la concurrencia de un trastorno por uso de sustancias y otro trastorno mental: “enfermos mentales químicamente adictos” (*Mentally ill and Chemically Addicted* o MICA), “trastornos concurrentes”, “trastornos coexistentes”, “trastornos comórbidos” e “individuos con sintomatología psiquiátrica y de abuso de sustancias concurrente” (68).

Dada la relevancia clínica de esta asociación, la Asociación Mundial de Psiquiatría intenta aportar claridad al concepto y defiende el término “patología dual” para designar la presencia de, al menos, un trastorno adictivo con otro trastorno mental simultáneamente o secuencialmente (69). Por la utilización de este mismo concepto apuesta también la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este término fue usado por primera vez en los años noventa (70).

Como ya hemos reflejado en párrafos anteriores, sabemos que los pacientes con esquizofrenia y psicosis relacionadas tienen más probabilidades de desarrollar un trastorno por uso de sustancias, pero actualmente seguimos encontrando dificultad para entender cómo se relacionan ambas patologías. Como veremos en el apartado siguiente, este diagnóstico dual se puede explicar a través de múltiples mecanismos generales dada la ausencia de un modelo etiológico universalmente válido (71): 1) el trastorno por uso de sustancias puede desarrollarse como resultado de la esquizofrenia; 2) podría ser una de las causas de la esquizofrenia; y 3) ambas

patologías podrían compartir mismos factores de riesgo subyacentes, tanto genéticos como ambientales.

1.3.2 Base etiopatológica del uso de sustancias en psicosis.

¿Por qué los pacientes con esquizofrenia consumen sustancias cuando su consumo está asociado con un empeoramiento general del curso de la enfermedad?

La base etiológica subyacente del uso de sustancias en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o psicosis relacionadas no se conoce con exactitud y en la actualidad no existe un modelo etiológico universalmente válido que explique esta compleja relación (72). Lo que sí podemos sugerir al respecto es que se conoce la existencia de una relación bidireccional entre los trastornos por uso de sustancias y la esquizofrenia. Un estudio acerca de la relación entre ambos mostró como en un 65% el TUS fue detectado previamente a la esquizofrenia, mientras que en un 35% el TUS fue diagnosticado con posterioridad a la misma (73).

Como revisan Khokhar et al. y Green et al. entre las teorías más prevalentes en las últimas dos décadas encontramos (72,74):

-Modelo diátesis-estrés (también denominado modelo de “dos golpes”), donde se postula una interacción entre la vulnerabilidad neurobiológica del individuo y un factor de estrés ambiental (en este caso el consumo de sustancias) (75). Esta hipótesis se ve respaldada por estudios en los que se objetiva un inicio más temprano de la esquizofrenia entre aquellos que abusan de sustancias (76,77) y un mayor riesgo de desarrollar psicosis entre los adolescentes que consumen cannabis y poseen un polimorfismo genético determinado de catecol-O-metiltransferasa (78) entre otros.

-La hipótesis del factor de riesgo acumulativo, donde se sugiere que las personas con esquizofrenia presentan mayor riesgo de TUS debido a efectos acumulativos de varios factores de riesgo como el mal funcionamiento cognitivo y social, una mayor victimización y exposición a entornos de mayor pobreza (79). A pesar de que esta hipótesis tiene una fuerte validez aparente, todavía no ha sido demostrado que la

acumulación de estos factores de riesgo sea la base de tasas más altas de abuso de sustancias en esquizofrenia (72).

-La hipótesis de la automedicación, que intenta explicar el uso de sustancias como forma de disminuir la sintomatología y/o efectos secundarios del tratamiento farmacológico (80). Las raíces del concepto de automedicación en psiquiatría se remontan a la década de 1980 y se atribuye al Dr. Khantzian, quien observó que los pacientes con un trastorno mental no elegían el consumo de una sustancia específica de forma aleatoria (81). Por lo tanto, esta hipótesis podría describirse mediante los siguientes principios: 1) Los trastornos mentales diagnosticados (o no) preceden al consumo de sustancias; 2) Las personas con trastornos mentales se sienten atraídas por las sustancias psicoactivas más que la población sana; 3) El alivio sintomático debido al consumo conduce a un uso excesivo de la sustancia y se produce una sobrerrepresentación de los trastornos mentales en los estudios sobre trastornos adictivos; y 4) El tipo de sustancia más atractiva para el paciente está determinada por los síntomas que padece.

A pesar del atractivo de esta teoría, el nivel de evidencia científica en el que se sustenta evidencia es limitado en el caso de la psicosis comórbida con TUS (82). Si tomamos como ejemplo las elevadas tasas de tabaquismo en esquizofrenia, sabemos que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia valoran mucho más las propiedades estimulantes de los cigarrillos y citan razones diferentes para fumar que los fumadores sanos (83). Pero, por otro lado, no hay datos que sugieran que los fumadores tengan menos síntomas que los pacientes no fumadores y, además, los cambios en los hábitos de fumar a lo largo de los años no se han podido relacionar con ningún efecto sistemático sobre la mejora de los síntomas o la disminución de los efectos secundarios en psicosis (84,85). En contra de lo publicado en algunos estudios (y creencia extendida entre psiquiatras), en relación a la mejora del rendimiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia y fumadores, un metaanálisis reciente objetivó un empeoramiento en atención, memoria de trabajo, aprendizaje, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento respecto a los no fumadores (86).

-La hipótesis de la “adicción primaria” o “síndrome de déficit de recompensa” (87,88) que sugiere que tanto la esquizofrenia como el TUS comparten una fisiopatología común en determinados circuitos neuronales y el uso de sustancias estaría relacionado con una disfunción del circuito de recompensa cerebral.

Estas hipótesis no tienen por qué ser excluyentes y Khokhar et al. (74) apuestan por una hipótesis unificadora que pueda contener y ampliar las teorías descritas anteriormente, basándose en diferentes estudios recientes sobre epidemiología, genética y neurobiología de las investigaciones básicas y clínicas. Estos autores apuestan por una vulnerabilidad compartida para el uso de sustancias en pacientes con esquizofrenia y/o el riesgo de desarrollarla.

“Tanto el riesgo genético en relación con genes que codifican la señalización catecolaminérgica o una agresión ambiental temprana puede conducir a un circuito de recompensa cerebral mesocorticolímbico disfuncional. Un circuito tan disfuncional puede llevar a los adolescentes prepsicóticos a consumir sustancias en mayor cantidad que a otros adolescentes; así mismo, el consumo de sustancias en sí puede desencadenar la aparición de la esquizofrenia y conducir a un consumo continuado de sustancias. Además, si el consumo de sustancias no comienza antes del inicio de la psicosis, el circuito desregulado de estos individuos los lleva a seguir teniendo una alta tasa de inicio del consumo de sustancias, y a continuar con dicho consumo una vez que comienzan, a pesar de los efectos adversos debidos al consumo” (74).

Resumido brevemente podríamos decir que las sustancias pueden provocar, precipitar y modificar los trastornos psicóticos.

1.3.3 Razones de consumo en primera persona

No podemos separar la investigación del TUS comórbido de la clínica ni de la opinión de los pacientes al respecto. Es interesante resaltar diferentes estudios que recogen las razones del consumo de sustancias entre las personas que padecen una esquizofrenia dual. Los autores Asher y Gask realizaron un estudio cualitativo y encontraron cinco razones “clave” que motivaban o perpetuaban el consumo (89): 1)

sentido de identidad, al participar en una actividad y poseer dominio sobre un tema; 2) sentido de pertenencia a un grupo, de hecho, la mayoría de los entrevistados informaron que sentían que tenían que seguir consumiendo drogas para mantener sus grupos de amigos y encontraban en las drogas una facilidad para socializar; 3) sentimientos de desesperanza en cuanto a relaciones sociales, familiares, de empleo y vivienda; 4) creencias sobre los síntomas y el cómo las drogas influyen en ellos, por ejemplo, los pacientes que no tienen conciencia de enfermedad y creen que las drogas no solo no empeoran el curso evolutivo de su enfermedad sino que además, les ayuda a combatir las experiencias persecutorias o religiosas que perciben como reales; 5) consideraban el consumo de sustancias como un tratamiento farmacológico más. Entre las razones principales de abstinencia encontraron el desagrado de los efectos y la ilegalidad de las drogas, el beneficio económico que supondría la abstinencia, el apoyo familiar y la esperanza de mejorar sus relaciones personales y su situación laboral/vivienda (89).

1.3.4 Importancia

Los pacientes con diagnóstico de psicosis que presentan patología dual se enfrentan a un peor curso evolutivo de la enfermedad. Un estudio de seguimiento a quince años que midió el impacto de los trastornos por uso de sustancias en la esquizofrenia sugiere que el curso es considerablemente más grave en la esquizofrenia dual y que, además, los trastornos por uso de sustancias tienen un impacto importante en las tasas de hospitalización de los pacientes (presentan 2-3 veces más hospitalizaciones persona/año) y en su esperanza de vida (se pudo atribuir al consumo de sustancias causa de muerte indirecta en un tercio los pacientes con esquizofrenia dual que fallecieron durante el seguimiento (90). Además, se ha encontrado una mayor morbilidad somática (91) y un exceso de mortalidad en pacientes con esquizofrenia dual respecto a pacientes con esquizofrenia aislada o con respecto a la población general (92). Se ha objetivado una peor adherencia al tratamiento en pacientes con psicosis que consumen sustancias independientemente de los años de evolución de la psicosis y una peor respuesta al mismo (72,93,94). Una revisión sistemática acerca de los motivos por los que los pacientes psicóticos abandonan la medicación (que incluía

conciencia de enfermedad, consumo de sustancias, efectos secundarios, alianza terapéutica, estigma, deterioro cognitivo o social, apoyo sociofamiliar, acceso a cuidados y/o depresión) situó como segunda causa de la mala adherencia al tratamiento el abuso de sustancias (un 36,1%), únicamente por detrás de la falta de conciencia de enfermedad (95).

Los antecedentes de consumo de alcohol, tabaco y otras drogas en pacientes con esquizofrenia están asociados a un mayor riesgo de intento de suicidio (96) e impulsividad (97) y tienen más posibilidades de verbalizar ideas suicidas durante los reingresos hospitalarios (98), así como de una mayor mortalidad a causa del suicidio (99). Un estudio realizado en una muestra española comparó el riesgo de suicidio en pacientes con patología dual versus otros grupos de pacientes psiquiátricos, objetivándose un mayor riesgo de suicidio en patología dual frente a otros grupos de comparación (TUS aislado y otros trastornos mentales) (100). La mortalidad por suicidio en los pacientes con psicosis es mayor que en aquellos pacientes con depresión en los tres primeros años de la enfermedad, con un mayor riesgo entre aquellos que se encontraban sin tratamiento y consumían sustancias (101,102). Un estudio publicado sugiere que dejar de fumar puede tener beneficios más allá de la mejora de la salud física y que podría reducir el riesgo de suicidio en personas con psicosis (103), por lo que es importante no olvidarnos del tratamiento de las adicciones “socialmente aceptadas”. Además, con respecto a la idea de automedicación con nicotina para mejorar la funcionalidad cognitiva, recientemente se ha publicado un metaanálisis que revoca la hipótesis de automedicación al respecto (86).

Con respecto a las conductas violentas, varios metaanálisis demuestran que existe hasta cuatro veces más riesgo de violencia en pacientes con diagnóstico de psicosis que presentan un abuso de sustancias comórbido respecto a los que no (104,105) y que la violencia estuvo fuertemente asociada al historial de abuso de sustancias (106). Por otro lado, el consumo de sustancias en pacientes con enfermedades mentales graves actúa como factor de riesgo para la victimización (107). Asimismo, los pacientes victimizados tienen más riesgo de participar en comportamientos violentos que otros miembros de su misma comunidad, además de otras consecuencias adversas para el

curso de su enfermedad y calidad de vida (108,109). También existen pruebas suficientes que sugieren que el TUS comórbido contribuye de una forma considerable a los costes económicos y la carga emocional de la esquizofrenia para los pacientes, sus familias y las redes de salud mental (72). Es importante tener en cuenta que una vez están en tratamiento, existe una peor adaptación a los programas habituales de consumo de sustancias debiéndose desarrollar enfoques terapéuticos más específicos para la esquizofrenia dual (110).

Por último, y no menos importante, el 60% de las muertes prematuras en personas con esquizofrenia se deben a afecciones médicas como las enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas causadas por un riesgo modificable de factores como el tabaquismo, el consumo de alcohol y el uso de drogas intravenosas (111).

1.3.5 Estudios de prevalencia más relevantes.

Un amplio cuerpo de investigación reporta que la prevalencia del trastorno por uso de sustancias entre las personas con diagnóstico de psicosis es alta y probablemente vaya en aumento (92,112–115). En 2018 se publicaron los resultados del metaanálisis más reciente hasta la fecha, donde indicaban que la prevalencia de cualquier trastorno por uso de sustancias en personas diagnosticadas de esquizofrenia u otras psicosis relacionadas es el 41,7% a lo largo de la vida (116). Este metaanálisis obtuvo datos mediante estudios realizados entornos comunitarios y clínicos desde 1990 hasta 2017 que habían empleado entrevistas estructuradas para evaluar TUS. Por ser el más reciente, reflejar una adecuada metodología e incluir datos de las últimas tres décadas se ha tomado como referencia en esta tesis doctoral.

Además, es bien conocido, por un lado, que la prevalencia del uso de sustancias en psicosis severa se ha subestimado y por otro lado, que la subnotificación del consumo problemático de sustancias es común entre las personas con esquizofrenia (117). De hecho, la brecha con respecto a la minimización del consumo en autoinformes es

mayor en personas con esquizofrenia (12.7% reportado vs 34% en detección urinaria) con respecto a la población genera (15.3% reportado vs 26.5% en detección urinaria) (110).

Especificando por sustancias, encontramos que la odd ratio (OR) para el consumo de tabaco, alcohol, cannabis y otras drogas son altas y estadísticamente significativas (OR: 4,61; 3,96; 3,47 y 4,62 respectivamente) (115) y hablando en términos de porcentajes encontramos una prevalencia a lo largo de la vida en psicosis del 24,3% para el alcohol, 26,2% para el cannabis, 7,3% para estimulantes, 5,1% para heroína y otros opiáceos y un 70-90% para el tabaco (116).

El aumento de prevalencia del trastorno por uso de sustancias es replicado en prácticamente todos los estudios de prevalencia publicados, independientemente de la población a estudio (población general, poblaciones penitenciarias, entornos clínicos) y la metodología empleada. La mayoría, como veremos a continuación, están centrados en población general y objetivan un aumento del consumo de sustancias para cualquier trastorno mental. Si se revisa la evidencia científica, hay pocos estudios centrados exclusivamente en trastornos psicóticos y los estudios de prevalencia en población española son escasos, destacando entre ellos el Estudio Madrid (118) y el COPSIAD (estudio sobre Comorbilidad Psiquiátrica en Adicciones) (119), que analizaremos en último lugar.

El primer gran estudio de prevalencia y el cual suscitó un interés creciente por la epidemiología en Salud Mental fue el ECA o *Epidemiologic Catchment Area* (114) llevado a cabo en Estados Unidos entre los años 1980-1984 en población general (20291 participantes). Los primeros resultados de esta encuesta epidemiológica vieron la luz en los años 90 objetivando que el 47% de las personas con diagnóstico de esquizofrenia (que supuso el 1,5% de la muestra) habían presentado un TUS a lo largo de su vida. Un 33% había presentado trastorno por uso de alcohol y un 27,5% trastorno por uso de sustancias ilícitas.

Otros estudios de prevalencia llevados a cabo en Estados Unidos son el *National Comorbidity Survey* (Encuesta Nacional de Comorbilidad o NCS por sus siglas en inglés) (120) en los años 90, que fue el primer estudio de prevalencia real en EEUU cuyos

resultados pudieron generalizarse (al utilizar una muestra representativa de la población) y el *National Comorbidity Survey- Replication (NCS-R)* en los años 2001-2003 (121). En este último se encontró una prevalencia de TUS y psicosis no afectivas del 26.8% a lo largo de la vida y del 15.6% en el último año.

Según datos del CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) sobre la efectividad de los antipsicóticos realizado sobre una muestra exclusivamente de sujetos con psicosis en EEUU (n= 1460) un 60% de los sujetos del estudio presentaba TUS comórbido y un 37% consumo activo (122).

Centrándonos en población española, disponemos de pocos estudios de prevalencia sobre patología dual en psicosis. Los más recientes y sin ser específicos de psicosis y TUS comórbido son los denominados Estudio Madrid (118) y el estudio COPSIAD en Galicia (119).

El primero de ellos es la versión mejorada de un estudio retrospectivo llevado a cabo por la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD) que analizó mediante los registros de historias clínicas la prevalencia de patología dual en la Comunidad de Madrid, encontrando una prevalencia del 34% (123). El Estudio Madrid propiamente dicho, tuvo un diseño prospectivo y utilizó diferentes escalas y entrevistas estructuradas para establecer los diagnósticos duales asociados al consumo, así como su prevalencia. Realizaron también una comparativa de las características sociodemográficas entre TUS duales, TUS no duales y TM (trastorno mental) no dual. La prevalencia de patología dual en la Red de Salud Mental y Drogodependencias en la Comunidad de Madrid fue de un 61,8% (en una muestra de n=837 sujetos). El trastorno bipolar y los trastornos de ansiedad fueron los trastornos mentales más asociados a patología dual. Un 11% de los pacientes con patología dual tenían psicosis (es importante comentar que el subgrupo de psicosis era pequeño con respecto al resto) y del grupo total de psicosis, el 77% tenían un diagnóstico de TUS comórbido (59 pacientes vs 18). En cuanto a las características llamativas dentro del grupo de patología dual destacó una situación laboral precaria y mayor riesgo de suicidio.

Respecto al segundo, llevado a cabo con muestra gallega (n=2300 pertenecientes a la red de drogodependencias) se trata de un estudio transversal y descriptivo donde los investigadores encontraron una prevalencia de patología dual del 56,3% (42,5% para trastornos del eje I, que incluye la esquizofrenia y psicosis relacionadas) (119). El grupo de esquizofrenia y trastornos psicóticos tuvo una prevalencia del 7,3% del total y se relacionaba mayoritariamente con el consumo de cocaína. Las sustancias más frecuentemente reportadas fueron alcohol (42,5%), opiáceos (35%), cocaína (13%) y cannabis (2,9%).

1.3.6 Variables sociodemográficas asociadas al consumo de sustancias en psicosis

El análisis de las variables sociodemográficas asociadas al consumo de sustancias o al TUS propiamente dicho en psicosis es de suma importancia, ya que nos permite establecer perfiles de pacientes sobre los que debemos estar alerta en cuanto a prevención y tratamiento. Además, es importante mantenerse actualizado para no caer en estereotipos que puedan quedarse anticuados y no debemos olvidar que las adicciones son un fenómeno tanto cultural como biológico y que las sociedades cambian de una manera constante influenciadas por diferentes elementos socioculturales.

En relación al sexo, los resultados de un metaanálisis mostraron que el consumo de sustancias sigue siendo mayor en hombres (48%) que en mujeres (22%) (116). Las OR fueron más altas en hombres para cualquier TUS y se mantuvo sin variaciones para todas las variables moderadoras: ámbito de estudio (epidemiológico/estudios de casos/cohortes/ ámbito clínico), abuso/dependencia de TUS, hospitalización o servicio ambulatorio y para el primer episodio psicótico (PEP) vs la esquizofrenia establecida. Es importante no perder de vista la importancia del abordaje integral independientemente del sexo, y no confundir las frecuencias absolutas con la gravedad del cuadro clínico. Por ejemplo, la tasa de transición hacia esquizofrenia en psicosis inducidas no se ha visto afectada por el sexo y la evolución no es mejor en las mujeres puesto que: comienzan a administrarse regularmente drogas de abuso lícitas

e ilícitas a dosis más bajas que los hombres, el uso aumenta más rápidamente a la adicción, son más sensibles a los efectos gratificantes de las drogas que los hombres y las mujeres corren un mayor riesgo de recaída después de la abstinencia, con una sintomatología más desagradable durante la misma (124,125).

En relación a la edad de los pacientes que presentan psicosis dual es menor con respecto a las psicosis aisladas (OR=1,51; IC95%: 1,46 a 1,56; $p < 0.01$) con una diferencia de medias de 2,1 años menos para las psicosis duales (IC95%: 1,54 a 2,58) (116).

A nivel nacional, el estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual, encontró que en la muestra de psicosis con consumo había un predominio de solteros ($p=0,001$), una mayor convivencia con la familia de origen ($p=0,001$) y una mayor presencia de incapacidad permanente laboral ($p=0,001$). El subgrupo de adicción a cannabis también presentaba consumo de otras sustancias de forma concomitante como al alcohol (54,5%), cocaína (63,3%), opiáceos (40,9%) y sedantes (13,6%), siendo más frecuente el policonsumo que el consumo aislado (118).

Un estudio publicado con muestra multiétnica objetivó que los factores protectores asociados a población general o enfermedades mentales leves (como ser asiático/hispano en relación a estadounidenses, mujeres en relación a hombres, individuos menores de 30 años en comparación los de 30-50años) no se extienden a los trastornos mentales graves (115). Por lo tanto, la asociación entre TUS y psicosis va más allá del sexo, etnia y rango de edad, requiriendo un estudio y abordaje específico de la naturaleza de esta comorbilidad. Parece además, que los pacientes con psicosis dual tienen una tasa más alta de antecedentes familiares de TUS (126).

1.3.7 Trastorno por uso de sustancias en esquizofrenia. Descripción por sustancias.

Uno de cada tres pacientes con psicosis inducidas por sustancias desarrollará un trastorno bipolar, esquizofrenia o psicosis relacionada en un plazo de cinco años, siendo más corto (3 años) en el caso de la psicosis y siendo las sustancias más implicadas el cannabis (47,4%), seguido de poli abuso (35%) y sustancias psicodélicas

(27,8%) (127). Datos similares reporta un reciente metaanálisis, encontrando que un 25% de psicosis inducidas hacen una transición hacia esquizofrenia siendo el predictor más fuerte el tipo de sustancia consumida (cannabis un 34%, tasas intermedias para estimulantes como alucinógenos y anfetaminas y una tasa por debajo del 10% para sedantes y alcohol) (125). Recientemente se ha propuesto un nuevo síndrome en relación al consumo de sustancias, la psicosis exógena relacionada con sustancias, con una fenomenología diferente a la esquizofrenia, marcada por un importante componente de agresividad y síntomas psicóticos floridos (128).

1.3.7.1 Esquizofrenia y alcohol.

Las personas con diagnóstico de esquizofrenia y psicosis relacionadas tienen tres veces más riesgo de consumo excesivo de alcohol que la población general (114,115). Dentro de los pacientes con psicosis dual que padecen trastorno por consumo de alcohol (TUA), se ha encontrado una sobrerrepresentación del subtipo paranoide dentro de la esquizofrenia, una mayor frecuencia de rasgos antisociales de personalidad y tendencia a la “búsqueda de novedad”, así como una mayor sintomatología positiva, ansiosa y depresiva (110). Dentro del perfil de riesgo encontramos el ser varón joven y tener antecedentes familiares de alcoholismo (129). Como hemos observado en los principales estudios de prevalencia, el TUA comórbido es común en personas con psicosis y las diferencias en prevalencia entre diferentes países pueden corresponder a la tradición cultural del consumo de alcohol (110). Además, el alcohol es un predictor de suicidio en pacientes con esquizofrenia (129). El análisis por subgrupos del meta análisis de prevalencia tomado como referencia en esta tesis doctoral, objetivaron que no hay diferencia en cuanto a prevalencia a lo largo de la vida/en el último año, ni entre pacientes hospitalizados con respecto a ambulatorios o entre los primeros episodios psicóticos versus aquellos con esquizofrenia crónica (116). Es importante tener en cuenta los diferentes diagnósticos diferenciales a pesar de la frecuente comorbilidad psicosis-TUA. En el contexto de la psiquiatría de urgencias, el cribado del uso de sustancias y su relación temporal con los síntomas es muy importante para realizar un diagnóstico diferencial entre la Alucinosis Alcohólica o el Trastorno Inducido

por alcohol frente a un trastorno psicótico primario. El alcohol fue la sustancia primaria más frecuente en el 18.9% de las psicosis inducidas por sustancias (130)

1.3.7.2 Esquizofrenia y cannabis.

El cannabis es la sustancia ilegal más consumida en población general (131). Encontramos dos componentes implicados en sus efectos psicoactivos: el THC (Δ -9-tetrahydrocannabinol) con propiedades psicotomiméticas y CBD (cannabidiol) con propiedades ansiolíticas (132). A nivel clínico es importante informarnos acerca de la sustancia consumida, ya que la marihuana contiene entre un 6-14% de THC, cantidades menores que el hachís (que oscila entre un 15-30%) (133). La falta actual de metodología estándar dificulta la investigación homogeneizada sobre efectos en la salud del cannabis por lo que se recomienda trabajar en unidades estandarizadas (133).

A pesar de las diferentes políticas con respecto a la legalización del cannabis, considerado por algunos países una droga inocua, está ampliamente demostrada su relación con las experiencias psicóticas, la esquizofrenia y otras psicosis relacionadas (134,135). En la relación cannabis/psicosis se deben tener en cuenta diferentes posibilidades: el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico primario y duradero, el riesgo de recaída una vez está establecido el trastorno psicótico y el riesgo de un cuadro psicótico inducido y transitorio debido al cannabis (136).

El consumo de cannabis entre los pacientes diagnosticados de psicosis es un problema prevalente e importante en las consultas de Salud Mental, ya que entre el 30-40% de los pacientes con psicosis temprana lo consumen (137). Además, parece que esta relación es dosis dependiente, de tal manera que a mayor consumo de cannabis mayor riesgo de desarrollar un trastorno psicótico, siendo la OR de 3,9 (IC del 95%: 2,84 a 5,34) para consumidores de altas dosis y una OR de 1.97 (IC del 95%: 1,68 a 2,31) para consumidores intermedios con respecto a los no consumidores (138). Un estudio de seguimiento reveló que mantener el consumo de cannabis una vez está establecida la psicosis lleva al paciente a un peor curso evolutivo con una mayor intensidad de

síntomas positivos, mayor tasa de recaída e ingresos hospitalarios más prolongados (139). Las consecuencias del consumo del cannabis entre los pacientes suelen ser banalizadas, ya que dentro de la jerarquía de drogas es la más aceptada y muchos pacientes tienen la sensación de que el cannabis protege contra el consumo de otras sustancias más perjudiciales (89). El análisis por subgrupos del metaanálisis de prevalencia tomado como referencia, sí que se encontró una mayor prevalencia entre los pacientes con un primer episodio psicótico respecto a los que padecían esquizofrenia de larga evolución, sin encontrarse diferencias en cuanto a prevalencia a lo largo de la vida/en el último año, ni entre pacientes hospitalizados con respecto a ambulatorios (116). El aumento de consumo de cannabis se ha visto reflejado en el número de hospitalizaciones por psicosis y consumo de cannabis comórbido. Un estudio objetivó un aumento 29,4 veces en el periodo de estudio (desde el año 2000 a 2015), pasando de representar menos del 1% de ingresos por psicosis al 10,6% (140). Además, se asocia a la no remisión de síntomas, a la prescripción de clozapina y a peores resultados funcionales (141). En resumen, si bien es cierto que no se puede establecer una relación causal inequívoca entre el cannabis y la psicosis, este consumo es considerado como un factor de riesgo modificable con un papel importante que debe tenerse en cuenta en cualquier programa de prevención y de tratamiento.

La posible relación causal entre ambos es un debate muy actual y controvertido. Si bien es cierto que excede el marco de esta tesis doctoral, cabe señalar algunos de los estudios más relevantes y recientes en este sentido. Ya han sido comentados y referenciados estudios que afirman que el cannabis aumenta el riesgo de psicosis en el futuro, y que cuando uno consume cannabis y tiene psicosis, el pronóstico empeora. Además, sabemos que el trastorno por uso de cannabis (TUC) y la esquizofrenia comparten una predisposición genética y que cuanto antes comienza ese consumo, más riesgo de aparición de psicosis encontramos (142). Asimismo, el hecho de consumir cannabis aumenta el riesgo de pertenecer al grupo de alto riesgo de psicosis pudiéndose manifestar síntomas psicóticos esporádicos (143).

Por otro lado, se han descrito diversos factores no genéticos que están influyendo en la incidencia de psicosis. Un estudio multicéntrico de casos y controles llevado a cabo en Europa encontró una variación de la incidencia de trastornos psicóticos en función

de la frecuencia y consumo de cannabis de alta potencia en 11 zonas diferentes de Europa y una de Brasil (n=1130 sujetos) (144). Los autores afirman que si asumimos una relación de causalidad THC-psicosis podríamos prevenir el 12% de los casos de PEP en Europa si los tipos de cannabis de alta potencia ya no estuvieran disponibles. Este estudio remarca la importancia de la potencia del THC para el riesgo de síntomas psicóticos y tendría implicaciones sustanciales a nivel de salud pública.

1.3.7.3 Esquizofrenia y estimulantes

Los psicoestimulantes como la cocaína y las anfetaminas son las sustancias ilegales más consumidas después del cannabis (145). El tipo de estimulante consumido depende de la región estudiada y, según el Informe Europeo sobre Drogas, la cocaína es la más frecuente en nuestro medio (146). Podemos afirmar que las tasas de trastorno por uso de estimulantes en personas con psicosis (en torno al 9%) son más altas con respecto a la población general (0,10-0,25%) (147). Parece existir una mayor tasa de trastorno por uso de estimulantes en las psicosis afectivas respecto a la esquizofrenia u otras psicosis y que el consumo no depende de factores como la edad o la etapa de la enfermedad (116,147). La alta prevalencia de consumo en psicosis y las bajas tasas de remisión de este trastorno frente a otras sustancias contribuye de manera significativa a la carga global de enfermedad y hace mucho más desafiante su tratamiento (148).

El consumo de estimulantes por sí solo posee propiedades psicotomiméticas, pudiendo propiciar síntomas psicóticos transitorios dosis-dependientes y/o episodios psicóticos breves inducidos, las llamadas también “psicosis metaanfetamínica” o “psicosis cocaínica”, por lo que no es de extrañar que se haya demostrado un empeoramiento de los síntomas psicóticos y mayores tasas de recaídas cuando coexiste con un trastorno psicótico (149,150). Además, se ha objetivado que una buena adherencia al tratamiento antipsicótico no protege de las descompensaciones provocadas por el consumo de estimulantes (151). De forma aislada, las

metanfetaminas podrían precipitar más rápidamente síntomas psicóticos en comparación con el cannabis (152) aunque también conviene remarcar que el consumo de cannabis suele estar presente /preceder al consumo de estimulantes y es un predictor importante para el desarrollo de un trastorno por uso de psicoestimulantes posterior y que ambos pueden actuar de forma sinérgica en el pronóstico de la psicosis (153).

1.3.7.4 Esquizofrenia y opioides

A pesar de las propiedades psicoactivas de los opioides, la relación entre la esquizofrenia y otras psicosis con su consumo ha sido muy poco estudiada en comparación, por ejemplo, con el cannabis a pesar de sus propiedades psicoactivas. Las tasas de comorbilidad son variables y puede que estemos ante una minimización del problema si nos basamos en literatura antigua, ya que, “la epidemia de los opioides” comenzó a causar consecuencias importantes que se empezaron a objetivar en 2007 ante el aumento creciente de muertes por sobredosis (154,155). En el *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)* uno de los estudios de efectividad de antipsicóticos más importantes realizados en Psiquiatría, el 3,3% de los pacientes con esquizofrenia dio positivo a opioides en muestras de orina y/o pelo, mientras que solo el 1,4% reportó su uso. En el análisis por subgrupos llevado a cabo en el metaanálisis de prevalencia de referencia, se objetiva una menor prevalencia de trastorno por uso de opioides en primeros episodios psicóticos con respecto a los pacientes con esquizofrenia establecida, sin encontrarse diferencias en cuanto a prevalencia a lo largo de la vida/en el último año, ni entre pacientes hospitalizados con respecto a ambulatorios (116).

Los pacientes con esquizofrenia y un trastorno por uso de opiáceos tienen menos probabilidades de recibir tratamiento específico para el trastorno por consumo de opiáceos (a saber, agonistas opioides como la metadona y buprenorfina) con respecto a la población general u otros trastornos mentales y tienen peores resultados funcionales respecto a la esquizofrenia no dual (156,157), además de aumentar 15

veces la mortalidad por todas las causas en las personas con un trastorno mental (158).

1.3.7.5 Esquizofrenia y fármacos fuera de prescripción médica.

Las benzodiacepinas son los psicofármacos más utilizados en Psiquiatría y su prescripción es muy frecuente en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis (159) con una tasa de prescripción de benzodiacepinas en psicosis dual mayor con respecto a la psicosis aislada (160). Si tenemos en cuenta el mayor riesgo de TUS en psicosis y la alta capacidad adictiva de este tipo de fármacos, es fácil llegar a la conclusión de que el uso no controlado en este tipo de pacientes puede ser peligroso desde el punto de vista psicopatológico y orgánico. Al contrario que con el uso de antipsicóticos y antidepresivos, el uso de benzodiacepina se ha relacionado (de forma dosis-dependiente) con una mayor mortalidad por causas cardiovasculares y mayor riesgo de suicidio, entre otras (161). El abuso de benzodiacepinas en pacientes con esquizofrenia puede ocurrir hasta en el 20% de los casos, siendo más frecuente entre aquellos con síntomas afectivos (162). Si bien es cierto que en población general hay un predominio claro del sexo femenino en cuanto al abuso de hipnosedantes, no se encuentra tal perfil entre los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (163). Se han encontrado evidencias que relacionan el abuso de benzodiacepinas con una peor tasa de remisión del abuso de otras sustancias en la esquizofrenia (163).

Un concepto novedoso con relación a los fármacos fuera de prescripción médica es el “pharming” o “abuso de fármacos” que alude al consumo de fármacos con finalidad recreativa aprovechando que son prescritos a una tercera persona (opiáceos, metilfenidato y benzodiacepinas principalmente) con dosis diferentes a las terapéuticas para obtener efectos adversos (164). Fue la Dra. Levine en Nueva York quien en 2007 alertó de esta práctica, sobre todo entre los adolescentes. Estas conductas están en expansión y han alertado a los sistemas sanitarios. Entre los factores favorecedores encontramos la legalidad de las sustancias, su fácil adquisición y la sensación de seguridad al no ser concebidos como una droga. Un aspecto importante del “*pharming*” es que pueda convertirse en la puerta de entrada a otras drogas como ocurre con el “*cheese*” considerado “la heroína de inicio” al estar mezclada con antigripales (165). No hay estudios sobre “pharming” centrados en esquizofrenia, pero si se han reportado, por ejemplo, casos de abuso de fármacos

anticolinérgicos (recetados para paliar efectos secundarios extrapiramidales) con el fin de experimentar efectos psicoactivos y euforizantes en usuarios que se encuentran en tratamiento con neurolépticos (principalmente aquellos con un diagnóstico de psicosis) (166).

1.3.7.6 Esquizofrenia y nicotina

Numerosas investigaciones han objetivado una alta comorbilidad entre la esquizofrenia y el consumo de tabaco, aunque la etiología de esta relación es en gran parte desconocida (167). La nicotina es el principal agente neurobiológico del tabaco y tarda unos 10-20 segundos en activar la vía mesolímbica a través de los receptores colinérgicos nicotínicos, consiguiendo regular la actividad dopaminérgica en los circuitos involucrados en la adicción (84).

El consumo en las personas con psicosis es mayor con respecto a la población general, obteniendo una prevalencia metaanalítica del 65% para la esquizofrenia (168). Este mayor riesgo de consumo de tabaco parece generalizarse a otras fases de la enfermedad, como el PEP y los estados mentales de alto riesgo (aquellos con síntomas de alarma pero que no tienen por qué acabar desarrollando psicosis) (169,170). También hay datos publicados acerca de que el consumo diario de tabaco se asocia con un mayor riesgo de psicosis, con un riesgo relativo (RR) 2,18 (IC95%: 1,23 a 3,85; $p=0.007$) y una edad más temprana de aparición de enfermedades psicóticas entre los fumadores con respecto a los no fumadores (de 24,25 años frente a 25,63 años) (171). Los pacientes con esquizofrenia presentan mayores niveles de dependencia y un tabaquismo cuantitativamente y cualitativamente (intensidad de las caladas) más intenso con respecto a población general (172). Además, los pacientes con esquizofrenia que fuman tienen una mayor gravedad de la psicosis (medida mediante escalas de funcionalidad y de síntomas positivos y negativos) respecto a los que no (173).

Son universalmente conocidos los problemas de salud derivados del consumo de tabaco, por lo que es lógico pensar que esta condición contribuye a la mayor

mortalidad en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. De media, los pacientes con psicosis tienen unos 25 años de esperanza de vida menos respecto a la población general y el 53% de este exceso de mortalidad está relacionado con el hecho de ser fumador, siendo las principales causas cardiovasculares y respiratorias (174,175). En comparación con la población general, la muerte por EPOC es 3-9 veces superior en el trastorno bipolar y la esquizofrenia (176,177). Ante estos datos el tabaco debe ser considerado un reto importante en psicosis que necesita una mirada personalizada.

Además, parece que los esfuerzos recientes de salud pública que han disminuido exitosamente el tabaquismo en la población general no han sido efectivos en individuos con trastorno psicótico severo donde se objetivan una menor tasa de abandono (115). En muestras estadounidenses, las tasas de abandono oscilan entre 10-27% para las personas con psicosis frente al 42,5% en población general (175,178).

Interesante son los resultados recientemente publicados de un ensayo clínico llevado a cabo en España (Andalucía): programa TIMER (*Tabaco Intensivo, Motivación y Estimación del Riesgo*), centrado en trastorno bipolar y esquizofrenia (172). Este estudio pretendía, por un lado, obtener datos de prevalencia de EPOC en TMG y por otro, valorar si ayuda el hecho de hablarles de su daño pulmonar en el proceso de deshabituación tabáquica. Utilizaron una muestra de 204 pacientes procedentes de diferentes centros y provincias, aleatorizados de forma informatizada a cada brazo de la intervención (intervención standard vs informar del daño pulmonar mediante realización de espirometría). Objetivaron que uno de cada cuatro participantes presentaba un diagnóstico de EPOC asintomático y no diagnosticado (con una media de edad de 49 años) y, de ellos, el 80% tenían un estadio moderado-severo y requirieron seguimiento por Neumología. Además, el 27% tienen un VEMS (volumen espirado máximo en el primer segundo) por debajo de lo esperado. Por otro lado, los autores han demostrado que informar al paciente de su riesgo respiratorio, es una herramienta válida para movilizar al abandono tabáquico.

Esto es consistente con la llamada al campo de la Psiquiatría desde la Medicina Preventiva para enfocarse específicamente en el abordaje del hábito tabáquico debido

a las consecuencias médicas derivadas del mismo y no ser conformistas en el abandono del tabaco.

1.3.7.7 Esquizofrenia y nuevas adicciones.

Respecto a otras adicciones cada vez más prevalentes, como el juego patológico, se encuentran datos alarmantes. Las personas con psicosis tienen una probabilidad tres veces mayor de tener problemas de juego patológico que la población en general, encontrando un riesgo particularmente alto cuando concurren una depresión y el trastorno por uso de alcohol (179). La gravedad de los síntomas psicóticos se asoció con una mayor motivación para jugar por razones económicas y una disminución de motivaciones para jugar por ocio/razones sociales/interpersonales. La edad de inicio del juego se asoció inversamente con la gravedad de los síntomas psicóticos (180). Es particularmente relevante realizar investigaciones en este ámbito ya que nos encontramos en un contexto expansión del juego legalizado en muchos países del mundo (181).

Para finalizar, una pequeña mención dado el interés creciente en entornos clínicos respecto a los nuevos comportamientos sexuales bajo la influencia de drogas (comúnmente conocido como “*chemsex*”). Estos comportamientos suponen un grave problema de salud pública por el riesgo incrementado de enfermedades de transmisión sexual. Las drogas más comúnmente utilizadas son metanfetamina, GHB (gamma-hidroxibutirato) y/o ketamina. Hasta la fecha no hay estudios publicados de chemsex y psicosis establecidas, únicamente encontramos algunos estudios donde se objetiva una peor salud mental en comparación con población general y la experimentación de consecuencias adversas, como exceso de consumo, impacto negativo en cuanto al funcionamiento social, síntomas psicóticos (13,2%) y agresividad hacia terceros (182).

1.4 Discapacidad

1.4.1 Concepto, marco conceptual, recorrido histórico y medición

La Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) define la discapacidad como un término genérico que abarca deficiencias, limitaciones de la actividad y restricciones en la participación (183). Por deficiencias se entiende la alteración de funciones fisiológicas o psicológicas; por limitaciones la dificultad de ejecución individual de determinadas tareas y por restricción, los problemas que la persona tiene para desenvolverse en diferentes situaciones sociales. Por lo tanto, esta definición indica los aspectos negativos de la interacción entre una persona con una condición de salud dada y su contexto (factores ambientales y contextuales) (184). El opuesto de discapacidad sería el término funcionalidad (183).

Brevemente, la CIF es el marco conceptual de la OMS para la comprensión del funcionamiento, la discapacidad y la salud desde un enfoque biopsicosocial (37). La CIF forma parte de la Familia Internacional de Clasificaciones de la OMS (FIC-OMS) a la que pertenece también la conocida CIE-10 (8) y la reciente CIE-11 (185). Estudia tres componentes (funciones y estructuras, actividad y participación) integrados bajo los términos de funcionalidad y discapacidad (184).

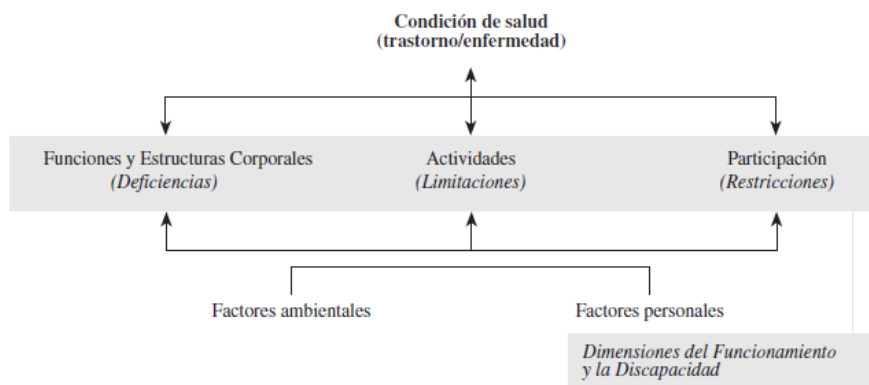


Figura 2. Modelo integral del funcionamiento y discapacidad seguido por la CIF. Extraído de Fernández-López JA et al. Funcionamiento y discapacidad: la clasificación internacional del funcionamiento (CIF).

La OMS creó en 2010 una herramienta específica basada en la CIF, el *World Health Organization Disability Assessment Schedule II* (WHODAS II) para evaluar las discapacidades física y mental asociadas a enfermedades tanto mentales como físicas

(186). Podemos encontrar otras escalas que miden el deterioro funcional, como la Escala de evaluación global del funcionamiento (*Global Assessment of Functioning* o GAF), la Escala de Evaluación de la Función Ocupacional y Social (*Social and Occupational Functioning Assessment Scale* o SOFAS) y la Escala de Desempeño Personal y Social (*Personal and Social Performance Scale* o PSP). Las dos primeras han sido las más utilizadas, sobre todo GAF, ya que era la recomendada en el DSM-IV para medición de funcionamiento general (187); pero el grupo de trabajo de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales de la Sociedad Americana de Psiquiatría (APA) y la OMS recomiendan preferentemente el uso de la WHODAS a nivel clínico e investigador en la actualidad (188).

La importancia del uso de estas herramientas radica en que la obtención únicamente del diagnóstico no nos predice la necesidad de servicios o el curso de la enfermedad que estamos tratando (189). Es la evaluación de la funcionalidad y discapacidad la que nos permite una más adecuada planificación y gestión de la salud en las personas individuales.

De forma paralela al conocimiento de las diferentes escalas que miden discapacidad es importante tener en cuenta algunos conceptos clave que se repiten en los diferentes estudios epidemiológicos y se relacionan con la medición de esta como es la Carga Global de Enfermedad (*Global Burden of Disease* o GBD). Podemos definir la carga de enfermedad como la brecha entre el estado de salud actual y una situación ideal en la que todos viven hasta la vejez libres de enfermedades y discapacidades. Una métrica importante para expresar esta brecha es el Año de Vida Ajustado por Discapacidad (AVAD) reflejado en la mayoría de los estudios publicados como DALYs por sus siglas en inglés (*Disability-adjusted life years*). La carga de una enfermedad es la suma de los AVAD para esta enfermedad específica en una población. Los AVAD se calculan como la suma de los años de vida perdidos por mortalidad prematura (AVP en español o YLL, *Year Life lost en inglés*) y los años perdidos por discapacidad (AVD en español o YLD, *Years lost due to disability*), incorporando así información sobre mortalidad y morbilidad (190). En Salud Mental, son los años perdidos por discapacidad (AVD) los principales contribuyentes a los AVAD ya que otras métricas como la mortalidad no reflejan el verdadero impacto de los trastornos mentales.

Los estudios publicados periódicamente por la Global Health Data Exchange (GHDx) son el resultado de un gran esfuerzo mundial (más de 130 países y territorios) por estudiar la carga de enfermedad asociada a las diferentes enfermedades desde 1990 (50). En todas sus publicaciones utilizan los conceptos epidemiológicos expuestos previamente. Si bien es cierto que los trastornos mentales solo constituyen una pequeña parte de las publicaciones realizadas por el GHDx, remito al apartado – discapacidad y trastorno mental – para el conocimiento de los datos más recientes publicados sobre carga de enfermedad en los trastornos mentales y adictivos.

La importancia de la discapacidad en Medicina tiene su recorrido histórico. Debido a la transición epidemiológica, las enfermedades infecto-contagiosas han quedado en un segundo plano en las últimas décadas (salvo la epidemia por SARS-COV2 que ha revolucionado nuestro paradigma) y, por ende, ha habido un aumento de la esperanza de vida a nivel mundial en general (191). La población “ya no muere joven por una infección” y las enfermedades crónicas y no infecciosas ganan protagonismo: la diabetes, el cáncer, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad mental, entre otras. De hecho, dos de cada tres años de vida saludable perdido en el mundo son atribuibles a enfermedades no transmisibles (192).

La Organización mundial de la Salud (OMS) define salud como un “estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”. Siguiendo este enfoque de salud, los objetivos en materia sanitaria del siglo XXI están dirigidos a aumentar los años de vida libres de discapacidad y no solo el aumento de la esperanza de vida. Por lo tanto, el objetivo principal de cualquier intervención debe ser la recuperación completa del paciente y, si esto no es posible, debemos minimizar el impacto de la enfermedad en su vida diaria (189).

Como escribe el Profesor Stephen W.Hawking en el prefacio del Informe Mundial sobre Discapacidad de la OMS esperamos que este siglo suponga “*un giro hacia la inclusión de las personas con discapacidad en las vidas de sus sociedades*” (193).

1.4.2 Discapacidad y consecuencias.

La discapacidad se ha considerado tan importante como la mortalidad en materia de Salud Pública (186). Sin embargo, las personas con discapacidad son desatendidas con frecuencia por los sistemas sanitarios y experimentan importantes desigualdades en resultados de salud y bienestar (194). Como refleja el Informe Mundial de Discapacidad de la OMS, las personas con discapacidad son más vulnerables a las deficiencias de los servicios sanitarios, presentan un mayor número de comorbilidades (por ejemplo, los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presentan tasas mayores de diabetes mellitus que la población general: 15% frente a un 2-3%), presentan más frecuentemente comportamientos nocivos para su salud y mayor frecuencia de muerte prematura. Además, a esta vulnerabilidad en materia sanitaria se añade una afectación vital constante, con peores resultados académicos, una menor participación económica, más dependencia de terceros y un mayor índice de pobreza (193).

1.4.3 Discapacidad y trastorno mental

La discapacidad y el trastorno mental están íntimamente relacionados. En la actualidad, en los países miembros de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo económicos, de la que forma parte España) entre un tercio y la mitad de las nuevas solicitudes de prestaciones por discapacidad se deben a razones de salud mental, siendo la proporción en adultos jóvenes mayor del 70% (195).

Dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles, los trastornos mentales y el trastorno por uso de sustancias han sido algunas de las “grandes olvidadas” a pesar de ser altamente discapacitantes (192). Ormel et al. encontraron que la discapacidad asociada a trastornos mentales es mayor con respecto a enfermedades físicas y además su tratamiento suele ser insuficiente (196).

Según el último informe publicado en 2019 por el Global Health Data Exchange (GHDx) (51), los trastornos mentales y adictivos afectaron a más de mil millones de personas

en todo el mundo en 2016 (que supone un 16% de la población mundial afectando a hombres y mujeres por igual), causaron el 7% de toda la carga mundial de enfermedad medida en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y el 19% de todos los años vividos con discapacidad (AVD). Dentro de los trastornos mentales, los trastornos depresivos causaron la mayoría de los AVAD para ambos sexos, con una tasa general (sin separación por sexos) de 598/100000 AVAD ajustados por edad. Los trastornos depresivos fueron seguidos por los trastornos de ansiedad en las mujeres (600/100000 AVAD ajustados por edad), mientras que los TUS (drogas ilegales y alcohol) ocupan el segundo y tercer lugar en los hombres (431 y 406/100000 AVAD ajustados por edad, respectivamente). La esquizofrenia se sitúa en cuarto lugar para ambos sexos (tasa de 181/100000 años de vida ajustados por edad causados por trastornos mentales y adictivos). Existe una asociación entre la riqueza económica y trastornos mentales, encontrando una tasa AVAD estandarizada por edad mayor en países de altos ingresos. No obstante, debemos ser cuidadosos con los resultados ya que en países de medianos-bajos ingresos las evidencias son más escasas, el estigma puede introducir sesgos y la falta de recursos puede llevar a un impacto mayor respecto a países de altos ingresos.

En cuanto a la tendencia lo largo del tiempo, el GHDx ha identificado en su último informe una *“tríada de problemas”* que están aumentando a pesar de que las tasas de AVAD estandarizadas por edad y muertes por todas las enfermedades han disminuido entre 1990- 2016. Con esta *“tríada”* se refieren a la obesidad, la violencia y los trastornos mentales (197). En datos, las tasas para los trastornos mentales y adictivos aumentaron en un 4,3 % en AVAD estandarizados por edad, con un curioso aumento a partir de 2005 para las mujeres y disminución para los hombres (51,198).

Como hemos visto a lo largo de la introducción, en el siglo XXI los objetivos de salud se han desplazado hacia el aumento de los años de vida sin discapacidad por encima de aumentar únicamente la esperanza de vida. Esto se explica gracias a la transición epidemiológica que ha tenido lugar, donde la mortalidad prematura mundial se debe principalmente a enfermedades no transmisibles. Es en este contexto, el abordaje de los trastornos mentales se vuelve más importante que nunca, ya que el peso relativo de la carga de estos trastornos ha ido aumentando en las últimas décadas, tal y como

queda reflejado con anterioridad. Grandes instituciones como OMS han planteado objetivos específicos en materia de Salud Mental y Bienestar para el año 2030 (199).

1.4.3.1 Discapacidad en psicosis y psicosis comórbida con trastorno por uso de sustancias.

Aunque se acepta que el curso y pronóstico de la esquizofrenia y las psicosis relacionadas es considerablemente heterogéneo (oscila desde remisión sintomática completa con buenos resultados hasta pacientes con sintomatología continua y resultados pobres) (200), las personas con un diagnóstico de esquizofrenia presentan una mayor discapacidad con respecto a la población general y con respecto a otras enfermedades mentales graves como el trastorno bipolar, depresión o TUS (201–203).

Una de las características clave de la esquizofrenia es la presencia de alteraciones neurocognitivas y síntomas negativos, los cuales se traducen en la aparición de déficits funcionales (204,205). Estos déficits provocan una merma en las actividades diarias tales como el autocuidado, la independencia, el empleo, la interacción social y participación en la comunidad, entre otros. La discapacidad está presente incluso una vez alcanzada la remisión de los síntomas psicóticos de la enfermedad (206) y sólo un 13,5% de las personas con esquizofrenia o psicosis relacionadas alcanza una recuperación clínica y social total (207). Ante este panorama, la recuperación funcional debe ser un objetivo primordial en la esquizofrenia, aunque no todos los pacientes con esta enfermedad hagan un progreso significativo (208). Se debieran desarrollar programas preventivos y de rehabilitación para retrasar la discapacidad y la degeneración funcional en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (209). Además, se requiere un papel activo por parte de los profesionales ya que puede haber una infraestimación de la discapacidad debido a las propias características de la enfermedad (210). En relación a esta infraestimación de discapacidad en pacientes que por sus características clínicas no son conocedores de sus problemas de salud y/o limitaciones, Koopmans et al. apuestan por el uso de la versión proxy de WHODAS 2.0 por parte de cuidadores o profesionales de la salud conocedores del caso (211).

La mayoría de la investigación acerca de resultados en esquizofrenia se centra en la mejoría clínica (sobre todo en síntomas positivos) y no en la traducción de esa mejoría a nivel funcional y de calidad de vida (212) a pesar de que, por ejemplo, se propone que la obtención de un empleo en pacientes con esquizofrenia mejora su autonomía y autoestima, e incluso se traduce en una mejora psicopatológica medida a través de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (213–215). En este sentido, hay un interés creciente en las diferentes intervenciones de rehabilitación vocacional para ayudar a las personas con esquizofrenia a conseguir y mantener un empleo (216).

Las consecuencias negativas de la presencia de un trastorno por uso de sustancias en personas con diagnóstico de psicosis son ampliamente conocidas y abordadas en otra sección de esta tesis doctoral, pero hay pocos estudios enfocados a discapacidad. Existe una elevada heterogeneidad en cuanto a los instrumentos de medida y a la metodología utilizada. No encontramos metaanálisis y/o revisiones sistemáticas específicas de discapacidad que aborden tal comorbilidad, pero se han publicado tres metaanálisis que incluyen algunos resultados de funcionalidad, con resultados contradictorios.

El más reciente de ellos fue publicado en 2014 por Large et al. (217) y compara pacientes con psicosis y consumo de sustancias en la actualidad frente a pacientes con psicosis que nunca han consumido (excluye del estudio antiguos usuarios de sustancias para no subestimar el efecto de las sustancias sobre la sintomatología). Se incluyeron diferentes trastornos psicóticos: psicosis afectivas, primeros episodios psicóticos y psicosis relacionadas con la esquizofrenia (trastorno esquizoafectivo y trastorno delirante) así como diversas sustancias (alcohol, estimulantes, cannabis y otras a excepción de nicotina y cafeína). El consumo de sustancias tenía que considerarse clínicamente significativo, y muchos de los estudios consideraron el diagnóstico de TUS como criterio de inclusión. Se tuvo en cuenta cualquier tipo de medición sobre funcionamiento (escalas como SFS, SOFAS y GAF) incluyendo el empleo activo. Este metaanálisis no encuentra diferencias significativas en disfunción social medida por escalas de funcionamiento social y/o empleo, ni siquiera al realizar análisis por subgrupos (cannabis vs otras drogas o primeros episodios psicóticos vs psicosis establecidas). Sin embargo, sólo 10 de los 22 estudios obtuvieron medidas acerca de

esta variable y con una gran variabilidad de métodos utilizados, que pueden disminuir la probabilidad de un resultado estadísticamente significativo.

El llevado a cabo por Mullin et al. en 2012 (218) compara pacientes con psicosis que consumen sustancias en la actualidad frente a pacientes con psicosis que presentan antecedentes de consumo. Estos grupos de comparación se llevaron a cabo con la idea de evitar excesivas diferencias preexistentes entre ellos y poder valorar la diferencia clínica que supone el abandono de sustancias ante la inexistencia de estudios pre-consumo y post-consumo en el mismo sujeto. El consumo de sustancias tenía que considerarse clínicamente significativo, y muchos de los estudios consideraron el diagnóstico de TUS como criterio de inclusión. Se tuvieron en cuenta diversas sustancias (alcohol, estimulantes, cannabis y otros, a excepción de nicotina y cafeína). Se tuvo en cuenta cualquier tipo de medición mediante escalas sobre funcionamiento global. Los pacientes que presentan antecedentes de consumo tuvieron una mejor puntuación en funcionamiento global, que fue estadísticamente significativa durante el primer episodio de psicosis sin llegar a alcanzar la significación estadística en psicosis establecidas. Únicamente 9 de los 23 estudios incluidos recogían datos acerca de una posible discapacidad en el funcionamiento global; y fueron los estudios considerados de mayor calidad los que objetivaron una mayor ganancia en la función global entre aquellos que abandonaron el consumo.

El tercer metaanálisis fue publicado en 2013 por Gupta et al. (219) y compara a pacientes con psicosis que son antiguos usuarios de sustancias frente a pacientes con psicosis que nunca han consumido. Dentro del grupo de la psicosis incluyen: PEP, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno delirante. El consumo de sustancias (que incluye estimulantes, alcohol, cannabis y otros a excepción de cafeína y nicotina) tenía que considerarse clínicamente significativo, y muchos de los estudios consideraron el diagnóstico de TUS como criterio de inclusión. Se tuvo en cuenta cualquier tipo de medición mediante escalas sobre funcionamiento global incluyendo la empleabilidad. Sólo 9 de los 20 estudios incluidos median funcionalidad. La conclusión final es que el hecho de ser exusuario de sustancias no empeora el pronóstico respecto a la funcionalidad global.

A la luz de los resultados de los dos últimos metaanálisis descritos anteriormente (y en contradicción con el más reciente) se objetiva una tendencia hacia una mejor funcionalidad global entre aquellos que abandonan el consumo de sustancias frente a los que continúan con su uso; y, además, se sugiere una posibilidad de recuperación al mismo nivel de funcionalidad que los pacientes con psicosis que nunca han usado sustancias. Esto apoyaría la hipótesis de que los peores resultados de los pacientes con psicosis que usan sustancias a un nivel clínicamente significativo están relacionados con el consumo activo de sustancias, en lugar de que el uso de sustancias se deba a que el paciente tiene una enfermedad psicótica más grave (219). No obstante, los autores son prudentes al respecto, haciendo énfasis en la necesidad de más estudios que aborden tal comorbilidad.

Es interesante reflejar algunos datos de estudios primarios debido al escaso número de investigaciones de mayor evidencia científica, aunque como hemos mencionado anteriormente, la literatura publicada es difícil de comparar.

Según algunos estudios publicados, el abuso/dependencia de sustancias se considera uno de los predictores de funcionamiento en la comunidad en pacientes con esquizofrenia (220,221). Los pacientes con patología dual tienen un funcionamiento significativamente peor en la comunidad con respecto a pacientes únicamente con esquizofrenia o únicamente con trastorno por uso de sustancias (203,220). Estudios de seguimiento en PEP reflejan que es fundamental insistir en el abandono de sustancias después del PEP, ya que los efectos del abandono del consumo de cannabis y otras drogas se ven más claramente a largo plazo, en contracción de los resultados publicados en el metaanálisis de Large et al. (217). Los pacientes que abandonan el consumo pueden llegar a tener una mejor recuperación funcional que los pacientes que no han consumido nunca (222).

Uno de los estudios más recientes en este sentido analizó si la presencia de TUS comórbido influye en el curso de la psicosis y en las tasas de remisión y recuperación durante el seguimiento en un programa de atención integral para pacientes con diagnóstico de psicosis ("programa ACCESS") en Alemania. Ambos grupos obtuvieron mejoría significativa durante 4 años en todos los parámetros de resultado. No

obstante, los pacientes con criterios de dependencia a sustancias mostraron resultados significativamente peores y estadísticamente significativos en psicopatología, funcionamiento global y calidad de vida. Además, solo el 23,5 % cumplieron los criterios de recuperación al final del estudio y la dependencia a sustancias fue el único predictor significativo de no recuperación (ORa 0,462; $p = 0,048$) (223).

Los estudios enfocados en el consumo de cannabis objetivan que el resultado funcional en PEP mejoró después de ocho años de cese de su consumo (222) y estudios en pacientes con psicosis establecidas objetivan un peor funcionamiento en actividades socialmente útiles como el estudiar o trabajar en aquellos pacientes con psicosis de más de siete años de evolución que consumen (224). Estos resultados apoyan el abordaje de la abstinencia para mejorar los resultados funcionales en las psicosis establecidas.

Otro estudio reciente realizado con una cohorte española remarca la necesidad de apostar por la abstinencia temprana ya que podría jugar un papel importante a nivel pronóstico (225). Los autores realizaron un estudio de seguimiento a 10 años de pacientes con diagnóstico de PEP (consumidores persistentes de cannabis versus ex consumidores versus no consumidores), utilizando la escala de Evaluación de la Discapacidad (*Disability Assessment Scale* o DAS) y el Funcionamiento de la Evaluación Global (GAF) para medir funcionalidad. Los consumidores persistentes presentaban síntomas más graves y una funcionalidad más pobre respecto a los exusuarios y nunca usuarios, sin encontrar diferencias entre estos dos últimos. Este último resultado va en la misma dirección que las conclusiones de los dos últimos metaanálisis comentados previamente.

Con respecto a la discapacidad laboral se encuentran resultados contradictorios: existen publicaciones que indican que el diagnóstico dual empeora las cifras de desempleo (221) frente a otros estudios que no la objetivan (203,226,227). Estos últimos o relacionan sus resultados con muestras muy pequeñas o participan pacientes con psicosis y TUS con mejores habilidades sociales, lo que puede facilitar un mejor funcionamiento del trabajo. Sin embargo, detectan más problemas en las relaciones

interpersonales y familiares, lo que puede disminuir el funcionamiento general (como se ve en la puntuación de la escala GAF, con puntajes más bajos).

Un Estudio publicado tras seguimiento de 18 meses en PEP, objetivó que solo el 44% de los pacientes obtuvieron una recuperación funcional (trabajar/estudiar) aunque el 63% alcanzara la remisión sintomática (228). Entre los factores que predijeron el resultado sintomático y funcional encontramos la duración de la psicosis no tratada, la intensidad de los síntomas basales y la disminución/remisión del consumo de sustancias.

Un dato interesante es que los pacientes con diagnóstico de psicosis (independientemente de su patrón de consumo) que buscan tratamiento de forma activa puntúan mejor en discapacidad que aquellos que han sido reclutados de estudios puramente epidemiológicos (229). Esto nos hace reflexionar acerca del papel activo de los profesionales en el tratamiento de pacientes con mayores niveles de discapacidad y la dificultad que pueden encontrar para detectar sus propias limitaciones funcionales, como hemos comentado en apartados previos.

Aumentar la evidencia del impacto del TUS en el funcionamiento de los pacientes puede alentar a los médicos a centrarse más específicamente en el tratamiento del uso de sustancias cuando está presente. El 62% de los adultos con trastornos de uso de sustancias comórbidos no reciben tratamiento para su trastorno de uso de sustancias de su psiquiatra tratante u otro proveedor (230) aunque es conocido que el hecho de lograr y mantener la sobriedad desarrolla la autoeficacia, la confianza en sí mismo, el funcionamiento mejorado y un sentido de crecimiento personal según testimonios en primera persona (231). Por otro lado, es importante remarcar que ninguno de los estudios publicados ya sean metaanálisis y/o primarios han utilizado la escala recomendada por la OMS y el DSM-5 en la actualidad, siendo este estudio el primero realizado con la escala WHODAS que aborde la discapacidad en la psicosis dual.

1.4.4 Estigma

El estigma es definido por la Real Academia Española (RAE) como: “marca o señal del cuerpo”, “desdoro, afrenta, mala fama” (232). Este término fue conceptualizado por el sociólogo Erving Goffman en 1963 como la “categorización, descrédito y consecuente devaluación y rechazo de una persona sobre la base de que sus atributos son vistos por una sociedad como indeseables o desviados” (233).

A pesar de que la protección y el tratamiento de las personas con trastornos mentales es reconocido por las Naciones Unidas (ONU) como un derecho humano fundamental (234), el estigma hacia los trastornos mentales es una realidad que todavía continúa siendo un fenómeno que actúa como una importante barrera para la integración social de las personas que los padecen.

El paciente se enfrenta a un doble problema: por un lado, la convivencia y dificultades derivadas de la sintomatología de su trastorno y, por otro, las reacciones estereotipadas y prejuiciosas por parte de la sociedad ante el trastorno mental (lo que Finzen en 1996 llamó la “segunda enfermedad”) (235).

De este último surge el estigma público, pero también el autoestigma. El autoestigma o estigma internalizado puede definirse como la aceptación por parte del propio paciente de los prejuicios acerca de su enfermedad mental, perdiendo la identidad que tenía previamente. Esto interfiere en su recuperación, ya que tienen actitudes estigmatizadoras contra ellos mismos (asumen, por ejemplo, estereotipos de incapacidad, peligrosidad, imprevisibilidad o incurabilidad) disminuyendo su autoestima y autoeficacia (236).

El autoestigma ha generado un interés creciente. Un estudio publicado con muestra europea acerca del autoestigma, la resistencia al estigma, el empoderamiento y la discriminación percibida en pacientes con esquizofrenia y psicosis relacionadas objetivó que el 41,7% de la muestra total reportó niveles moderados/altos de autoestigma y el 69,4% informó niveles moderados a altos de discriminación percibida (la mayoría de los participantes sintió actitudes negativas hacia los usuarios de los servicios de salud mental por parte de terceros) (237). Es interesante destacar que en

países en vías de desarrollo se detecta una menor hostilidad y una mayor aceptación por parte de las familias, resultando en un menor estigma respecto a los países desarrollados (238).

Una revisión sistemática de estudios fundamentalmente cualitativos llevados a cabo entre los años 2000-2013 recoge el concepto de recuperación por parte de los propios pacientes (33). Este concepto incluía principalmente factores relacionados con el bienestar personal y la inclusión social (*la recuperación significaba la capacidad de comunicarse eficazmente con los demás y tener algunos roles o responsabilidades importantes en la sociedad, poder ganar dinero para ellos y su familia trabajando en un grupo social de manera eficiente*). La recuperación no es un proceso puramente individual: la sociedad y la familia tienen un papel importante en la recuperación de los pacientes. Esto pone de manifiesto tanto la importancia de los servicios de rehabilitación como el abordaje del estigma en Salud Mental, para conseguir que la inclusión social y el autoempoderamiento de los pacientes sea una realidad. Sin un entorno que apoye a la recuperación las posibilidades de que un tratamiento no sea eficaz aumentan.

El trastorno mental que, desafortunadamente, se ha relacionado por excelencia con el estigma es la esquizofrenia y las psicosis relacionadas (239). Investigaciones recientes acerca de las actitudes de la sociedad indican fuertes estereotipos negativos como la percepción de que son violentas, peligrosas o carentes de autocontrol (240). Sorprendentemente, incluso dentro del campo de la Salud Mental, los propios profesionales de la salud mental mantienen actitudes estigmatizantes hacia sus pacientes, incluidas las percepciones negativas sobre su empleabilidad (241,242). El abordaje adecuado del consumo de sustancias comórbido en las personas con psicosis requiere el máximo interés por parte del sistema sanitario ya que aumenta el riesgo de violencia, y contribuye a la perpetuación del estigma sobre la psicosis (104).

Se ha relacionado la sintomatología más severa, la depresión y la evitación social como elementos que predicen el estigma percibido (243), sin encontrar publicaciones enfocadas en la relación de esquizofrenia o psicosis dual y estigma percibida. También se han encontrado estudios recientes que evalúan consecuencias negativas del

estigma, tanto percibido como experimentado, a través de la escala *WHODAS II* mediante los ítems “barreras u obstáculos en el mundo que te rodea” y “vivir con dignidad debido a las actitudes y acciones de los demás”, sin hallazgos significativos (244,245). Sin embargo, estos estudios se centran en PEP o psicosis establecidas únicamente teniendo en cuenta el trastorno por uso de alcohol. Este estudio sería el primero en abordar si el TUS comórbido aumenta el estigma percibido y experimentado con respecto a la psicosis aislada a través de los ítems comentados de la *WHODAS II* en pacientes con enfermedades psicóticas establecidas.

1.4.5 Recuperación en esquizofrenia

Como ya hemos reflejado a lo largo de esta introducción, la esquizofrenia es un trastorno psicótico grave caracterizado por un curso crónico y recurrente con recuperación incompleta entre episodios. A pesar de que los estudios de seguimiento a largo plazo informan de una evolución heterogénea con diversos grados de mejora (200), continúa siendo una de las diez principales causas de discapacidad en todo el mundo (51). Una persona con diagnóstico de esquizofrenia puede experimentar una discapacidad debido a deficiencias en el pensamiento o en las funciones sensorio-perceptivas (funciones mentales), así como dificultades en las relaciones familiares e interacciones interpersonales o en la adquisición y mantenimiento de un trabajo (actividades y participación) (246).

Teniendo en cuenta que la discapacidad relacionada con la esquizofrenia va más allá del control de los síntomas psicóticos, es fácil entender como la remisión de los mismos es un paso necesario, pero no suficiente, hacia la recuperación. Entendemos, por lo tanto, recuperación como una construcción multidimensional más exigente y más amplia que incluye tanto la recuperación clínica (eliminación/reducción de los síntomas) y la recuperación personal (bienestar vital) (247). Por otro lado, no podemos hablar de recuperación sin mencionar el concepto de rehabilitación. Ambos comparten límites borrosos y deben verse como dos caras de la misma moneda. Según Antonio

WA en los años noventa: *“La recuperación es lo que hacen las personas con discapacidad. El tratamiento, la gestión de casos y la rehabilitación son lo que hacen los ayudantes para facilitar la recuperación”* (248).

Como parte de la “llamada a la acción” de la iniciativa de Rehabilitación 2030 por parte de la OMS (249), el Programa de Rehabilitación de la OMS ha estado elaborando un Paquete de Intervenciones para la Rehabilitación (PIR) con el fin de ayudar a los ministerios de salud a integrar servicios de rehabilitación adecuados en sus sistemas de salud (250). La esquizofrenia, a pesar de no ser tan prevalente como otras enfermedades, ha sido seleccionada como uno de los objetivos prioritarios del PIR, debido a las consecuencias devastadoras en la vida de la persona y su familia.

Para poder desarrollar servicios de rehabilitación adecuados es imprescindible tener en cuenta a las personas implicadas, sus antecedentes y contexto social, sus recursos individuales y los recursos comunitarios disponibles (250).

Una revisión sistemática impulsada por la OMS (251), revisa las recomendaciones sobre intervenciones en rehabilitación de nueve guías de práctica clínica para pacientes con esquizofrenia. Los autores sugieren un vacío en el proceso de elaboración de las guías clínicas sobre rehabilitación, que discrepa con el alto valor atribuido a este tipo de intervenciones por parte de los profesionales y pacientes. Según lo analizado por los autores, para un adecuado proceso de rehabilitación deberían abordarse: las actividades de la vida diaria, la autogestión, el apoyo en el ámbito profesional y familiar, las habilidades sociales, la vida social y comunitaria, la educación y la orientación vocacional, la actividad física, las modificaciones en el estilo de vida (que incluye abordaje de abuso de sustancias), la vida sexual, la gestión emocional, las funciones cognitivas y los síntomas psicóticos.

Siendo más específicos en cuanto a tratamiento, se han recomendado diversas formas de intervenciones psicológicas complementarias al tratamiento farmacológico, como la terapia cognitivo conductual para psicosis (enfocada en identificar síntomas y a cambiar el contenido del pensamiento) u otros enfoques “contextuales” (centrados en modificar el contexto y la función de los pensamientos) como la terapia cognitiva basada en la atención plena, la terapia metacognitiva y de aceptación y compromiso,

con estudios científicos que avalan cada una de ellas pero con dificultades de comparabilidad entre ellas (251–253). No nos podemos olvidar de las intervenciones sociales y ocupacionales (246) ni de las opiniones de los propios pacientes, que refleja su experiencia personal y subjetiva, siendo un elemento clave en la recuperación personal (254). En cuanto al tratamiento psicofarmacológico, se recomiendan antipsicóticos de segunda generación (los que tienen más evidencia son olanzapina, aripiprazol, risperidona/paliperidona y clozapina) y valorar el uso de antipsicóticos de larga duración (255).

Con respecto al tratamiento de la patología dual en esquizofrenia, es llamativo que la mayoría de los estudios investiguen las consecuencias del TUS comórbido, pero no haya un amplio cuerpo de investigación sobre modelos de atención o terapias eficaces para la comorbilidad específica TUS-psicosis (251). En líneas generales se recomienda especialistas con experiencia en psicosis y adicciones, psicoeducación individual y grupal, tratamientos de manejo de abstinencia hospitalaria/ambulatoria y grupos de autoayuda. Algunos equipos especializados en patología dual en psicosis no utilizan derivaciones a centros de deshabituación de sustancias convencionales a largo plazo, ya que no están especializados en pacientes con psicosis y adicción y, a menudo, provocan recaídas psicóticas (223).

A nivel nacional, se dispone de dos Guías de Práctica Clínica que abordan el consumo de sustancias en TMG (donde se incluye la esquizofrenia). Por un lado, la Guía de Práctica Clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave (256) recomienda diferentes programas de intervención psicosocial y programas de drogodependencias (ya sea de modo integrado o paralelo siempre y cuando se garantice la continuidad de cuidados). También recomienda, además, que deberán tener un carácter multicomponente, ser programas prolongados e intensivos y con ofrecimiento de alojamiento protegido en pacientes sin hogar. Por otro lado, la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un TMG y un TUS, sí realiza recomendaciones más claras con respecto al tratamiento farmacológico y no tan claras para los abordajes psicológicos. Esto es debido a la calidad de las evidencias de los estudios publicados es baja o muy baja, sin poder recomendar una intervención psicológica sobre otra (257).

1.5 El Proyecto PEGASUS-Murcia.

El proyecto PEGASUS-Murcia (“**Psychiatric Enquiry to General Population in Southeast Spain-Murcia**”) es un estudio transversal realizado en una muestra representativa de la población general adulta no institucionalizada de la Región de Murcia, cuyo trabajo de campo fue llevada a cabo entre los años 2010-2012 (258). Fue diseñado para el estudio de la prevalencia de los diferentes trastornos mentales más comunes con criterios DSM-IV en la Región de Murcia, así como para la identificación de diferentes factores de riesgo y protectores asociados.

El proyecto PEGASUS-Murcia forma parte de la Iniciativa de Encuestas de Salud Mental Mundial de la OMS (259). Esta iniciativa pretende estimar los datos de prevalencia de los trastornos mentales, evaluar sus factores de riesgo, así como, estudiar las barreras que limitan el uso de los servicios y validar estimaciones de carga de morbilidad en todo el mundo. Fue diseñada para superar los principales problemas metodológicos de estudios epidemiológicos previos como fue el uso de diferentes instrumentos de medida o proceso de selección de muestra. Esta iniciativa ha generado un enorme cuerpo de conocimiento con estudios transversales comparables en más de 25 países de todo el mundo (260–263). En este contexto y dentro de la misma iniciativa mundial, diversos países europeos realizaron sus estudios sobre la prevalencia de las enfermedades mentales y factores asociados en muestras de población representativas de cada uno de los países dando lugar al Estudio Europeo de la Epidemiología de los Trastornos Mentales (ESEMeD) (264). En todos estos proyectos se utilizó una versión revisada de la Entrevista Diagnóstica Internacional compuesta (*Composite International Diagnostic Interview* o CIDI v.3.0) (265).

A diferencia del resto de estudios internacionales, en la Región de Murcia se han realizado una segunda fase de estudios con un diseño caso-control, donde los controles pertenecen a la población entrevistada en PEGASUS y los casos han sido seleccionados de diferentes centros asistenciales en función del objetivo planteado. Por el momento, de esta segunda fase de estudios en formato caso-control se han publicado datos sobre: trastorno por uso de sustancias y comportamiento suicida (266), asociación de experiencias adversas en la infancia después de un desastre

natural (267), hábitos saludables, discapacidad y calidad de vida en personas con ansiedad y depresión tras el terremoto de Lorca (268) y la presente tesis doctoral sobre el trastorno por uso de sustancias en psicosis establecidas.

1.6 Justificación del estudio.

Como se ha revisado en la introducción, la psicosis es un trastorno mental grave que afecta a jóvenes en pleno desarrollo vital y la presencia de TUS puede considerarse una norma más que una excepción. Además, cuando ambas patologías aparecen juntas el pronóstico empeora. Siguiendo el enfoque de Salud promovido en la actualidad es indiscutible que el objetivo de la “remisión sintomática” en psicosis es obsoleto y hay que apostar por, además, mejorar la funcionalidad de los pacientes para mejorar su integración/ desarrollo en la sociedad en la que viven (206). Por ello, es de suma importancia la evaluación de la discapacidad tanto en el ámbito investigador como clínico. Sin embargo, los estudios que analizan la discapacidad en casos de patología dual en psicosis establecidas son escasos y con metodologías diversas que dificultan su comparación (217–219).

La presente Tesis Doctoral es el primer estudio que analiza la discapacidad en psicosis con trastorno por uso de sustancias comórbido mediante la WHODAS (World Health Organization Disability Assessment Schedule, encuesta de evaluación de discapacidad de la Organización Mundial de la Salud), instrumento validado y recomendado para tal fin por la OMS (188).

Por último, la identificación del impacto, en términos de discapacidad, del consumo de sustancias en los pacientes con un trastorno psicótico permitirá mejorar y optimizar los programas de tratamiento dentro del Servicio Murciano de Salud.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2. OBJETIVOS.

- 1) Evaluar la frecuencia del trastorno por uso de sustancias (TUS) entre los pacientes con un diagnóstico clínico de psicosis establecida con relación a un grupo control.
- 2) Describir los factores sociodemográficos y la comorbilidad asociada al trastorno por uso de sustancias en pacientes con psicosis establecidas.
- 3) Evaluar el efecto del diagnóstico de un trastorno por uso de sustancias en los niveles de discapacidad en pacientes con un diagnóstico clínico de psicosis.

3. HIPÓTESIS.

- 1) Las personas con diagnóstico de psicosis establecida presentan con mayor frecuencia un diagnóstico de trastorno por uso de sustancias que los controles poblacionales.

- 2) Los pacientes con diagnóstico de psicosis y trastorno por uso de sustancias, con relación a los pacientes con diagnóstico de psicosis sin trastorno por uso de sustancias, tienen un mayor porcentaje de sexo varón, un estado civil diferente al de casado o cohabitando en pareja, no estar activo laboralmente, un nivel más bajo de estudios y una mayor comorbilidad física y mental.

- 3) La presencia de un trastorno por uso de sustancias comórbido a la psicosis empeora los resultados en discapacidad respecto al diagnóstico de psicosis sin trastorno por uso de sustancias.

MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO.

4.1 Diseño del estudio

En el presente proyecto se ha llevado a cabo un estudio con un diseño caso-control. Este estudio forma parte de una segunda fase de estudios caso-control asociados al proyecto PEGASUS-Murcia (*“Psychiatric Enquiry to General population in South-east Spain Murcia”*) (269) encuadrado dentro de la iniciativa de la Encuesta Mundial de Salud Mental (*WMH Survey Initiative*) (259) por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta iniciativa ha sido ya descrita de manera más extensa en el apartado Introducción.

La redacción del presente estudio ha sido elaborada siguiendo las directrices propuestas por la Guía para el Fortalecimiento de la Presentación de Estudios Observacionales en Epidemiología (*The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement, STROBE*) (270). Esta guía ha sido adjuntada en el ANEXO 1.

4.2 Selección de la muestra

4.2.1 Definición y reclutamiento de los casos

Los casos incluidos fueron seleccionados entre los usuarios pertenecientes a dos centros colaboradores, el Centro de día de la Asociación de Familiares y Personas con Enfermedad Mental (AFESMO) (271) situado en Molina del Segura (Murcia) y la Unidad Regional de Media Estancia del Hospital Psiquiátrico Román Alberca (URME) (272) situado en la pedanía de El Palmar (Murcia).

Criterios de inclusión:

- i) Pacientes mayores de 18 años.
- ii) Con diagnóstico de esquizofrenia o cualquier otro trastorno psicótico según criterios DSM-IV.

Criterios de exclusión:

- 1. Barrera idiomática importante.
- 2. Estado de descompensación psicopatológica/física que impidiese la realización de la entrevista.

El reclutamiento de los casos se llevó a cabo entre febrero de 2017 y diciembre de 2018 en los dos centros colaboradores al proyecto. Se seleccionaron a los participantes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión entre los usuarios. Las entrevistas fueron concertadas por vía telefónica, y se llevaban a cabo en las instalaciones de los propios centros, reservando un despacho (tranquilo y de uso individual) para tal fin. Todos los entrevistadores recibieron una formación previa, realizada por el investigador principal y director del proyecto, sobre la utilización de la versión computarizada (CAPI) de la CIDI 3.0.

4.2.2 Definición y reclutamiento de controles

Los controles incluidos en el presente estudio fueron todos los participantes en el proyecto PEGASUS-Murcia excepto aquellos que cumplieran criterios de alto riesgo de psicosis. El criterio de alto riesgo de psicosis se definió como: i) presentar una puntuación mayor de tres puntos en la dimensión positiva de la escala de síntomas psicóticos atenuados (*Community Assessment of Psychic Experiences, CAPE-42*) (ver descripción en el apartado de instrumentos diagnósticos); ii) haber sido hospitalizado por razones psiquiátricas; o iii) haber estado en tratamiento con antipsicóticos en el último año.

El reclutamiento de los participantes del proyecto PEGASUS-Murcia se llevó a cabo entre junio del 2010 y mayo del 2012. Para garantizar la representatividad de la población se realizó un muestreo aleatorio y estratificado por conglomerados. Los estratos correspondieron a las nueve áreas sanitarias en las que está dividida la Región

de Murcia y los conglomerados a una selección aleatoria de centros de salud de cada área. La unidad de muestreo fue el individuo, identificado mediante la base de datos regional PERSAN (donde se encuentran los datos actualizados referentes a la tarjeta sanitaria). Con el fin de aumentar la posibilidad de colaboración, el participante era notificado de su selección por carta (rubricada por la Subdirección de Salud Mental del Servicio Murciano de Salud) junto con un tríptico informativo. Además, podía elegir dónde realizar la entrevista (en domicilio o en su centro de atención primaria). Se contrató a una empresa entrevistadora para la aplicación del instrumento, el cual requiere una formación previa para su administración. No se permitieron sustituciones de los participantes considerados ilocalizables (más de diez intentos estériles de localización). La tasa de respuesta fue del 67.4%, con un total de 2621 personas entrevistadas.

Los criterios de inclusión del proyecto PEGASUS-Murcia fueron:

1. Participantes mayores de 18 años.
2. Residentes en la Región de Murcia que no se encuentren institucionalizados.
3. Domicilio y/o teléfono de contacto conocido.
4. Poseedores de la Tarjeta de Identificación Sanitaria (TIS) activa.

Los criterios de exclusión del proyecto PEGASUS-Murcia:

1. Personas institucionalizadas (prisiones, hospitales, residencias, hoteles u otras instituciones) o fallecidas.
2. Incapacidad por deterioro cognitivo severo objetivado mediante pruebas psicométricas.
3. Barrera idiomática importante que impida la realización de la entrevista.

4.3 Instrumento de medida y variables recogidas.

4.3.1 La Entrevista Compuesta Internacional Diagnóstica WHO-CIDI

El instrumento principal de medida utilizado para recoger las variables de interés fue la versión 3.0 informatizada (*Computer Assisted Personal Interviewing*, CAPI) de la

Entrevista Compuesta Internacional Diagnóstica (*Composite International Diagnostic Interview, CIDI*). Esta entrevista fue diseñada por la OMS (259) con el objetivo de poder realizar comparaciones fiables entre los estudios epidemiológicos llevados a cabo en materia de salud mental a nivel mundial (265). Su uso ha permitido generar un cuerpo amplio de conocimientos acerca de la prevalencia de las enfermedades mentales en todo el mundo (262,273–277), donde España ha participado tanto a nivel mundial como europeo (proyecto ESEMeD) (264).

Como dato histórico, los orígenes de la CIDI proceden de la DIS (*Diagnostic Interview Schedule*) (278) otra entrevista altamente estructurada desarrollada en los años ochenta que sirvió de instrumento principal para uno de los estudios epidemiológicos más importantes de los años noventa respecto a prevalencia de trastornos mentales en América, el ECA (*The Epidemiologic Catchment Area Study*) (279). La CIDI es una ampliación de la DIS y surgió principalmente para solventar el problema de que los criterios diagnósticos únicamente se basaran según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) desarrollados por la APA (Asociación Americana de Psiquiatría (280), incorporando algoritmos diagnósticos según criterios CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) realizados por la OMS (8).

La CIDI es una entrevista altamente estructurada, diseñada para ser administrada por personal entrenado sin experiencia clínica. Es un instrumento único dividido en dos partes principales (diagnóstico y otros) con 42 secciones en total. Además de obtener diagnósticos según criterios DSM-IV y CIE-10 (en una sección inicial de cribado y las 22 secciones clínicas iniciales para los diferentes trastornos mentales), obtenemos datos acerca de síntomas, severidad del trastorno, discapacidad, calidad de vida, factores de riesgo y uso de medicación y servicios sanitarios (que corresponde al resto de secciones no clínicas destinadas a estos aspectos). La entrevista incluye a su vez otros cuestionarios como el *WHO Disability Assessment Schedule* (WHODAS II) modificado relacionado con la discapacidad y *el Medical Outcome Study Short Form 12* (SF12), cuestionario de Salud en relación con la calidad de vida. Ambos instrumentos se desarrollan en el apartado correspondiente.

La CIDI presenta una buena concordancia diagnóstica si se compara con evaluaciones clínicas estandarizadas (281,282), ha sido traducida a más de treinta idiomas y ha sido validada para su uso en España (283). La utilización de su versión informatizada disminuye los posibles errores a la hora de su administración y disminuye la duración de la entrevista (284).

4.3.2 Evaluación comunitaria de las experiencias psíquicas (CAPE-42)

La sección original de la CIDI para evaluar la presencia de síntomas psicóticos fue sustituida para el proyecto PEGASUS-Murcia por el cuestionario CAPE-42 (*Community Assessment of Psychic Experiences*) para realizar un cribado de probable psicosis en controles.

La CAPE-42 es un instrumento validado y adaptado al español que evalúa las 3 dimensiones de la psicosis (síntomas positivos, negativos y depresivos) (285). Es autoadministrado y consta de 42 ítems con respuesta tipo likert de 4 puntos que evalúa tanto la frecuencia del síntoma (nunca, algunas veces, a menudo y casi siempre) como el grado de afectación (desde “no me molesta” nada hasta “me molesta mucho”). El haber obtenido una puntuación positiva en al menos 2 ítems en la Dimensión Positiva de esta escala con una puntuación mayor o igual a tres fue considerado uno de los criterios de “probable psicosis”.

4.3.3 Variables sociodemográficas.

Las variables sociodemográficas incluidas en este estudio fueron: sexo, edad, estado civil, nivel educativo, situación laboral e ingresos. Se obtienen mediante la sección correspondiente del cuestionario CIDI. A continuación, se detalla el tipo de variable y como se recoge:

- a) Sexo. Categorizada en función de hombre o mujer. Se define como variable cualitativa nominal dicotómica.
- b) Edad. Categorizada de dos maneras: por grupo de edad (18-24, 25-34, 35-49, +50) y por la edad media de la muestra. El grupo de edad se considera variable cualitativa ordinal y la edad media de la muestra se recogió como variable cuantitativa continua.
- c) Estado civil. Categorizada en dos grupos: en pareja (casado o cohabitando) y otros estados (separado/divorciado/viudo/soltero). Se definió como variable cualitativa nominal dicotómica.
- d) Nivel educativo. Categorizado en dos grupos en función de los años de escolarización: ninguno/primaria/básicos (de 0 a 11 años de escolarización) y secundaria /estudios universitarios (que incluye desde 12 a 15 años de escolarización y los de 16 años de escolarización en adelante, respectivamente). Se definió como variable cualitativa ordinal.
- e) Situación laboral. Categorizada en dos grupos: trabajando u otros (desempleado, temporalmente desempleado, buscando trabajo, estudiante, jubilado, con discapacidad, licencia por maternidad o licencia por enfermedad). Se definió como variable cualitativa nominal dicotómica.
- f) Nivel familiar de ingresos. Calculado como la suma de todos los ingresos familiares en los últimos 12 meses en euros divididos por el número de miembros de la familia. Con la finalidad de poder realizar comparaciones en el contexto del consorcio internacional se creó una escala de 4 categorías. Cada participante fue incorporado a cada una de ellas basándose en el resultado de dividir los ingresos familiares per cápita por la media de ingresos de España en el período de la entrevista. Si esta ratio era inferior o

igual a 0.5, >0.5 a 1.0, >1.0 a 2.0, o superior a 2.0 se les clasificó en las categorías de bajo, bajo-medio, medio-alto o alto nivel de ingresos familiares (258). En este trabajo se agruparon posteriormente en dos categorías: bajo/medio-bajo y medio-alto/alto. Se definió como variable cualitativa dicotómica.

4.3.4 Otros trastornos mentales.

Los trastornos mentales tenidos en cuenta como comorbilidad mental fueron: trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno bipolar y distimia) y trastorno de estrés postraumático. Se determinaron en función de si la sintomatología (pasada o actual) de los encuestados cumplía con los criterios de diagnóstico según DSM-IV mediante los algoritmos diagnósticos específicamente diseñados y estandarizados correspondientes de la CIDI en su versión informatizada (CAPI) para cada uno de los trastornos (282). La comorbilidad mental se analizó en base a la presencia/ausencia de cualquier trastorno del estado de ánimo o de un trastorno por estrés postraumático.

4.3.5 Condiciones físicas crónicas.

Se evaluó la presencia de antecedentes de catorce condiciones físicas crónicas a lo largo de la vida: artritis, accidente cerebrovascular, dolor de espalda, cuello u otros dolores crónicos, dolores de cabeza, alergias estacionales, cáncer, enfermedad cardíaca, presión arterial alta, diabetes, epilepsia, úlcera péptica, asma o enfermedad pulmonar crónica. Estas comorbilidades físicas fueron analizadas mediante la sección de condiciones físicas crónicas incluida en la CIDI. En este módulo se realiza la siguiente pregunta previo a la lectura del listado analizado: “¿Alguna vez su médico u otro profesional de la salud le dijo que tenía alguna de las siguientes enfermedades?”. La presencia de comorbilidad física crónica se analizó según el número de comorbilidades agrupadas en tres categorías (0, una y dos o más).

4.3.6 Uso/consumo de sustancias y Trastorno por Uso de Sustancias.

El uso o consumo de sustancias se evaluó mediante dos aproximaciones, una según el uso o consumo de las diferentes sustancias y por los diagnósticos DSM-IV de trastorno por uso de sustancias (TUS).

a) Uso/consumo de sustancias

La CIDI incluye la valoración del consumo de diversas sustancias mediante la ocurrencia a lo largo de la vida del alcohol y otras drogas ilícitas. A los participantes se les preguntó si alguna vez en su vida habían usado alcohol (cerveza, vino, mezclas de vino o cerveza con refrescos o bebidas más fuertes), cannabis (en forma de marihuana o hachís), cocaína (en forma de polvo, crack u hojas de coca), medicamentos fuera de prescripción médica (sedantes o tranquilizantes por cuenta propia) o cualquier otra droga, como heroína, opio, pegamento, LSD, peyote, speedball u otros. El uso de drogas se define como haber consumido alguna vez al menos una de las sustancias comentadas posteriormente y se valoró de forma dicotómica (Sí/No). El consumo de tabaco fue evaluado mediante la pregunta “Fuma o ha fumado habitualmente” incluida en la CIDI para el proyecto PEGASUS-Murcia y obtenida de la valoración del tabaco de la Encuesta Nacional de Salud (269).

La variable uso de sustancias se recoge de diferentes maneras:

- a) Cada una de las sustancias de manera específica (alcohol, cannabis, cocaína, heroína u otras drogas ilícitas y medicamentos fuera de prescripción) definida como variable cualitativa nominal dicotómica: si/no.
- b) Número de consumo de sustancias por persona mediante la media y la desviación típica, definida como variable cuantitativa continua.

b) Trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida.

La CIDI permite la obtención de diagnósticos de trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida según criterios DSM-IV (286). Esta clasificación distingue entre abuso, definido como “un patrón de uso desadaptativo manifestado por consecuencias adversas recurrentes y significativas relacionadas con el uso repetido de sustancias” y dependencia, definida como “síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos que indican que el individuo continúa usando la sustancia a pesar de los problemas importantes relacionados con ella”.

En el presente proyecto se evalúan los diagnósticos de abuso y dependencia de alcohol y por otras drogas ilícitas (que incluye cannabis, cocaína, heroína, medicamentos fuera de prescripción u otras drogas). Aunque se registra el consumo de sustancias por separado, no es posible obtener diagnóstico de TUS para una sustancia específica, ya que en casos de policonsumo el instrumento no es capaz de discernir qué sustancia lleva al individuo a cumplir los criterios diagnósticos.

La variable trastorno por uso de sustancias se recoge de diferentes maneras:

- a) Trastorno por abuso de alcohol definido como variable cualitativa nominal dicotómica: sí/no.
- b) Trastorno dependencia de alcohol definida como variable cualitativa nominal dicotómica: sí/no.
- c) Trastorno por abuso de drogas ilícitas, definida como variable cualitativa nominal dicotómica: sí/no.
- d) Número de diagnósticos de TUS por persona mediante media y desviación típica, definida como variable cuantitativa continua.
- e) Presencia de cualquier TUS, definida como variable cualitativa nominal dicotómica: sí/no.

4.3.7 Discapacidad

El nivel de discapacidad fue examinado mediante una versión modificada del cuestionario WHODAS II (*WHO Disability Assessment Schedule II*) para su utilización en los estudios del Consorcio de Salud Mental (287–289). El origen de este cuestionario lo encontramos dentro del marco conceptual creado por la OMS en 2002 para definir y clasificar la discapacidad, la denominada Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (*International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF*) (290). La WHODAS fue diseñada como herramienta para la evaluación de la discapacidad bajo las directrices de la ICF y puede aplicarse a todo paciente, independientemente de su diagnóstico (ya sean trastornos mentales o físicos) e incluso permite la comparabilidad entre ellos (291). La WHODAS II ha sido traducida y adaptada a más de 27 idiomas, incluido el castellano (292,293). La idoneidad de sus propiedades psicométricas han sido analizadas en diferentes trastornos mentales incluyendo la esquizofrenia y otras psicosis (189,294–296).

La versión que se incorporó en el módulo de discapacidad de la CIDI informa del nivel de funcionamiento de la persona en cinco dominios principales de la vida:

1. Cognición: recuerdos, concentración, resolución de problemas, aprendizaje y comunicación.
2. Movilidad: capacidad de movimiento y de moverse por el entorno.
3. Autocuidado: capacidad de atender a la higiene personal, comer, vestirse y vivir solo.
4. Relaciones: capacidad de interactuar con otras personas tanto conocidas como desconocidas.
5. Funcionamiento diario: capacidad para llevar a cabo responsabilidades en el hogar, tiempo libre, el trabajo y/o escuela.

También se incluyen en la evaluación otras tres medidas relacionadas con la discapacidad bajo el dominio “participación”, como la percepción del entrevistado acerca del estigma y la discriminación relacionadas con sus problemas de salud y la

percepción de la carga familiar. Únicamente a aquellos que presentaban discapacidad funcional se les preguntó sobre el grado de vergüenza (estigma), discriminación o trato injusto debido a su estado de salud (discriminación) y sobre la interferencia de su estado de salud en las actividades cotidianas de los miembros de su familia (carga familiar). Por lo tanto, los ítems de participación no se usaron para la puntuación de discapacidad total (289). El cuestionario se adjunta en el Anexo 2.

La evaluación se realiza mediante una escala de likert del 1 al 5 para evaluar el grado de dificultad de cada uno de los ítems analizados en cada dominio (siendo 1 ninguna dificultad, 2 dificultad leve, 3 dificultad moderada, 4 dificultad severa y 5 dificultad extrema). Tanto la puntuación total de la WHODAS como la de cada uno de los dominios tienen un rango de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican mayor grado de discapacidad (siendo 100 discapacidad completa).

El cuestionario WHODAS incluido en la CIDI presenta algunas modificaciones respecto al cuestionario original (289):

- Los diferentes dominios previamente comentados son reagrupados en dos categorías: dimensiones (incluye cognición, movilidad, autocuidado, relaciones y funcionamiento diario) y otras medidas relacionadas (que incluye participación). Cada uno de los dominios tiene una pregunta inicial que actúa de filtro, de tal manera que si la respuesta es negativa puntúa como cero los restantes ítems de cada dominio.
- Los ítems acerca del funcionamiento diario fueron reemplazados por preguntas acerca de la frecuencia (número de días de entre los últimos treinta días) con la que la persona no pudo llevar a cabo sus actividades debido a problemas de salud física o mental. Para el resto de los dominios se añadió también preguntas acerca de la frecuencia (días en el último mes) con la que tuvieron que reducir las actividades; con la que tuvieron que reducir la calidad de las actividades o días en los que necesitaban hacer un esfuerzo extremo para llevarlas a cabo, debido a problemas de salud física o mental.

4.4 Tamaño muestral y análisis estadístico

Con respecto al tamaño muestral en un estudio, la estimación de las proporciones caso-control se llevan a cabo por motivos de eficiencia, ya que nos permite obtener datos lo suficientemente exhaustivos y precisos con un coste económico menor y en el menor tiempo posible (297). Debido a que la ejecución del proyecto PEGASUS-Murcia es anterior a la elaboración de la presente tesis doctoral, se tomó la decisión de utilizar todos los participantes de este como controles del estudio actual (exceptuando aquellos que cumplieren criterios de alto riesgo de psicosis y/o presentaran diagnóstico de esquizofrenia o psicosis relacionadas como se aclara en el punto de reclutamiento de controles).

En cuanto al análisis estadístico, se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y de comorbilidad física y mental, incluida la frecuencia de TUS, mediante la comparación entre casos y controles utilizando como pruebas de significación estadística la Chi-cuadrado y T de Student según sean variables categóricas o continuas, respectivamente.

Posteriormente, se analizan las diferencias en la frecuencia de TUS entre casos y controles mediante diferentes modelos de regresión logística simple, con el estado caso y control como variable dependiente y los diferentes tipos de TUS como variable independiente. En los modelos de regresión logística múltiple, se incorporaron al Modelo 1 las variables sociodemográficas y al modelo 2 se añadieron además comorbilidad física y mental como medidas de ajuste.

Para el análisis de las características diferenciales entre los pacientes con psicosis (Hipótesis 2) que tienen o no un TUS a lo largo de la vida, se realiza un primer análisis bivalente con la Chi-cuadrado y la prueba T de Student, según variables categóricas y continuas. Posteriormente se realiza una serie de modelos de regresión logística. Para los modelos de regresión logística simple, se utiliza la presencia/ausencia de un TUS a lo largo de la vida como variable dependiente y cada una de las variables sociodemográficas y de comorbilidad física y mental como variables independientes de

forma individual. En el Modelo 1 se incorporan todas las variables sociodemográficas y de comorbilidad física y mental al Modelo 2.

Para evaluar si la presencia de un TUS empeora los niveles de discapacidad en los pacientes con psicosis (Hipótesis 3), los análisis se centran en la muestra de casos. En primer lugar, puesto que las distribuciones de las puntuaciones de cada una de las medidas de discapacidad estaban muy desplazadas hacia el extremo inferior de la escala, cada puntuación fue dicotomizada en dos categorías: presente (puntuaciones en el cuartil superior de la distribución) y ausente (puntuaciones en los tres cuartiles inferiores). Esta aproximación ha sido utilizada en publicaciones anteriores (288). Los cuartiles fueron identificados según la distribución de las puntuaciones obtenidas en la muestra de controles poblacionales.

Tras los análisis descriptivos iniciales comparando las diferentes mediciones de discapacidad entre los pacientes con psicosis con y sin TUS mediante una prueba de Chi-cuadrado, se realizó una serie de análisis de regresión logística simple con las diferentes mediciones de discapacidad como variables dependientes y la presencia de TUS a lo largo de la vida entre los pacientes con psicosis como variable independiente. Posteriormente, se realizaron una serie de modelos de regresión logística multivariante (Modelo 1 y 2) en el que a los modelos anteriores se les incorporaron las variables sociodemográficas y de comorbilidad física y mental como medidas de ajuste.

El nivel de significación utilizado es un p-valor <0.05 . La medida de asociación utilizada es la Razón de Ventajas u Odds Ratio (OR), con su intervalo de confianza del 95% (IC95%). El análisis se ha realizado con el paquete estadístico SPSS, versión 20.0.

4.5 Consideraciones éticas

Se obtuvo un consentimiento informado firmado de todos los participantes, tanto casos como controles. El presente proyecto se ha llevado a cabo siguiendo la normativa local y los principios establecidos internacionalmente en la declaración de Helsinki (298) y atendiendo a la ley de protección de datos de carácter personal (299). Además, este proyecto de investigación forma parte de un proyecto más amplio denominado “Factores de riesgo y protectores genético-ambientales asociados a los trastornos psicóticos: un estudio caso-control” evaluado por el Comité Ético del Hospital Virgen de la Arrixaca (Cód. interno_ 2016-4-1-HCUVA) el 25 de abril de 2016.

Ninguno de los participantes independientemente de su estado caso-control ha recibido remuneración por su participación. El trabajo de campo del proyecto PEGASUS-Murcia recibió financiación del Servicio Murciano de Salud.

4.6 Conflictos de interés

La autora y los directores de la presente tesis doctoral declaran la no existencia de conflictos de interés.

RESULTADOS

5. RESULTADOS.

5.1 Características sociodemográficas

En el estudio han participado 126 casos y 2260 controles. Como se puede observar en la tabla 1, el grupo de casos estuvo compuesto mayoritariamente por hombres (73%) mientras que en el grupo de controles se objetivó menos disparidad de sexos (un 45,8% hombres vs 54,2 % de mujeres). La edad media de los casos fue de 42,6 años, 6,3 años menor respecto a los controles, cuya edad media fue de 48,9 años. Solo el 26% de los casos tiene 50 o más años, mientras que el 45% de los controles tienen 50 o más años. El 71.5% de los controles estaba casado o cohabitando en pareja, mientras que en los casos ese porcentaje fue el 4.9%. Respecto a la situación laboral hay claras diferencias también significativas: el 82,5% de los casos no están laboralmente activos (frente a un 48,6% de los controles) ya sea por desempleo, discapacidad u otros, encontrando una diferencia porcentual del 33,9% entre ambos grupos. Se encuentra un mayor número de comorbilidades físicas crónicas entre los casos (el 65,1% presentan una o más comorbilidades frente al 40,4% de los controles). Respecto a la comorbilidad mental, también se encuentran diferencias significativas: entre los casos un 42,9% cumplió criterios diagnósticos de trastorno de ánimo comórbido y un 16,7% criterios diagnósticos para trastorno de estrés post traumático frente a un 15,6% y 2,3% respectivamente en los controles. No se encuentran diferencias significativas en el nivel educativo y de los ingresos económicos familiares entre los casos y los controles.

Tabla 1: Análisis descriptivo bivalente de casos y controles en función de las variables sociodemográficas, comorbilidad física y mental.

	Control		Caso		p -valor*
	N	%	N	%	
Sexo					
Mujer	1226	54,20	34	27,00	< 0,001
Hombre	1034	45,80	92	73,00	
Edad					
Grupo de edades:					
18-24	155	6,90	7	5,60	< 0,001
25-34	367	16,20	25	19,80	
35-49	717	31,70	61	48,40	
50+	1021	45,20	33	26,20	
Edad media (media;SD) ^a	48,88	17,24	42,61	10,50	
Estado civil					
Casado/cohabitando	1616	71,50	10	4,90	< 0,001
Otros estados	644	28,50	116	92,10	
Nivel educativo^b					
Ninguno/Primaria/Básicos	1287	56,90	74	58,70	0,694
Secundaria/Universitario	973	43,10	52	41,30	
Situación laboral					
Trabajando	1162	51,40	22	17,50	< 0,001
Otros ^c	1098	48,60	104	82,50	
Ingresos^d					
Bajo/Bajo-medio	550	44,90	56	44,40	0,916
Medio-alto/Alto	674	55,10	70	55,60	
Comorbilidad física^e					
Nº de comorbilidades/persona:					
0	1346	59,60	44	34,90	< 0,001
1	504	22,30	45	35,70	
2 ó más	410	18,10	37	29,40	
Trastornos mentales^f					
Cualquier Tr del estado de ánimo	352	15,60	54	42,90	< 0,001
TEPT	53	2,30	21	16,70	< 0,001

*La p-valor se calcula mediante las pruebas de significación estadística chi-cuadrado y t de student según corresponda; a)Media y desviación típica; b) Categorías según años de escolarización: ninguno/primaria/básicos (de 0 a 11 años de escolarización), secundaria (de 12 a 15 años de escolarización) y universitarios (de 16 años de escolarización en adelante); c) Otras situaciones laborales: desempleado, temporalmente desempleado, buscando trabajo, estudiante, jubilado, con discapacidad, licencia por maternidad, licencia por enfermedad y otros; d) Categorías de los ingresos basadas en el ingreso per cápita de la familia del encuestado dividido por el ingreso medio para España : bajo/Bajo medio (hasta 1) medio-alto/Alto (>1) ; e) Se tienen en consideración 14 comorbilidades físicas a lo largo de la vida: artritis, accidente cerebrovascular, dolor de espalda, cuello u otros dolores crónicos, dolores de cabeza, alergias estacionales, cáncer, enfermedad cardíaca, presión arterial alta, diabetes, epilepsia, úlcera péptica, asma o enfermedad pulmonar crónica; f)Trastornos a lo largo de la vida incluidos en las diferentes categorías : trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno bipolar y distimia) y TEPT (trastorno de estrés post-traumático).

5.2 Frecuencia del uso y del trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida según estado caso-control.

En la tabla 2 se presentan los resultados del análisis descriptivo de la frecuencia del uso de sustancias y del trastorno por uso de sustancias según el estado caso-control. Todos los resultados encontrados son estadísticamente significativos (p -valor $<0,001$), de forma que el número de casos que han consumido las sustancias analizadas (tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, heroína y otras drogas ilícitas, como el pegamento, speedball, LSD, peyote, entre otras, así como el consumo de medicamentos fuera de prescripción médica) fue mayor que entre los controles. El número de sustancias consumidas de media por persona fue significativamente mayor entre los casos (3,84 sustancias/persona) en comparación con los controles (1,6 sustancias/persona). En el mismo sentido, el número de casos con un diagnóstico de TUS a lo largo de la vida según criterios DMS-IV fue significativamente mayor entre los casos que entre los controles (1,28 TUS/persona vs 0,6 TUS/persona).

En la Tabla 3 se muestra el análisis de regresión logística múltiple con la OR y su IC95% como medidas de asociación. El consumo de sustancias y los diagnósticos de TUS según criterios DSM-IV se asocian significativamente con un mayor riesgo de caso, tanto en el modelo bivariante (Modelo 1), como en el multivariante (Modelo 2), en el que se ajusta por las variables sociodemográficas y las comorbilidades física y mental analizadas. Los casos tienen más antecedentes de consumos en todas las sustancias analizadas y de tener un diagnóstico de TUS a lo largo de la vida.

En cuanto al consumo de sustancias, el mayor riesgo de consumo asociado entre los casos con respecto a los controles son los medicamentos fuera de prescripción médica (OR ajustada: 43,43; IC95%: 12,69 a 148,64; p -valor $<0,001$), la heroína (OR ajustada:11,50; IC95%: 5,08 a 26,04; p -valor $<0,001$), cocaína (OR ajustada: 7,06; IC95%:3,73 a 13,35; p -valor $<0,001$), cannabis (OR ajustada: 4,88; IC95%:2,73 a 8,73; p -valor $<0,001$), alcohol (OR ajustada: 3,93; IC95%: 1,58 a 9,76 ; p -valor $< 0,003$) y finalmente el tabaco (OR ajustada: 3,19; IC95%:1,82 a 5,62; p -valor $<0,001$). En cuanto a las sustancias más consumidas entre los casos se encuentra el alcohol (88,2%), el tabaco (81%) y el cannabis (62,7%); siendo el orden similar al encontrado en controles,

pero con unos porcentajes de uso significativamente menores (53,7%, 51,3% y 21,5% respectivamente) (ver Tabla 2).

Los casos cumplen criterios diagnósticos de TUS a lo largo de su vida según el DSM-IV con una media de 1,28 TUS frente al 0.6 entre los controles (p -valor $<0,001$). Más de la mitad de los casos (56,3%) cumple criterios diagnósticos para algún TUS a lo largo de su vida. Los más frecuente el abuso de alcohol y el abuso de drogas ilícitas, sin criterios de dependencia (que correspondería a una mayor gravedad del TUS en las clasificaciones diagnósticas). La OR ajustada es mayor cuanto más grave es el TUS: encontramos una OR ajustada de 5,65 para criterios de abuso de alcohol (IC95%: 2,97 a 10,76; p -valor $<0,001$) frente a una OR de 15,65 para los criterios de dependencia de alcohol (IC95%: 5,26 a 46,59; p -valor $<0,001$) lo mismo ocurre con el trastorno por abuso de drogas ilícitas con una OR ajustada de 12,97 (IC95%: 5,82 a 28,86; p -valor $<0,001$) frente a una OR ajustada de 24,06 (IC95%: 7,64 a 75,81; p -valor 0,001) para los criterios de dependencia.

Tabla 2: Frecuencia a lo largo de la vida del uso y del trastorno por uso de sustancias.

	Control		Casos		p-valor*
	N	%	N	%	
Uso de sustancias					
Tabaco ^a	1158	51,30	102	81,00	< 0,001
Alcohol	216	53,70	67	88,20	< 0,001
Cannabis	261	21,50	79	62,70	< 0,001
Cocaína	83	6,80	59	47,20	< 0,001
Heroína u otras drogas ilícitas	28	2,30	34	27,00	< 0,001
Medicamentos fuera de prescripción ^c	10	0,80	28	22,20	< 0,001*
Número de sustancias /persona (media y DS) ^d	1,60	1,35	3,84	1,56	< 0,001
Diagnósticos DSM-IV de Trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida (TUS)**					
Trastorno por abuso de alcohol	74	3,30	52	41,30	< 0,001
Tr. Dependencia por alcohol	16	0,70	26	20,60	< 0,001*
Tr abuso drogas ilícitas	35	1,50	50	39,70	< 0,001*
Tr. por dependencias de drogas ilícitas	13	0,60	33	26,20	< 0,001*
Cualquier diagnóstico TUS de la vida	93	4,10	71	56,30	< 0,001
Nº Diagnósticos TUS a lo largo de la vida (media y DS)	0,6	0,33	1,28	1,38	< 0,001

*La p-valor se calcula mediante las pruebas de significación estadística chi-cuadrado y t de student según corresponda. **Según criterios DSM-IV excepto uso de tabaco. Cada una de las sustancias es medida como variable dicotómica (No/Sí); a) Fuma o ha fumado habitualmente; b)Otras drogas ilícitas: opio, pegamento, speedball, LSD, peyote u otras; c)Incluye tranquilizantes o sedantes; d) Media y desviación típica.

Tabla 3. Análisis de regresión logística simple y múltiple de la frecuencia del uso y del trastorno por uso de sustancias asociado al estado caso-control.

	Modelo 1*				Modelo 2**			
	OR	IC(95%)		p-valor	OR	IC(95%)		p-valor
		Inf	Sup			Inf	Sup	
Uso de sustancias^a								
Tabaco ^b	4,03	2,56	6,33	< 0,001	3,19	1,82	5,62	< 0,001
Alcohol	6,41	3,11	13,21	< 0,001	3,93	1,58	9,76	0,003
Cannabis	6,15	4,18	9,05	< 0,001	4,88	2,73	8,73	< 0,001
Cocaína	12,20	8,05	18,50	< 0,001	7,06	3,73	13,35	< 0,001
Heroína u otras drogas ilícitas ^c	15,72	9,13	27,06	< 0,001	11,50	5,08	26,04	< 0,001
Medicamentos fuera de prescripción ^d	34,54	16,30	73,19	< 0,001	43,43	12,69	148,64	< 0,001
Número de sustancias /persona (media y DS) ^e	2,60	2,11	3,19	< 0,001	2,03	1,54	2,67	< 0,001
Diagnósticos DSM-IV de Trastorno por uso de sustancias (TUS)^f								
Trastorno por abuso de alcohol	20,76	13,59	31,71	< 0,001	5,65	2,97	10,76	< 0,001
Tr. Dependencia por alcohol	36,46	18,96	70,14	< 0,001	15,65	5,26	46,59	< 0,001
Tr abuso drogas ilícitas	41,82	25,65	68,18	< 0,001	12,97	5,82	28,86	< 0,001
Tr. por dependencias de drogas ilícitas	61,33	31,24	120,4	< 0,001	24,06	7,64	75,81	< 0,001
Cualquier diagnóstico TUS en la vida	30,08	19,99	45,26	< 0,001	8,62	4,68	15,86	< 0,001
Nº Diagnósticos TUS en la vida (media y DS)	5,43	4,30	6,87	< 0,001	3,65	2,61	5,10	< 0,001

*Modelo 1: análisis de regresión logística simple (bivariante) con el estatus caso-control como variable dependiente. **Modelo 2: cada línea representa la OR (odd ratio) de cada una de las variables calculada mediante regresión logística multivariante en la que se tiene en cuenta variables sociodemográficas, comorbilidad física y comorbilidad mental; a) Cada una de las sustancias es medida como variable dicotómica (No/Sí); b) El hábito tabáquico se recoge mediante algunas cuestiones procedentes de la Encuesta Nacional de Salud, sin poder realizar diagnóstico de trastorno por uso de sustancias; c) Otras drogas ilícitas: opio, pegamento, speedball, LSD, peyote u otras; d) Se pregunta por tranquilizantes o sedantes; e) Media y desviación típica; f) según criterios diagnósticos DSM IV

5.3 Diferencias sociodemográficas y de comorbilidad entre los casos función de la presencia/ ausencia de TUS.

Las Tablas 4 y 5 presentan los resultados del análisis de factores asociados al consumo de sustancias entre los casos con y sin TUS. El análisis se realiza sobre una muestra de 126 casos de los cuales 71 (el 56,35%) presentan TUS a lo largo de su vida.

Entre los casos con diagnóstico de TUS a lo largo de la vida, encontramos un mayor porcentaje de hombres respecto a mujeres (84,5% frente a únicamente un 15,5%) con una distribución más similar de sexos entre los casos sin TUS asociado (58,2% de hombres y 41,8% de mujeres). Esto supone que en los hombres con un trastorno psicótico el riesgo de presentar un TUS es casi 5 veces mayor (IC95%: 1,84 a 11,85; p-valor <0,001) en comparación a las mujeres con psicosis (Modelo 2 en Tabla 5).

Respecto a la edad, el grupo de casos con TUS asociado es casi cinco años más joven de media que los casos sin TUS, ver tabla 4 (p-valor = 0,01). Conforme aumenta la edad, disminuye el riesgo de presentar un TUS (OR ajustada de 0,95; IC95%:0,91 a 0,99; p-valor=0,015).

En cuanto al nivel educativo en el análisis no ajustado, no se hayan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4), pero el análisis multivariante (Tabla 5) sugiere que un menor nivel de estudios(ninguno/primaria/básico) incrementa el riesgo respecto a tener estudios superiores (secundaria/universitarios) (OR ajustada 2,57; IC95% 1,09 a 6,05; p-valor= 0,031). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto al estado civil, nivel de ingresos ni comorbilidad física o mental.

Tabla 4: Análisis descriptivo bivalente de las variables sociodemográficas, comorbilidad física y comorbilidad mental según la presencia/ausencia de trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida en casos.

	Casos sin TUS		Casos con TUS		p-valor*
	N	%	N	%	
Sexo					
Mujer	23	41,80	11	15,5	0,001
Hombre	32	58,20	60	84,5	
Edad					
Grupo de edades:					
18-24	3	5,50	4	5,60	0,008
25-34	4	7,30	21	29,60	
35-49	28	50,90	33	46,50	
50+	20	36,40	13	18,30	
Edad media (media; SD) ^a	45,31	10,53	40,51	10,00	0,01
Estado civil					
Casado/cohabitando	4	7,30	6	8,50	0,808
Otros estados	51	92,70	65	91,50	
Nivel educativo^b					
Ninguno/Primaria/Básicos	27	49,10	47	66,20	0,053
Secundaria/Universitario	28	50,90	24	33,80	
Situación laboral					
Trabajando	11	20,00	11	15,50	0,509
Otros ^c	44	80,00	60	84,50	
Ingresos^d					
Bajo/bajo-medio	32	58,20	38	53,50	0,602
Medio-alto/alto	23	41,80	33	46,50	
Comorbilidad física^e					
Nº de comorbilidades/persona:					
0	21	38,20	23	32,40	0,665
1	20	36,40	25	35,20	
2 ó más	14	25,50	23	32,40	
Trastornos mentales^f					
Cualquier Tr. del estado de ánimo	22	40,00	32	45,40	0,568
TEPT	7	12,70	14	19,70	0,296

*La p-valor se calcula mediante las pruebas de significación estadística chi-cuadrado y t de student según corresponda; a) Media y desviación típica; b) Categorías según años de escolarización: ninguno/primaria/básicos (de 0 a 11 años de escolarización), secundaria (de 12 a 15 años de escolarización) y universitarios (de 16 años de escolarización en adelante); c) Otras situaciones laborales: desempleado, temporalmente desempleado, buscando trabajo, estudiante, jubilado, con discapacidad, licencia por maternidad, licencia por enfermedad y otros; d) Categorías de los ingresos basadas en el ingreso per cápita de la familia del encuestado dividido por el ingreso medio para España: bajo/bajo-medio (hasta 1) medio-alto/alto (>1); e) Se tienen en consideración 14 comorbilidades físicas a lo largo de la vida: artritis, accidente cerebrovascular, dolor de espalda, cuello u otros dolores crónicos, dolores de cabeza, alergias estacionales, cáncer, enfermedad cardíaca, presión arterial alta, diabetes, epilepsia, úlcera péptica, asma o enfermedad pulmonar crónica; f) Trastornos a lo largo de la vida incluidos en las diferentes categorías: trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno bipolar y distimia) y trastorno de estrés posttraumático.

Tabla 5: Análisis de regresión logística simple y múltiple de las variables sociodemográficas, comorbilidad física y comorbilidad mental en función de la presencia/ausencia de TUS a lo largo de la vida en los casos.

	Modelo 1*				Modelo 2**			
	OR	IC(95%)		p-valor	OR	IC(95%)		p-valor
		Inf	Sup			Inf	Sup	
Sexo (referencia : Mujer)	3,92	1,70	9,05	0,001	4,67	1,84	11,85	0,001
Edad ^{a)}	0,95	0,92	0,99	0,01	0,95	0,91	0,99	0,015
Estado civil (referencia : casado/cohabitando)	0,85	0,23	3,17	0,808	1,05	0,23	4,77	0,949
Nivel educativo (referencia : secundaria/universitaria) ^b	2,03	0,99	4,18	0,053	2,57	1,09	6,05	0,031
Situación laboral (referencia: otros) ^{d)}	1,36	0,54	3,43	0,510	1,98	0,67	5,84	0,218
Ingresos (referencia: bajo/Bajo-medio) ^d	1,21	0,59	2,46	0,602	1,84	0,77	4,39	0,172
Comorbilidad física ^e								
0	1				1			
1	1,14	0,50	2,63	0,756	1,75	0,68	4,61	0,259
2 ó más	1,50	0,62	3,65	0,37	1,77	0,62	5,06	0,285
Trastornos mentales ^f								
Cualquier Tr. del estado de ánimo	1,23	0,60	2,51	0,569	1,40	0,59	3,31	0,445
TEPT	1,68	0,63	4,51	0,300	1,76	0,53	5,83	0,354

* Modelo 1: análisis de regresión logística simple (bivariante) con el estatus caso TUS- no TUS como variable dependiente según corresponda. **Modelo 2: cada línea representa la OR (odd ratio) de cada una de las variables calculada mediante regresión logística multivariante en la que se tiene en cuenta variables sociodemográficas, comorbilidad física y comorbilidad mental ; a) Se toma como referencia la media de edad y desviación típica; b) Ninguno/primaria/básicos (de 0 a 11 años de escolarización), secundaria (de 12 a 15 años de escolarización) y universitarios (de 16 años de escolarización en adelante); c) Desempleado, temporalmente desempleado, buscando trabajo, estudiante, jubilado, con discapacidad, licencia por maternidad, licencia por enfermedad y otros; d) Categorías basadas en el ingreso per cápita de la familia del encuestado dividido por el ingreso medio para España : bajo (0,5 ó<) medio-bajo (0,5-1) medio-alto (1-2) y alto (>2); e) Se tienen en consideración 14 comorbilidades físicas a lo largo de la vida: artritis, accidente cerebrovascular, dolor de espalda, cuello u otros dolores crónicos, dolores de cabeza, alergias estacionales, cáncer, enfermedad cardíaca, presión arterial alta, diabetes, epilepsia, úlcera péptica, asma o enfermedad pulmonar crónica f) Trastornos a lo largo de la vida incluidos en las diferentes categorías : trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno bipolar y distimia) y trastorno de estrés postraumático

5.4 Discapacidad

Las Tablas 6 y 7 se corresponden con el análisis descriptivo y de regresión logística múltiple de las diferencias en discapacidad percibida según presencia/ausencia de TUS a lo largo de la vida en los casos. El 47,9 % de casos con diagnóstico comórbido de TUS presentan una elevada discapacidad global, frente al 23,6% de casos con psicosis aislada (OR ajustada: 3,67; IC95%: 1,47 a 9,16; p-valor=0,005). Por dominios, únicamente encontramos resultados significativos de alta discapacidad en el funcionamiento diario (35,2% en psicosis dual frente a 10,9% en psicosis aislada; OR ajustada: 5,20; IC95%: 1,68 a 16,10; p=0,004). Por lo tanto, los pacientes con un trastorno psicótico que presentan TUS a lo largo de su vida tienen un mayor riesgo de presentar una alta discapacidad global (OR ajustada: 3,67; IC95%: 1,47 a 9,16; p-valor=0,005) y un mayor riesgo de ver afectado su funcionamiento diario (capacidad para llevar a cabo responsabilidades en el hogar, tiempo libre, el trabajo y/o actividades formativas) (OR ajustada: 5,20; IC95%: 1,68 a 16,10; p=0,004) independientemente de las diferencias sociodemográficas o la presencia de otros trastornos mentales o físicos comórbidos tenidos en cuenta en el estudio. Para el resto de los dominios y las otras medidas relacionadas (estigma, discriminación y carga familiar percibida), no se observan diferencias significativas.

Tabla 6: Análisis descriptivo bivalente de la presencia de discapacidad por encima del percentil 75 según presencia/ausencia de TUS a lo largo de la vida en los casos.

	Casos sin TUS		Casos con TUS		p-valor*	OR	Inf.	Sup.
	Nº	%	Nº	%				
Discapacidad (WHODAS^a)								
WHODAS _{total}	13	23,60	34	47,90	0,005	2,97	1,36	6,46
Por dominios:								
Cognición	18	32,70	22	31,00	0,835	0,92	0,43	1,96
Movilidad	8	14,50	18	23,40	0,137	1,99	0,79	5,01
Cuidado personal	3	5,50	7	9,90	0,364	1,89	0,47	7,7
Interacción social	3	5,50	8	11,30	0,252	2,20	0,56	8,72
Funcionamiento diario	6	10,90	25	35,20	0,002	4,44	1,67	11,79
Otras medidas relacionadas:								
Estigma	9	16,40	16	22,50	0,389	1,49	0,60	3,68
Discriminación	10	18,20	16	22,50	0,549	1,31	0,54	3,16
Carga familiar	11	20,00	15	21,10	0,877	1,07	0,45	2,56

*La p-valor se calcula mediante la prueba de significación estadística chi-cuadrado. a) WHODAS (World Health Organization Disability Assessment Schedule). Debido a que las distribuciones estaban sesgadas hacia el extremo inferior de la escala, cada puntaje se dividió en presente (cuartil superior de la distribución) y ausente (tres cuartiles inferiores).

Tabla 7: Análisis de regresión logística simple y múltiple de la discapacidad y sus dominios en función de la presencia/ausencia de trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida en los casos.

	Modelo 1*				Modelo 2**			
	OR	IC (95%)		p-valor	OR	IC (95%)		p-valor
		Inf	Sup			Inf	Sup	
Discapacidad (WHODAS^a)								
WHODAS _{total}	2,97	1,36	6,46	0,005	3,67	1,47	9,16	0,005
Por dominios:								
Cognición	0,92	0,43	1,96	0,835	0,85	0,36	2,01	0,709
Movilidad	1,99	0,79	5,01	0,137	2,13	0,72	6,31	0,171
Cuidado personal	1,89	0,47	7,70	0,364	2,06	0,28	15,03	0,476
Interacción social	2,20	0,56	8,72	0,252	2,47	0,51	11,89	0,260
Funcionamiento diario	4,44	1,67	11,79	0,002	5,20	1,68	16,10	0,004
Otras medidas relacionadas:								
Estigma	1,49	0,60	3,68	0,389	1,17	0,38	3,61	0,779
Discriminación	1,31	0,54	3,16	0,549	0,95	0,32	2,83	0,924
Carga familiar	1,07	0,45	2,56	0,877	0,67	0,23	1,92	0,452

*Modelo 1: cada línea representa el análisis de regresión logística simple con las variables de discapacidad y sus dominios como variables dependientes y la presencia de un Trastorno por Uso de Sustancias a lo largo de la vida como variable independiente entre los casos. **Modelo 2: al modelo anterior se le añaden las variables sociodemográficas, comorbilidad física y comorbilidad mental como ajuste. a) WHODAS (World Health Organization Disability Assessment Schedule)

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN.

6.1 Resultados clave.

Los resultados principales del presente estudio caso control en relación a los objetivos planteados sugieren que: i) los pacientes con un diagnóstico de psicosis tienen un diagnóstico de TUS con mayor frecuencia que el grupo control, formado por personas con un bajo riesgo de psicosis y seleccionados aleatoriamente de entre los participantes en el proyecto PEGASUS-Murcia; ii) la comorbilidad por TUS entre pacientes con psicosis es mayor entre los hombres que entre las mujeres, entre los más jóvenes y en aquellos con un nivel educativo menor; y iii) las personas con psicosis y TUS tienen un mayor nivel de discapacidad percibida general y en la dimensión de funcionamiento diario en comparación con las personas con psicosis y sin TUS. A continuación, se van a comentar los resultados principales obtenidos comparándolos con la literatura científica publicada sobre el tema analizado.

6.2 Frecuencia del trastorno por uso de sustancias entre los pacientes con un diagnóstico clínico de psicosis.

La frecuencia de TUS entre los pacientes con psicosis fue del 56,3% frente al 4,1% en los controles sanos. Esto supone que más de la mitad de las personas con psicosis de nuestra muestra han tenido un TUS a lo largo de su vida. Este elevado porcentaje está en consonancia con la elevada asociación detectada entre el consumo de tóxicos y el diagnóstico de psicosis en otros estudios de referencia publicados a nivel internacional. Por ejemplo, en un metaanálisis se observó que los pacientes con psicosis presentaban hasta un 41,7% para cualquier TUS a lo largo de la vida (116). En el conocido ECA (*Epidemiologic Catchment Area*), llevado a cabo en Estados Unidos en los años ochenta, fue de un 47% (114). O, por último, en el estudio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) presentaron un 60% (113). Si comparamos estos resultados con los de los estudios realizados a nivel nacional, la frecuencia encontrada es menor que en el estudio Madrid, donde el 77% de los pacientes con psicosis tenían

un TUS comórbido (123) y superior al estudio llevado a cabo en población gallega, con un 42,5% para trastornos del eje I (que incluye la esquizofrenia y psicosis relacionadas) (119).

Es llamativo como, a pesar de las altas frecuencias publicadas, el consumo de sustancias se pasa por alto tanto en el ámbito de la investigación (donde las personas con patología dual a menudo se excluyen de los ensayos controlados aleatorios u otros estudios) como en entornos clínicos (donde rara vez se incluyen en los algoritmos de tratamiento), a pesar de que una ausencia de búsqueda activa del consumo puede llevar al infradiagnóstico y en consecuencia, a un infratratamiento (300).

También se observó una tendencia hacia al consumo de varias sustancias (policonsumo de drogas) entre las personas con psicosis que consumen, como sugiere la media de sustancias consumidas por persona (3,84 sustancias/caso frente a 1,6 sustancias/control). Este hecho también ha sido señalado previamente por otros autores (118,119,223,300,301). Por ejemplo, en el programa ACCESS (modelo de atención integrada para pacientes con trastornos psicóticos en Alemania) informaron de un promedio de 2.96 TUS/paciente (223) o en el estudio gallego COPSIAD (estudio sobre Comorbilidad Psiquiátrica en Adicciones) el 63,9% de la muestra era policonsumidora aunque no especifican medias de sustancias/persona en función del diagnóstico (119). En el estudio Madrid se registraron 1,5 consumos de media/persona en población dual (118) y en un estudio de ámbito hospitalario llevado a cabo en Madrid la forma más prevalente de consumo de sustancias fue el policonsumo, llegando a valores del 63,2% en psicosis (esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme) (301).

No obstante, las comparaciones entre los diferentes estudios deben realizarse con cautela dados los diferentes tipos (descriptivos, casos y controles) y los diferentes ámbitos de estudio (hospitalización, centros de salud mental, centros de atención a las drogodependencias, centros de media estancia o de día).

En el estudio realizado no se pudo establecer una relación de causalidad (esto es, si el policonsumo favorece la presencia de psicosis o si ésta última es un factor de riesgo para implicarse en el consumo de más sustancias) puesto que no se han evaluado las

edades de inicio de las psicosis y del TUS. Sin embargo, sí se puede afirmar que el hecho de tener psicosis se asocia a un aumento de la probabilidad de un mayor uso de sustancias como de ser diagnosticado de más de un trastorno por uso de las mismas a lo largo de la vida. En relación a la posible relación de causalidad entre las psicosis y el consumo de sustancias, éste continúa siendo un tema de debate en la actualidad donde cada vez más se explica por modelos de vulnerabilidad compartida (71,74). En estos modelos intervienen factores genéticos (por ejemplo, el riesgo poligénico para la esquizofrenia también se asocia con el consumo de THC, cocaína, nicotina y alcohol, entre otros), neurobiológicos (como diferencias en la plasticidad sináptica y la actividad de la dopamina, entre otros) y ambientales (por ejemplo, una exposición temprana a traumas en etapas de maduración cerebral) que tienen como resultado un circuito de recompensa cerebral mesocorticolímbico disfuncional.

En cuanto al consumo de sustancias, si bien es cierto que las sustancias consumidas más frecuentemente coinciden en ambos grupos y con lo publicado en el Informe Europeo sobre Drogas y el estudio EDADES (Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España) de ámbito nacional (57,131), las diferencias porcentuales entre ambos grupos son muy considerables. Por ejemplo, al comparar las cifras de nuestro estudio con los datos nacionales (57,58) se pueden observar mejor estas diferencias. En la población general murciana, un 53,7% ha consumido alcohol en los últimos 12 meses (cifras más bajas con respecto al ámbito nacional con un 76,4%), 51,3% ha consumido tabaco (39% a nivel nacional), un 21,5% cannabis (porcentaje bastante superior con respecto al 10,6% nacional), un 6,8% ha consumido cocaína (con respecto al 2,4% nacional) y un 2,3% heroína/otros (2,4% porcentaje nacional). Entre los casos encontramos cifras del 88,2% para alcohol (OR ajustada de 3,93; IC95%:1,58 a 9,76;p-valor=0,003), 81% para tabaco (OR ajustada de 3,19; IC95%: 1,81 a 5,62;p-valor<0,001), 62,7%para cannabis (OR ajustada de 4,88; IC95%: 2,73 a 8,73;p-valor <0,001), 47,2% cocaína (OR ajustada de 7,06; IC95%:3,73 a 13,35;p-valor <0,001) y del 22% para heroína/otros (OR ajustada de 11,50; IC95%: 5,08 a 26,04;p-valor <0,001) respectivamente. Resultados similares fueron constatados por Hartz et al. con respecto al consumo de sustancias (115). Realizaron un estudio a gran escala que compara psicosis graves versus población general, encontrando que la OR ajustada para alcohol fue de 4 (IC 95%: 3,6 a 4,4; p-

valor <0,001), para tabaco de 4,3 (IC 95%:4,3 a 4,9; p-valor <0,001) para cannabis de 3,5 (IC 95%: 3,2 a 3,7;p-valor <0,001) y para drogas recreativas (cualquier sustancia ilegal comprada en la calle diferente al cannabis) de 4,6 con (IC 95%: 4,3 a 5,0; p-valor<0,001).

Mención especial requiere también el uso indebido de medicamentos bajo receta médica ya que cifras han aumentado en las últimas décadas de forma generalizada y preocupante entre la población (58,302). Los fármacos que se usan de forma indebida con mayor frecuencia son los depresores del sistema nervioso central (como ansiolíticos e hipnosedantes para problemas de ansiedad e insomnio, generalmente), los opioides (para control del dolor) y los estimulantes (prescritos para el déficit de atención e hiperactividad). En nuestro estudio se obtuvo datos únicamente de hipnosedantes y tranquilizantes, obteniendo una frecuencia del 22,2% entre los pacientes con psicosis, siendo, además, el tipo de sustancia que mayor riesgo de consumo presenta entre las psicosis, incluso por encima del alcohol y el cannabis (OR ajustada: 43,4; IC95%:12,69 a 148,64; p-valor <0,001). Esta cifra es similar a la prevalencia de hasta el 20% publicada en la literatura (162) y muy por encima de la población general (3,6% a nivel nacional y 0.8% entre los controles) (58). En cuanto a las consecuencias, si bien es cierto que en el caso de tranquilizantes/hipnosedantes no se ha objetivado un mayor riesgo de recaída de la psicosis, sí que se asocia a remisión incompleta de otros trastornos por uso de sustancias y con una mayor mortalidad.

De forma similar ocurre para el diagnóstico de TUS a lo largo de la vida, en nuestro estudio se objetivó un riesgo 8,6 veces mayor en el grupo de psicosis para cualquier sustancia, con OR ajustadas que oscilan desde 5,6 para el trastorno por abuso de alcohol (el más frecuente, presente en el 41,3% de los casos) hasta un 24,1% para un trastorno por dependencia de sustancias ilícitas (tercero más frecuente, presente en el 26,2% de los casos). Estos resultados coinciden con las diferencias encontradas en el metaanálisis de Hunt et al., donde se encuentran diferencias de prevalencia de consumo entre psicosis establecidas y primeros episodios psicóticos (116). El alcohol sigue siendo el TUS más frecuente entre las psicosis establecidas, seguido del TUS por drogas ilícitas. Esta situación se invierte en las personas con primeros episodios psicóticos, donde el cannabis ocupa el primer lugar. Este dato tiene importantes

repercusiones clínicas puesto que no es posible determinar el consumo de alcohol en los cribados de drogas que habitualmente se realizan en muestras de orina y únicamente es detectable en sangre en las horas posteriores a su consumo hasta su eliminación (303). El consumo problemático de alcohol requiere de una entrevista activa enfocada a determinar la gravedad del consumo y a la búsqueda de marcadores indirectos si existe una alta sospecha y el paciente no colabora y lo niega (por ejemplo, la elevación del volumen corpuscular medio, una elevación de la transferrina, un cociente GOT/GPT>2, etc.) (303).

También es importante tener en cuenta a nivel clínico que, por el hecho de presentar una psicosis comórbida, existe un mayor riesgo de desarrollar un trastorno adictivo más grave, tanto por alcohol como por el consumo de otras sustancias ilícitas. Estos resultados están en consonancia con los de otras publicaciones, como el estudio MADRID (118) y el estudio epidemiológico estadounidense NESARC-III (Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas-III) (304) donde también se refleja que, cuanto mayor es la gravedad del trastorno por uso de alcohol, mayor es la asociación con un mayor número de trastornos mentales en general (incluyendo, además de psicosis, otros trastornos como el bipolar, episodio depresivo mayor, trastorno de personalidad, trastorno de ansiedad, etc.) y se incrementa el riesgo de transición del uso de sustancias a un TUS, sobre todo para la psicosis y para los trastornos de personalidad (304,305).

6.3 Factores sociodemográficos y comorbilidad asociada al trastorno por uso de sustancias en pacientes con psicosis establecidas.

Con respecto a los factores sociodemográficos relacionados con el diagnóstico comórbido de TUS en las personas con psicosis encontramos que un 84,5% de los pacientes con TUS comórbido son hombres frente a un 15,5% de mujeres. Esta diferencia entre sexos es más notoria que la media publicada (48% hombres y 22,1% de mujeres) (116), y supone que el riesgo sea casi cinco veces mayor entre los hombres en relación a las mujeres. Este hallazgo ha sido replicado de forma consistente desde los primeros estudios epidemiológicos en los años noventa (114) hasta en los

metaanálisis más recientes (116), independientemente de las diferentes variables moderadoras analizadas (por ejemplo, el ámbito de estudio, los criterios de abuso/dependencia en clasificaciones antiguas, si la muestra es hospitalaria/ambulatoria, un primer episodio frente a psicosis crónica).

Con respecto a otros factores sociodemográficos asociados al TUS en pacientes con psicosis se observa que un menor nivel de estudios supone un factor de riesgo para esta comorbilidad, así como una mayor edad actuaría como un factor protector (el grupo de casos con TUS asociado es 4,79 años menor con respecto al de psicosis aisladas). Estos resultados son coincidentes con lo publicado hasta la fecha, donde el hecho de ser joven y tener un menor nivel de estudios (no completar escuela secundaria) se relaciona con cualquier tipo de uso/abuso de sustancias tanto en psicosis como en población general (122,306). Incluso, hay datos publicados con respecto a la edad de inicio de la psicosis, siendo el debut 2,1 años antes de media (IC 95%: 1,5 a 2,6; p-valor ≤ 0.001) con respecto a las psicosis aisladas (116).

No obstante, no debemos confundir frecuencia con gravedad ni caer en estereotipos (“varón, joven, con bajo nivel de estudios” como único perfil de paciente con TUS). Con respecto a la frecuencia de presentación, cada vez hay un mayor número de publicaciones que sugieren una reducción en la brecha de sexo en los TUS (y que incluso desaparece en la población general adolescente) (307). En lo referente a la gravedad, las mujeres con TUS tienen una mayor propensión al abuso con dosis más bajas, soportan una mayor carga de comorbilidades médicas y sociales que los hombres, incluidas unas frecuencias más altas de traumas previos, diagnósticos psiquiátricos concurrentes y desempleo (308).

6.4 Discapacidad

Como hemos revisado en la introducción de la presente Tesis Doctoral, la psicosis es un trastorno mental grave que afecta a adultos jóvenes en pleno desarrollo vital. Sabemos que tanto la psicosis como el trastorno por consumo de sustancias se encuentran entre las 10 primeras causas de discapacidad por enfermedad según la

OMS (51). Existe una abundante bibliografía publicada en relación a cómo el consumo de sustancias en pacientes con diagnóstico de psicosis empeora el pronóstico (más hospitalizaciones y peor respuesta a fármacos, más violencia, más conductas suicidas, mayor mortalidad y morbilidad somática, mayor victimización etc.) (90,92,93,96,108). Sin embargo, los estudios que analizan la discapacidad percibida en casos de patología dual en psicosis son muy escasos (217–219).

En nuestra hipótesis se planteó que los pacientes con psicosis establecida y trastorno por uso de sustancias comórbido a lo largo de la vida tendrían un peor resultado general en términos de discapacidad percibida en comparación con los pacientes que no han tenido tal comorbilidad. Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman esta hipótesis, ya que el 47,9% de casos con diagnóstico de comórbido de TUS a lo largo de la vida presenta una elevada discapacidad percibida global frente al 23,6% de los casos con psicosis aislada. Si tenemos en cuenta los diferentes dominios de discapacidad analizados, sobre todo se encuentra afectado el funcionamiento diario de los pacientes (definido como la capacidad de llevar a cabo responsabilidades en el hogar, tiempo libre, trabajo y/o actividades formativas).

Cabe destacar el alto nivel de discapacidad encontrada en nuestro estudio entre aquellos pacientes con psicosis y TUS comórbido a lo largo de la vida, sobre todo cuando un mejor funcionamiento premórbido (y por ende, mejor capacidad en el funcionamiento diario) es una de las variables que se han relacionado con un mayor riesgo de patología dual a lo largo de la vida (309). Este mejor funcionamiento premórbido podría deberse a la capacidad necesaria que se presupone como para adquirir y mantener el consumo de drogas ilegales. Por ejemplo, un estudio centrado en pacientes consumidores de cannabis objetivó que estos usuarios tenían un mejor ajuste social premórbido y mejores funciones ejecutivas que los pacientes no consumidores al inicio y al año de seguimiento (310). Estos resultados no coinciden con estudios publicados a largo plazo sobre funcionalidad (217,220,224) ni con nuestros resultados de discapacidad percibida, lo que nos hace pensar que el trastorno por uso de sustancias tiene una relación directa con el deterioro en la funcionalidad de los pacientes independientemente del diagnóstico de psicosis.

Es importante tener en cuenta que estos resultados pueden estar infraestimados, debidos a las propias características de los pacientes con estas enfermedades que tienden a infravalorar su propias limitaciones (189,311). Esta tendencia suele verse en la práctica clínica diaria, donde los informadores externos/ personal sanitario de referencia son muy importantes y no de forma infrecuente consideran el caso del paciente de forma más grave que el propio paciente (311). Esta situación sugeriría considerar la importancia del uso de la WHODAS en familiares/cuidadores o profesionales de la salud conocedores del caso para una valoración con una mayor objetividad. Esto no supone minusvalorar las medidas de autoinforme que están directamente relacionadas con la disposición y participación del paciente en el tratamiento dirigido a su mejora funcional (206).

A la hora de comparar resultados en términos de discapacidad es importante tener en cuenta la elevada heterogeneidad en cuanto a instrumentos de medida y metodología existentes (por ejemplo, Escala de evaluación global del funcionamiento [GAF], la Escala de Evaluación de la Función Ocupacional y Social [SOFAS] y la Escala de Desempeño Personal y Social [PSP], la escala de funcionamiento social [SFS], entre las más utilizadas). Sin embargo, no se ha encontrado ningún estudio que aborde la discapacidad en las personas con psicosis y un TUS asociado como objetivo principal utilizando la WHODAS II como instrumento de medición. Hasta donde conocemos, este estudio sería el primero en evaluar la discapacidad percibida en las personas con psicosis y TUS con el instrumento recomendado en la actualidad por la OMS y DSM-5.

Otra de las dificultades a la hora de contrastar los resultados en cuanto a discapacidad entre los diferentes estudios son los propios grupos de comparación entre los estudios primarios (de los que se han nutrido los metaanálisis posteriores). Por ejemplo, los pacientes que han dejado de usar sustancias (ex usuarios de sustancias) han sido incluidos en los grupos que usan sustancias o en los grupos que no las usan en función del estudio que se revise; o incluso podríamos estar pasando por alto las diferencias preexistentes entre pacientes que consumen o han consumido sustancias y los que nunca han consumido. Esto ha sido una de las principales debilidades detectadas por los equipos de investigación dedicados al estudio del consumo de sustancias en psicosis (217).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio coinciden de forma parcial con lo publicado hasta la fecha. Coincidimos con otros autores en que el abuso/dependencia de sustancias podría ser considerado como un predictor de funcionamiento en la comunidad, ya que también obtienen resultados significativamente peores en pacientes con abuso/dependencia a sustancias en cuanto a funcionalidad (220,223). Aunque centrado únicamente en el uso/consumo de cannabis (en nuestro proyecto el uso/consumo de cannabis se ha incluido dentro de los trastornos por drogas ilícitas), también se han obtenido resultados negativos en cuanto a actividades socialmente útiles como trabajar o estudiar en pacientes con consumo y psicosis de más de siete años de evolución; ítems incluidos en el dominio de funcionamiento diario y claramente afectados entre los casos con TUS (224).

Algunos de los estudios incluidos en un metaanálisis publicado sobre psicosis y uso de sustancias sugieren que si los pacientes con psicosis abandonan el consumo hay una posibilidad de recuperación en términos de funcionalidad al mismo nivel que los que nunca han consumido (219). Sería interesante realizar en una segunda fase los análisis comparativos de discapacidad entre los pacientes con consumo activo, los ex consumidores y los que nunca han consumido. El investigar sobre las características sociodemográficas y clínicas diferenciales entre los pacientes con una psicosis dual a lo largo de su evolución y aquellos con diagnósticos de psicosis aislada nos podría ayudar a crear perfiles de pacientes y optimizar los recursos sanitarios.

Por otro lado, sabemos que las razones de la elevada carga de discapacidad en psicosis son complejas y comprenden una mezcla de factores cognitivos, sociales y neurobiológicos que se interrelacionan; pero, a la luz de nuestros resultados, el consumo de sustancias a lo largo de la vida se asocia a un peor nivel de funcionamiento en la comunidad que debiera ser abordado.

Por supuesto, incidir en la importancia de no confundir una mayor discapacidad con la posibilidad de no recuperación, ya que la investigación longitudinal muestra resultados favorables a largo plazo de los síntomas, el abuso de sustancias, el estado funcional y la calidad de vida en pacientes con psicosis y TUS (312,313). Transmitir esperanza y

expectativas realistas de mejora debe ser un imperativo ético para todos los profesionales.

No podemos olvidar la necesidad de un tratamiento integral del paciente, que aborde ambas patologías sin restar importancia a una sobre la otra. Este último punto es un reto para nuestro sistema sanitario ya que tradicionalmente está organizado en dos equipos de profesionales diferenciados (centros de atención a drogodependientes y centros de salud mental), con el riesgo de priorizar el tratamiento al trastorno que se encuentra dentro de su ámbito profesional y, disminuyendo así, las probabilidades de recuperación (119,314).

Como consecuencia, los programas de atención a las personas con un trastorno mental grave debieran considerar la incorporación de programas específicos para el abordaje de aquellos pacientes con psicosis duales. En este sentido, el tratamiento integrado garantiza una atención de ambos trastornos en el mismo entorno del paciente de manera coherente y coordinada, con el objetivo de obtener de resultados centrados en la persona, como la mejora de la discapacidad percibida.

Según el metaanálisis más reciente publicado acerca de las intervenciones psicosociales en personas con enfermedad mental grave y abuso de sustancias (315), actualmente no hay pruebas de alta calidad para apoyar ningún tratamiento psicosocial sobre otro o en combinación (entrevista motivacional, terapia cognitivo conductual, entrenamiento en habilidades, manejo de contingencias, entre los abordajes más frecuentes) para obtener resultados importantes como: aumentar la adherencia y permanecer en el tratamiento, reducir el consumo de sustancias o mejorar el estado mental o general de los pacientes. Pero, en líneas generales sí podemos tener presente algunas premisas importantes. La implementación de programas para diagnóstico dual en esquizofrenia y psicosis relacionadas requiere de una capacitación (actitudes, conocimientos de diagnóstico precoz y abordaje) de los profesionales y personas que intervienen en la atención; una reorganización integral (toma de decisiones compartidas, flexibilidad y opciones de intervención que permita que el paciente siga un camino de recuperación en el que cree, gestión intensiva de casos, menores ratios profesional/pacientes) y de intervenciones ocupacionales y

psicosociales como grupos de recuperación dual para pares, manejo de contingencias y situaciones de crisis, recursos de deshabitación y otras opciones alternativas para casos resistentes a nivel ambulatorio, enfoque de empleos que favorezcan la integración social y la abstinencia, sin olvidarnos de intervenciones farmacológicas a medida. Estos factores influyen consistentemente en el uso de sustancias y/o tenencia en la comunidad (314). El objetivo final de estos programas debieran estar enfocados en obtener el mayor nivel de recuperación clínica (relacionada con la remisión sintomática y la recuperación del nivel funcional) y del nivel personal (relacionada con calidad de vida) del paciente, ya que basarnos únicamente en el mero control farmacológico de los síntomas es un modelo obsoleto, como hemos revisado en la introducción de esta tesis doctoral (247).

Una muestra evidente de la necesidad de atención integral centrada en la recuperación y la necesidad apremiante de recursos para estos pacientes ha sido visible durante la pandemia COVID-19. Esta pandemia ha tenido un impacto negativo sin precedentes en la salud mental de la población general, siendo el impacto mucho más desproporcionado y sustancial en pacientes con trastorno mental grave (316). Las encuestas llevadas a cabo por los equipos asertivos comunitarios (que se encargan de la atención integral de los pacientes con trastorno mental más grave) han identificado, entre otros problemas detectados (como mayor descompensaciones, impacto notable en la rutina diaria y funcionalidad por cierre/modificaciones de recursos en la comunidad, mayor aislamiento social, etc.) un aumento sustancial del uso de sustancias en este colectivo y de las asistencias hospitalarias en urgencias por una mayor desregulación emocional relacionada con el abuso de sustancias y sobredosis (317,318).

Sabemos que las razones del deterioro global del paciente son sin duda complejas y están interrelacionadas unas con otras, pero podemos llegar a la conclusión de que los contactos presenciales, el seguimiento estrecho tanto médico como psicosocial y las actividades grupales y participación en la sociedad son muy importantes para la estabilidad psicopatológica de los pacientes y el mantenimiento de la abstinencia; así como la reducción del consumo de sustancias mejora los resultados en psicosis (315).

6.5 Limitaciones y Fortalezas del estudio.

Entre las fortalezas del estudio cabe destacar:

- i) La utilización de controles sanos seleccionados entre los participantes en el estudio PEGASUS-Murcia disminuyen el potencial sesgo de selección;
- ii) Se ha utilizado el mismo instrumento diagnóstico para el diagnóstico de la morbilidad mental según criterios DMS-IV y para la evaluación de la discapacidad entre los casos y los controles, la *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI 3.0).
- iii) El análisis multivariante realizado ha incluido las principales variables de interés como variables de ajuste (variables sociodemográficas y trastornos mentales y condiciones físicas crónicas previas) que pueden influir en la discapacidad percibida.
- iv) Se ha utilizado la Guía para el Fortalecimiento de la Presentación de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE) (270) para la redacción del documento para aumentar la calidad de la redacción (ver Anexo 1).

Sin embargo, los resultados del estudio deben ser interpretados con cautela por la presencia de algunas limitaciones. Entre ellas destacan:

- i) Debemos tener presente también un potencial sesgo de selección relacionado con el hecho de que los pacientes fueran seleccionados entre aquellos que, o bien estaban acudiendo a un centro de día o bien estaban institucionalizados de forma temporal. Estos perfiles se corresponden con pacientes con psicosis más graves y con un peor pronóstico. La situación clínica de este tipo de participantes podría haber dificultado la comprensión de algunas preguntas. Sin embargo, este tipo de sesgo cognitivo se minimizó al utilizar un cuestionario altamente estructurado y por el hecho de que las entrevistas fueron realizadas por personal previamente entrenado.

- ii) Además, el perfil crónico de los pacientes que han participado puede limitar la generalización de los resultados a otros pacientes en otras fases de enfermedad, como, por ejemplo, los primeros episodios psicóticos.
- iii) No se ha diferenciado entre tipos de psicosis afectivas y no-afectivas. Esta situación podría modificar los resultados y dificultar su generalización. Sin embargo, se ha publicado un metaanálisis que no han encontrado diferencias en este sentido (116).
- iv) Otra de las posibles limitaciones con relación al estudio de discapacidad es que los datos se han obtenido sobre puntuaciones de WHODAS 2.0 acerca de los 30 días anteriores, sin poder haber obtenido información sobre la discapacidad en períodos más prolongados de tiempo.
- v) Por último, el hecho de que preguntar por el consumo de sustancias ilegales podría generar una cierta reticencia a contestar entre los participantes, sobre todo en los casos, tendiendo a minimizar el consumo de estas.

6.6 Implicaciones e investigaciones futuras.

Con respecto a posibles líneas de investigación futuras y a la vista de los datos, que sugieren una elevada comorbilidad de TUS en pacientes con un cuadro psicótico establecido, serían convenientes nuevos estudios para comprender mejor la naturaleza de la comorbilidad entre ambos trastornos y poder así mejorar los planes de prevención, detección y tratamientos para las personas con psicosis y TUS.

El porcentaje de personas diagnosticadas de un TMG de larga duración tratados en la red de Salud Mental de nuestra región va en aumento con respecto a estudios previos y se sitúa entre un 22-24% en el periodo 2018-2022 (319). El hecho de realizar estudios a nivel local que caractericen a población (y, en concreto, a un colectivo tan vulnerable como las personas con psicosis) y que faciliten la detección de sus necesidades, permite identificar potenciales factores que permitan una mejoría en los programas de atención sanitaria elaborados por las autoridades sanitarias de la zona, en este caso, por la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y el Servicio Murciano de Salud.

Este último punto es importante, porque se han encontrado diferencias entre las diferentes Comunidades Autónomas en España en aspectos importantes relacionados con la salud mental (por ejemplo, diferencias en prevalencias de morbilidad psíquica y consumo de sustancias entre las diferentes comunidades autónomas, desigualdades territoriales en cuanto a oferta de servicios sanitarios o diferencias en cuanto a sensibilidad en las desigualdades socioeconómicas en los planes de salud) (320–322).

Además, los resultados obtenidos ayudarán a generar nuevas hipótesis de trabajo que podrán ser desarrolladas dentro del mismo proyecto PEGASUS-Murcia y del, recientemente aprobado, MYRTEA-EPI. En este sentido, aunque el efecto del sexo entre TUS y psicosis parece evidente, es necesario realizar estudios futuros desde una perspectiva de género. A diferencia del sexo (determinado biológicamente) el género es un constructo social que determina las diferencias sociales entre mujeres/hombres más allá de lo biológico y como resultado de la interacción entre el sexo y factores sociales (generándose así los diferentes roles, diferente acceso a recursos, jerarquías y poder etc.) (323). El género ya se considera como factor social de peso que influye en las experiencias de salud, causa desigualdades y, si no se tiene en cuenta en investigación, obtendremos unos enfoques parciales o mal orientados (323). La OMS (324) y la propia estrategia Nacional sobre Adicciones 2017-2024 (57) hacen hincapié en lo imprescindible de estudios en adicciones que incorporen la perspectiva de género para poder hacer un mejor análisis de la realidad e incorporar necesidades e intervenciones enfocadas en la mujer. Para ello, es necesario la utilización de metodologías sensibles al género: desagregando datos sistemáticamente por sexo, teniendo en cuenta el sexo dentro de los estratificadores sociales (como en la raza, la clase social y económica, actualizar los sistemas de clasificación ocupacional para que reflejen mejor en nivel de cualificación de la mujer), teniendo presente los sesgos de género en relación al comportamiento social y hacia la salud que infraestiman datos de morbilidad (“las mujeres sufren en silencio”) o los problemas con altos niveles de estigma (violencia de género, aborto), entre otras consideraciones (323).

Por otro lado, a raíz del aumento de recaídas detectadas en época de pandemia por COVID-19 (317,318) también es interesante obtener nuevos datos acerca de la frecuencia del TUS en una etapa postpandemia.

Hasta donde conocemos, este estudio es el primero en abordar discapacidad percibida en psicosis dual mediante la WHODAS II (instrumento validado y recomendado por los manuales diagnósticos vigentes) (188) ampliando así el conocimiento de los pacientes con psicosis y TUS comórbido. Los resultados de este estudio sugieren que la frecuencia de consumo de sustancias entre las personas con una psicosis establecida sigue siendo muy alta y no ha cambiado con el tiempo, a pesar de las mejoras y avances en el tratamiento (116). Esto es un reflejo de la dificultad en el abordaje terapéutico de este tipo de pacientes, a lo que, además, se añade un mayor riesgo de gravedad del TUS y una elevada discapacidad asociada, muchas veces minimizada o poco evaluada en entornos clínicos. Nuestros resultados son un llamamiento para poner el foco en el abordaje de la discapacidad para una mayor funcionalidad e integración de las personas en las sociedades donde se desenvuelven.

Para ello es de suma importancia tener presente que el proceso de recuperación para disminuir la discapacidad asociada de la esquizofrenia no se limita solo a la remisión de síntomas, siendo un proceso complejo y multidimensional. Por ello, y siguiendo los modelos de salud promovidos en la actualidad, se insta a tener en cuenta en futuras investigaciones la interacción entre dos perspectivas claves relacionadas con la recuperación de los pacientes: la recuperación clínica y la recuperación personal. La primera de ellas implica la remisión/reducción de síntomas para devolver al paciente, si es posible, a sus niveles previos de funcionamiento (trabajar sobre la discapacidad mediante programas rehabilitadores). La segunda está centrada en el propósito y el bienestar vital, más allá “de los efectos catastróficos que supone una enfermedad mental” (calidad de vida) (247). Estos dos aspectos son complementarios, están relacionados entre sí y los pacientes tienen mucho que aportar al respecto. Como sabemos, para la medición de discapacidad como de calidad de vida podemos obtener datos provenientes del equipo sanitario, un observador o del propio paciente. Estos últimos, también llamados medidas centradas en el paciente, cada vez tienen más

interés clínico ya que captan la visión sobre la enfermedad de los pacientes, nos proporcionan información adicional y nos permite centrarnos en aspectos que hacen que los tratamientos se consideren efectivos para quienes padecen la enfermedad (254). Aunque los pacientes con esquizofrenia /psicosis y sus evaluaciones sobre la enfermedad y resultados pueda verse afectado por la anosognosia (dificultades en la conciencia de enfermedad) estos datos son esenciales (325). El uso de medidas de autoinforme en esquizofrenia y psicosis relacionadas, incluso, podría actuar como facilitador a la hora de verbalizar los síntomas y facilitar conversaciones que conduzcan a una mayor comprensión de la enfermedad por el propio paciente (326).

Aunque la investigación en psicosis teniendo en cuenta medidas de autoinforme sobre discapacidad y calidad de vida está creciendo, las publicaciones sobre la relación de estas dos perspectivas son escasas, por lo que sería interesante tenerlo en cuenta para futuras investigaciones relacionadas con PEGASUS y MYRTEA-EPI.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES.

1. Las personas con psicosis han consumido un mayor número de sustancias y tienen más diagnósticos TUS a lo largo de la vida que los controles sanos.
2. El trastorno por uso de alcohol (con criterios de abuso de alcohol según DSM-IV) es el TUS más frecuente entre las psicosis establecidas, seguido del TUS por drogas ilícitas.
3. Las variables sociodemográficas asociadas a un mayor riesgo de TUS en los casos son el sexo masculino y un bajo nivel de estudios. A mayor edad se reduce el riesgo de un TUS entre los participantes con psicosis. No se han encontrado asociaciones con otras variables como el estado civil, ingresos económicos, situación laboral o comorbilidad física o mental.
4. La presencia de TUS en los participantes con psicosis se asocia con mayores probabilidades de una alta discapacidad global percibida y del funcionamiento diario, independientemente de la presencia de otros trastornos mentales o físicos comórbidos o diferencias sociodemográficas.

BIBLIOGRAFIA

1. Oyebode F. Sims. Síntomas mentales: Manual de psicopatología descriptiva. Barcelona: Elsevier España; 2016.
2. World Health Organization. ICD-11 International Classification of Diseases-Mortality and morbidity statistics. 11th ed. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. National Institute of Mental Health. Toward a model plan for a comprehensive, community-based mental health system. Washington DC: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1987.
4. Conejo Cerón S, Moreno Peral P, Morales Asencio JM, Alot Montes A, García-Herrera JM, González López MJ, et al. Opinions of healthcare professionals on the definition of severe mental illness: a qualitative study. *An Sist Sanit Navar*.2014;37(2):223-33.
5. Schinnar AP, Rothbard AB, Kanter R, Jung YS. An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. *Am J Psychiatry*. 1990;147(12):1602-8.
6. Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G, Bisoffi G, Tansella M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *The British Journal of Psychiatry*. 2000;177(2):149-55.
7. Brugos A, Arbeloa B, Astrain MV, López S, Otero M, Monreal C, et al. Evaluation of the social care program for persons with severe mental disorders: a Delphi study. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(1):101-12.
8. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10). 10ªed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992.
9. Gaebel W. Status of Psychotic Disorders in ICD-11. *Schizophrenia Bulletin*. 2012;38(5):895-8.
10. Valle R. La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2020;13(2):95-104.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5ªed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
12. Yager J, Feinstein RE. Potential Applications of the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC) to Clinical Psychiatric Practice: How RDoC Might Be Used in Assessment, Diagnostic Processes, Case Formulation, Treatment Planning, and Clinical Notes. *J Clin Psychiatry*.2017;78(4):423-32.
13. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med*.2019;381(18):1753-61.
14. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med*. 2012;42(4):743-55.
15. Kahn RS. On the Origins of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):291-7.

16. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2008;165(5):579-87.
17. Bürgy M. The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1200-10.
18. Liu N, Zhou H, Xiong X, Li Q, Jiang X, Zhao J, et al. Clinical characteristics of familial schizophrenia. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2021;13(2): e12422.doi: 10.1111/appy.12422.
19. Trifu SC, Kohn B, Vlasie A, Patrichi BE. Genetics of schizophrenia (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3462-8.
20. Reay WR, Cairns MJ. Pairwise common variant meta-analyses of schizophrenia with other psychiatric disorders reveals shared and distinct gene and gene-set associations. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1):134.
21. Jaaro-Peled H, Sawa A. Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2020;43(2):263-74.
22. Boland R, Verduin ML, Ruiz. Kaplan & Sadock Sinopsis De Psiquiatría. 12ª ed. Barcelona: Lippincott Williams And Wilkins. Wolters Kluwer Health; 2022.
23. Casas BS, Arancibia-Altamirano D, Acevedo-La Rosa F, Garrido-Jara D, MaksaeV V, Pérez-Monje D, et al. It takes two to tango: Widening our understanding of the onset of schizophrenia from a neuro-angiogenic perspective. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10:946706. doi: 10.3389/fcell.2022.946706.
24. de Bartolomeis A, Barone A, Vellucci L, Mazza B, Austin MC, Iasevoli F, et al. Linking Inflammation, Aberrant Glutamate-Dopamine Interaction, and Post-synaptic Changes: Translational Relevance for Schizophrenia and Antipsychotic Treatment: a Systematic Review. *Mol Neurobiol*. 2022;59(10):6460-501.
25. Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 2003;26(1):115-39.
26. Novella EJ, Huertas R. El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*. 2010;21(3):205-19.
27. Häfner H. Descriptive psychopathology, phenomenology, and the legacy of Karl Jaspers. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(1):19-29.
28. Conrad K. La esquizofrenia incipiente. Madrid: Fundación Archivos de Neurobiología; 1997.
29. Llopis B. La psicosis única. Madrid: Fundación Archivos de Neurobiología; 2003.
30. Strålin P, Hetta J. First episode psychosis: register-based study of comorbid psychiatric disorders and medications before and after. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(2):303-13.

31. Lee TY, Lee J, Kim M, Choe E, Kwon JS. Can We Predict Psychosis Outside the Clinical High-Risk State? A Systematic Review of Non-Psychotic Risk Syndromes for Mental Disorders. *Schizophr Bull.* 2018;44(2):276-85.
32. Tseng KY, Chambers RA, Lipska BK. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2009;204(2):295-305.
33. Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, Barnes TRE, Carpenter W, Duckworth K, et al. Schizophrenia--time to commit to policy change. *Schizophr Bull.* 2014;40 Suppl 3:S165-194.
34. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655-79.
35. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *The Lancet.* 2004;363(9426):2063-72.
36. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(5): e141. doi: 10.1371/journal.pmed.0020141.
37. Ayuso-Mateos JL, Nieto-Moreno M, Sánchez-Moreno J, Vázquez-Barquero JL. Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF): aplicabilidad y utilidad en la práctica clínica. *Med Clin (Barc).* 2006;126(12):461-6.
38. Albaladejo Martínez JA. Estudio de prevalencia de las Psicosis no Afectivas y características asociadas en la Región de Murcia. [Tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2021. Recuperado a partir de: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/110449>.
39. World Federation of Mental Health. Caring for the Caregivers: why your mental health matters when you are caring for others. 2010;53(2): 96-101.
40. Oakley P, Kisely S, Baxter A, Harris M, Desoe J, Dziouba A, et al. Increased mortality among people with schizophrenia and other non-affective psychotic disorders in the community: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018; 102:245-53.
41. Baruth JM, Ho JB, Mohammad SI, Lapid MI. End-of-life care in schizophrenia: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2021;33(2):129-47.
42. 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.* 2017;390(10100):1211-59.
43. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(8):760-73.
44. Berlin GS, Hollander E. Compulsivity, impulsivity, and the DSM-5 process. *CNS Spectr.* 2014;19(1):62-8.
45. Arias-Carrión O, Pöppel E. Dopamine, learning, and reward-seeking behavior. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2007;67(4):481-8.

46. Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. 4ª ed. Madrid: Aula Médica; 2014.
47. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002;159(10):1642-52.
48. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(2):119-28.
49. Moradinazar M, Farnia V, Alikhani M, Karyani AK, Rezaei S, Rezaeian S, et al. Factors Related to Relapse in Patients with Substance-related Disorders under Methadone Maintenance Therapy: Decision Tree Analysis. *Oman Med J*. 23 de enero de 2020;35(1): e89. doi: 10.5001/omj.2020.07
50. Global Health Data Exchange. GHDx [Internet]. [citado 14 de enero de 2022]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/>
51. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(2):10.
52. Volkow ND. Drug abuse and mental illness: progress in understanding comorbidity. *The American Journal of Psychiatry*. 2001;158(8):1181-3.
53. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*. 2000;284(13):1689-95.
54. Morse ED. Addiction is a Chronic Medical Illness. *North Carolina Medical Journal*. 2018;79(3):163-5.
55. National Institute on Drug. How effective is drug addiction treatment?. 2020 [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/publications/principles-drug-addiction-treatment-research-based-guide-third-edition/frequently-asked-questions/how-effective-drug-addiction-treatment>
56. Krebs P, Norcross JC, Nicholson JM, Prochaska JO. Stages of change and psychotherapy outcomes: A review and meta-analysis. *J Clin Psychol*. 2018;74(11):1964-79.
57. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Portal Plan Nacional sobre Drogas - Estrategia Nacional sobre Adicciones 2017-2024. [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/pnsd/estrategiaNacional/home.htm>
58. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Informe Ejecutivo Encuesta EDADES [Internet]. 2022. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2022_Informe_Ejecutivo_EDADES_es.pdf
59. Consejo Europeo de la Unión Europea. Estrategia de la Unión Europea en materia de lucha contra la droga 2021-2025. [Internet]. 2022 [citado 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.consilium.europa.eu/es/documents-publications/publications/european-union-drugs-strategy-2021-2025/>

60. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Acerca del EMCDDA [Internet]. [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.emcdda.europa.eu/about-ES>
61. Hasin D, Samet S, Nunes E, Meydan J, Matseoane K, Waxman R. Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):689-96.
62. Bobes Bascarán MT, Flórez G, Seijo P, Bobes García J. Does ICD-11 improve the epidemiological and nosological purposes of mental, behavioral and developmental disorders? *Adicciones*. 2019;31(3):183-8.
63. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*. 2019;18(1):3-19.
64. Baldacchino A, Corkery J. Comorbidity: perspective across Europe. *European Collaborating Centres in Addiction Studies London*. 2006;(ECCAS Monograph nº4).
65. Brown ES. Introduction to Dual Diagnosis Special Issue. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;43(4):365.
66. Nesvåg R, Knudsen GP, Bakken IJ, Høyve A, Ystrom E, Surén P, et al. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: a registry-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(8):1267-76.
67. Hasin DS, Grant BF. The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: Review and summary of findings. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(11):1609-40.
68. Szerman Nestor, Martinez-Raga Jose. *Advances in Dual Diagnosis*. "Editorial". 2015;8(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1108/ADD-03-2015-0004>
69. World Psychiatry Association. Flyer 10 basic points on dual Pathology : Addiction and other Mental illness. 2014. Disponible en: <https://www.patologiadual.es/docs/wpa-10basic-points-dual-pathology.pdf>
70. Stowell RJA. Dual Diagnosis Issues. *Psychiatric Annals*. 1991;21(2):98-9.
71. Masroor A, Khorochkov A, Prieto J, Singh KB, Nnadozie MC, Abdal M, et al. Unraveling the Association Between Schizophrenia and Substance Use Disorder-Predictors, Mechanisms and Treatment Modifications: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(7):e16722. doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016.
72. Green AI, Drake RE, Brunette MF, Noordsy DL. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):402-8.
73. Kerner B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):395-401.
74. Khokhar JY, Dwiel LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res*. 2018;194:78-85.

75. Fowles DC. Schizophrenia: Diathesis-Stress Revisited. *Annual Review of Psychology*. 1992;43(1):303-36.
76. Donoghue K, Doody GA, Murray RM, Jones PB, Morgan C, Dazzan P, et al. Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: data from the ÆSOP study. *Psychiatry Research*. 2014;215(3):528-32.
77. Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA. Age at Initiation of Cannabis Use Predicts Age at Onset of Psychosis: The 7- to 8-Year Trend. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):251-4.
78. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*. 2005;57(10):1117-27.
79. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*. 1998;23(6):717-34.
80. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*. 1997;4(5):231-44.
81. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. 1985;142(11):1259-64.
82. Manzella F, Maloney SE, Taylor GT. Smoking in schizophrenic patients: A critique of the self-medication hypothesis. *World J Psychiatry*. 2015;5(1):35-46.
83. Barr AM, Procyshyn RM, Hui P, Johnson JL, Honer WG. Self-reported motivation to smoke in schizophrenia is related to antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res*. 2008;100(1-3):252-60.
84. Boggs DL, Surti TS, Esterlis I, Pittman B, Cosgrove K, Sewell RA, et al. Minimal Effects of Prolonged Smoking Abstinence or Resumption on Cognitive Performance Challenge the "Self-Medication" Hypothesis in Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;194:62-9.
85. Levander S, Eberhard J, Lindström E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(435):27-32.
86. Coustals N, Martelli C, Brunet-Lecomte M, Petillion A, Romeo B, Benyamina A. Chronic smoking and cognition in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020;222:113-21.
87. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A Neurobiological Basis for Substance Abuse Comorbidity in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50(2):71-83.
88. Green AI, Zimmet SV, Strous 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? *Harvard Review of Psychiatry*. 1999;6(6):287-96.
89. Asher CJ, Gask L. Reasons for illicit drug use in people with schizophrenia: Qualitative study. *BMC Psychiatry*. 2010;10:94.

90. Schmidt LM, Hesse M, Lykke J. The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia--a 15-year follow-up study: dual diagnosis over 15 years. *Schizophr Res.* 2011;130(1-3):228-33.
91. Frasch K, Larsen JI, Cordes J, Jacobsen B, Jensen SOW, Lauber C, et al. Physical illness in psychiatric inpatients: Comparison of patients with and without substance use disorders: *International Journal of Social Psychiatry.* 2012; 9(8):757-64.
92. Heiberg IH, Jacobsen BK, Nesvåg R, Bramness JG, Reichborn-Kjennerud T, Næss Ø, et al. Total and cause-specific standardized mortality ratios in patients with schizophrenia and/or substance use disorder. *PLoS ONE.* 2018;13(8): e0202028.doi: 10.1371/journal.pone.0202028.
93. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(8):1158-66.
94. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(4):355-71.
95. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:449-68.
96. Cassidy RM, Yang F, Kapczynski F, Passos IC. Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophr Bull.* 2018;44(4):787-97.
97. Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié JP, Lôo H, Poirier MF, Krebs MO. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Research.* 2001;102(1):65-72.
98. Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. The prevalence of comorbid substance misuse and its influence on suicidal ideation among in-patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(6):452-6.
99. Limosin F, Loze JY, Philippe A, Casadebaig F, Rouillon F. Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research.* 2007;94(1):23-8.
100. Szerman N, Lopez-Castroman J, Arias F, Morant C, Babín F, Mesías B, et al. Dual diagnosis and suicide risk in a Spanish outpatient sample. *Subst Use Misuse.* 2012;47(4):383-9.
101. 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.
102. Simon GE, Stewart C, Yarborough BJ, Lynch F, Coleman KJ, Beck A, et al. Mortality Rates After the First Diagnosis of Psychotic Disorder in Adolescents and Young Adults. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(3):254-60.

103. Sankaranarayanan A, Clark V, Baker A, Palazzi K, Lewin TJ, Richmond R, et al. Reducing smoking reduces suicidality among individuals with psychosis: Complementary outcomes from a Healthy Lifestyles intervention study. *Psychiatry Res.* 2016;243:407-12.
104. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000120.doi:10.1371/journal.pmed.1000120.
105. Whiting D, Gulati G, Geddes JR, Fazel S. Association of Schizophrenia Spectrum Disorders and Violence Perpetration in Adults and Adolescents From 15 Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 1 de febrero de 2022;79(2):120-32.
106. Witt K, Dorn R van, Fazel S. Risk Factors for Violence in Psychosis: Systematic Review and Meta-Regression Analysis of 110 Studies. *PLOS ONE.* 2013;8(2): e55942. doi:10.1371/annotation/f4abfc20-5a38-4dec-aa46-7d28018bbe38.
107. Buchanan A, Stefanovics E, Rosenheck R. Victimization in schizophrenia and its relation to violence. *Schizophr Res.* 2023;255:52-8.
108. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. Violent victimization of adult patients with severe mental illness: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1925-1939.
109. Maniglio R. Severe mental illness and criminal victimization: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2009;119(3):180-91.
110. Batel P. Addiction and schizophrenia. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists.* 2000;15(2):115-22.
111. National Association of State Mental Health Program Directors. Morbidity and Mortality in People with Serious Mental Illness. [Internet]. 2006 [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.nasmhpd.org/content/morbidity-and-mortality-people-serious-mental-illness>.
112. Green AI, Khokhar JY. Addiction and schizophrenia: A translational perspective. *Schizophr Res.* 2018;194:1-3.
113. Kerfoot KE, Rosenheck RA, Petrakis IL, Swartz MS, Keefe RSE, McEvoy JP, et al. Substance use and schizophrenia: adverse correlates in the CATIE study sample. *Schizophr Res.* 2011;132(2-3):177-82.
114. 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.
115. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(3):248-54.
116. 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.

117. Bahorik AL, Newhill CE, Queen CC, Eack SM. Under-reporting of drug use among individuals with schizophrenia: prevalence and predictors. *Psychological Medicine*. 2014;44(1):61-9.
118. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C, et al. [Madrid study on the prevalence and characteristics of outpatients with dual pathology in community mental health and substance misuse services]. *Adicciones*. 2013;25(2):118-27.
119. Pereiro C, Pino C, Flórez G, Arrojo M, Becoña E. Psychiatric Comorbidity in Patients from the Addictive Disorders Assistance Units of Galicia: The COPSIAD Study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66451. doi:10.1371/journal.pone.0066451.
120. 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.
121. Kessler RC, Berglund P, Chiu WT, Demler O, Heeringa S, Hiripi E, et al. The US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): design and field procedures. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004;13(2):69-92.
122. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Canive JM, Miller DD, Reimherr F, McGee M, Khan A, Van Dorn R, Rosenheck RA, Lieberman JA. Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194(3):164-72.
123. Szerman Bolotner N, Arias Horcajadas F, Vega Astudillo P, Babín Vich F, Mesías Perez B, Basurte Villamor I, et al. [Pilot study on the prevalence of dual pathology in community mental health and substance misuse services in Madrid]. *Adicciones*. 2011;23(3):249-55.
124. Becker JB, Hu M. Sex differences in drug abuse. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2008;29(1):36-47.
125. Murrie B, Lappin J, Large M, Sara G. Transition of Substance-Induced, Brief, and Atypical Psychoses to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020;46(3):505-16.
126. Abou-Saleh MT, Janca A. The epidemiology of substance misuse and comorbid psychiatric disorders. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004;16(1):3-8.
127. Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):343-50.
128. Martinotti G, De Risio L, Vannini C, Schifano F, Pettorruso M, Di Giannantonio M. Substance-related exogenous psychosis: a postmodern syndrome. *CNS Spectr*. 2020;1-8.
129. Leposavić L, Dimitrijević D, Đorđević S, Leposavić I, Balkoski GN. Comorbidity of harmful use of alcohol in population of schizophrenic patients. *Psychiatria Danubina*. 2015;27(1):84-9.
130. Caton CLM, Drake RE, Hasin DS, Dominguez B, Shrout PE, Samet S, et al. Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(2):137-45.

131. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y novedades. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2021.
132. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules*. 2023;28(16):5980.
133. Casajuana Köguel C, López-Pelayo H, Balcells-Olivero MM, Colom J, Gual A. Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review. *Adicciones*. 2018;30(2):140-51.
134. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370(9584):319-28.
135. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005;19(2):187-94.
136. Sami MB, Bhattacharyya S. Are cannabis-using and non-using patients different groups? Towards understanding the neurobiology of cannabis use in psychotic disorders. *J Psychopharmacol*. 2018;32(8):825-49.
137. 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.
138. 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.
139. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med*. 2014;44(12):2513-21.
140. Gonçalves-Pinho M, Bragança M, Freitas A. Psychotic disorders hospitalizations associated with cannabis abuse or dependence: A nationwide big data analysis. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2020;29(1):e1813. doi: 10.1002/mpr.1813.
141. Reid S, Bhattacharyya S. Antipsychotic treatment failure in patients with psychosis and co-morbid cannabis use: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2019;280:112523.
142. Johnson EC, Demontis D, Thorgeirsson TE, Walters RK, Polimanti R, Hatoum AS, et al. A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(12):1032-1045.
143. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, Meyer-Lindenberg A, Millan MJ, Borgwardt S, et al. Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(7):755-65.
144. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(5):427-36.

145. United Nations Office on Drugs and Crime. Amphetamines and ecstasy 2011 global ATS assessment. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2011.
146. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y novedades. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2022.
147. 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.
148. Addy PH, Radhakrishnan R, Cortes JA, D'Souza DC. Comorbid Alcohol, Cannabis, and Cocaine Use Disorders in Schizophrenia: Epidemiology, Consequences, Mechanisms, and Treatment. *FOC.*2012;10(2):140-53.
149. Derman H, Galanter M, Egelko S, Westreich L. Schizophrenic Patients and Cocaine Use: Antecedents to Hospitalization and Course of Treatment. *Subst Abus.* 1998;19(4):169-77.
150. Seibyl JP, Satel SL, Anthony D, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS. Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1993;181(1):31-7.
151. Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2004;185:196-204.
152. McKetin R, Lubman DI, Baker AL, Dawe S, Ali RL. Dose-related psychotic symptoms in chronic methamphetamine users: evidence from a prospective longitudinal study. *JAMA Psychiatry.*2013;70(3):319-24.
153. Degenhardt L, Chiu WT, Conway K, Dierker L, Glantz M, Kalaydjian A, et al. Does the «gateway» matter? Associations between the order of drug use initiation and the development of drug dependence in the National Comorbidity Study Replication. *Psychol Med.*2009;39(1):157-67.
154. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. *Pain Ther.* 2018;7(1):13-21.
155. Li KJ, Chen A, DeLisi LE. Opioid use and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2020;33(3):219-24.
156. 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.
157. Dervaux A, Plancke L, Amariei A, Trouiller P, Tahon M, Martinetti MP, et al. Methadone and buprenorphine treatments in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019;209:286-8.
158. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry.* 2014;13(2):153-60.
159. Haw C, Stubbs J. Benzodiazepines--a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *J Psychopharmacol.* 2007;21(6):645-9.

160. Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine Prescription Practices and Substance Abuse in Persons With Severe Mental Illness. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):151-5.
161. Tiihonen J. Polypharmacy With Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):476.
162. de la Iglesia-Larrad JI, Barral C, Casado-Espada NM, de Alarcón R, Maciá-Casas A, Vicente Hernandez B, et al. Benzodiazepine abuse, misuse, dependence, and withdrawal among schizophrenic patients: A review of the literature. *Psychiatry Research*. 2020;284:112660.
163. Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine Use and Abuse Among Patients With Severe Mental Illness and Co-occurring Substance Use Disorders. *PS*. 2003;54(10):1395-401.
164. Levine DA. 'Pharming': the abuse of prescription and over-the-counter drugs in teens. *Current Opinion in Pediatrics*. 2007;19(3):270-4.
165. Burillo-Putze G, Aldea-Perona A, Rodríguez-Jiménez C, García-Sáiz MM, Climent B, Dueñas A, et al. Drogas emergentes (II): el pharming. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2013;36(1):99-114.
166. Chiappini S, Mosca A, Miuli A, Semeraro FM, Mancusi G, Santovito MC, et al. Misuse of Anticholinergic Medications: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022;10(2):355.
167. Fang Y, Wang W, Zhu C, Lin GN, Cheng Y, Zou J, Cui D. Use of tobacco in schizophrenia: A double-edged sword. *Brain Behav*. 2019;9(11):e01433. doi: 10.1002/brb3.1433.
168. Fornaro M, Carvalho AF, De Prisco M, Mondin AM, Billeci M, Selby P, et al. The prevalence, odds, predictors, and management of tobacco use disorder or nicotine dependence among people with severe mental illness: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;132:289-303.
169. De Micheli A, Provenzani U, Solmi M, Van Pabst AVL, Youssef E, McGuire P, et al. Prevalence of tobacco smoking in people at clinical high-risk for psychosis: Systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2023;254:109-15.
170. Sánchez-Gutiérrez T, Rodríguez-Toscano E, Roldán L, Ferraro L, Parellada M, Calvo A, et al. Tobacco use in first-episode psychosis, a multinational EU-GEI study. *Psychol Med*. 2023;1-12.
171. 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.
172. Jaén-Moreno MJ, Feu N, Redondo-Écija J, Montiel FJ, Gómez C, Del Pozo GI, et al. Smoking cessation opportunities in severe mental illness (tobacco intensive motivational and estimate risk - TIMER-): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):47.
173. Kotov R, Guey LT, Bromet EJ, Schwartz JE. Smoking in schizophrenia: diagnostic specificity, symptom correlates, and illness severity. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):173-81.

174. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res.* 2014;48(1):102-10.
175. Lucatch AM, Lowe DJE, Clark RC, Kozak K, George TP. Neurobiological Determinants of Tobacco Smoking in Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2018;9:672.
176. Hert MD, 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.* 2011;10(1):52.
177. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(12):1172-81.
178. Tidey JW, Miller ME. Smoking cessation and reduction in people with chronic mental illness. *BMJ.* 2015;21(351):h4065. doi: 10.1136/bmj.h4065.
179. Desai RA, Potenza MN. A Cross-Sectional Study of Problem and Pathological Gambling in Patients With Schizophrenia/Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(9):0-0.
180. Fortgang RG, Hoff RA, Potenza MN. Schizophrenia symptom severity and motivations for gambling in individuals with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatry Res.* 2020;291:113281.
181. Pullman RE, Potenza MN, Kraus SW. Recommendations for increasing research on co-occurring serious mental illness and gambling problems. *J Behav Addict.* 7(4):897-9.
182. Bohn A, Sander D, Köhler T, Hees N, Oswald F, Scherbaum N, et al. Chemsex and Mental Health of Men Who Have Sex With Men in Germany. *Front Psychiatry.* 2020;11:542301.
183. World Health Organization. *The International Classification Functioning, Disability and Health.* Geneva: WHO; 2001.
184. Fernández-López JA, Fernández-Fidalgo M, Geoffrey R, Stucki G, Cieza A. Funcionamiento y discapacidad: la clasificación internacional del funcionamiento (CIF). *Revista Española de Salud Pública.* diciembre de 2009;83(6):775-83.
185. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª ed.* [Internet]. Disponible en: <https://icd.who.int/es>
186. Üstün TB, editor. *Measuring health and disability: manual for WHO Disability Assessment Schedule WHODAS 2.0.* Geneva: World Health Organization; 2010.
187. Kim SJ, Jung DU, Moon JJ, Jeon DW, Seo YS, Jung SS, et al. Relationship between disability self-awareness and cognitive and daily living function in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn;* 2020;23:100192. doi:10.1016/j.scog.2020.100192.
188. Gold LH. DSM-5 and the assessment of functioning: the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0). *J Am Acad Psychiatry Law.* 2014;42(2):173-81.

189. 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.
190. van Hoeken D, Hoek HW. Review of the burden of eating disorders: mortality, disability, costs, quality of life, and family burden. *Curr Opin Psychiatry.* 2020;33(6):521-7.
191. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Q.* 2005;83(4):731-57.
192. Lopez AD, Williams TN, Levin A, Tonelli M, Singh JA, Burney PGJ, et al. Remembering the forgotten non-communicable diseases. *BMC Med.* 2014;12:200.
193. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la discapacidad. 2011. Disponible en: https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/es/
194. Health TLP. Disability—a neglected issue in public health. *The Lancet Public Health.* 2021;6(6):e346.
195. Organisation for Economic Co-operation and Development (OCDE). Sick on the job?: myths and realities about mental health and work. París: Mental Health and Work; 2012.
196. Ormel J, Petukhova M, Chatterji S, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, et al. Disability and treatment of specific mental and physical disorders across the world. *Br J Psychiatry.* 2008;192(5):368-75.
197. Institute for Health Metrics and Evaluation. New global study finds countries saving more lives, despite a 'triad of troubles' in obesity, violence, and mental illness. 2017 [citado 14 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.healthdata.org/news-release/new-global-study-finds-countries-saving-more-lives-despite-%E2%80%99triad-troubles%E2%80%99-obesity>.
198. Global Health Data Exchange. Herramienta de resultados [Internet]. [citado 14 de enero de 2022]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
199. World Health Organization. Mental health action plan 2013 - 2020 [Internet]. 2013 [citado 14 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241506021>
200. Palomar-Ciria N, Cegla-Schvartzman F, Lopez-Morinigo JD, Bello HJ, Ovejero S, Baca-García E. Diagnostic stability of schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2019;279:306-14.
201. Formánek T, Kagström A, Cermakova P, Csémy L, Mladá K, Winkler P. Prevalence of mental disorders and associated disability: Results from the cross-sectional CZEch mental health Study (CZEMS). *Eur Psychiatry.* 2019;60:1-6.
202. Sjonnesen K, Bulloch AGM, Williams J, Lavorato D, B Patten S. Characterization of Disability in Canadians with Mental Disorders Using an Abbreviated Version of a DSM-5 Emerging Measure: The 12-Item WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS) 2.0. *Can J Psychiatry.* 2016;61(4):227-35.

203. Wilk J, West JC, Rae DS, Regier DA. Relationship of comorbid substance and alcohol use disorders to disability among patients in routine psychiatric practice. *Am J Addict.* 2006;15(2):180-5.
204. Harvey PD. Cognitive aspects of schizophrenia. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2013;4(6):599-608.
205. Villalta-Gil V, Vilaplana M, Ochoa S, Haro JM, Dolz M, Usall J, et al. Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):246-53.
206. Harvey PD, Bellack AS. Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia: is functional remission a viable concept? *Schizophr Bull.* 2009;35(2):300-6.
207. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1296-306.
208. Silverstein SM, Bellack AS. A scientific agenda for the concept of recovery as it applies to schizophrenia. *Clin Psychol Rev.* 2008;28(7):1108-24.
209. Chen R, Liou TH, Chang KH, Yen CF, Liao HF, Chi WC, et al. Assessment of functioning and disability in patients with schizophrenia using the WHO Disability Assessment Schedule 2.0 in a large-scale database. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;268(1):65-75.
210. 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.* 2019;109835.
211. Koopmans AB, van Hoeken D, Clarke DE, Vinkers DJ, van Harten PN, Hoek HW. Proxy WHO Disability Assessment Schedule 2.0 Is Clinically Useful for Assessing Psychosocial Functioning in Severe Mental Illness. *Front Psychiatry.* 2020;11:303.
212. Crespo-Facorro B, Bernardo M, Argimon JM, Arrojo M, Bravo-Ortiz MF, Cabrera-Cifuentes A, et al. Effectiveness, efficiency and efficacy in the multidimensional treatment of schizophrenia: Rethinking project. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017;10(1):4-20.
213. Burns T, Catty J, White S, Becker T, Koletsi M, Fioritti A, et al. The Impact of Supported Employment and Working on Clinical and Social Functioning: Results of an International Study of Individual Placement and Support. *Schizophr Bull.* 2009;35(5):949-58.
214. Martini LC, Barbosa JB, Petreche B, Fonseca AO, dos Santos FV, Magalhães L, et al. Schizophrenia and work: aspects related to job acquisition in a follow-up study. *Braz J Psychiatry.* 2017;40(1):35-40.
215. Wang SP, Wang JD, Chang JH, Wu BJ, Wang TJ, Sun HJ. Symptomatic remission affects employment outcomes in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry.* 2020;20:219.
216. Suijkerbuijk YB, Schaafsma FG, van Mechelen JC, Ojajärvi A, Corbière M, Anema JR. Interventions for obtaining and maintaining employment in adults with severe mental illness, a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9):CD011867.

217. Large M, Mullin K, Gupta P, Harris A, Nielszen O. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(5):418-32.
218. Mullin K, Gupta P, Compton MT, Nielszen O, Harris A, Large M. Does giving up substance use work for patients with psychosis? A systematic meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(9):826-39.
219. Gupta P, Mullin K, Nielszen O, Harris A, Large M. Do former substance users with psychosis differ in their symptoms or function from non-substance users? A systematic meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(6):524-37.
220. Zhornitsky S, Aubin G, Desfossés J, Rizkallah E, Pampoulova T, Lipp O, et al. Predictors of community functioning in schizophrenia and substance use disorder patients. *Community Ment Health J*. 2013;49(3):317-22.
221. Revheim N, Medalia A. Verbal memory, problem-solving skills and community status in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;68(2-3):149-58.
222. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Gutierrez M, Vega P, Ibáñez B, et al. Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. *Schizophr Bull*. 2011;37(3):631-9.
223. Ruppelt F, Rohenkohl A, Kraft V, Schöttle D, Schröter R, Gaianigo J, et al. Course, remission and recovery in patients with severe psychotic disorders with or without comorbid substance use disorders: Long-term outcome in evidence-based integrated care (ACCESS II study). *Schizophr Res*. 2020;222:437-43.
224. Menendez-Miranda I, Garcia-Alvarez L, Garcia-Portilla MP, Gonzalez-Blanco L, Saiz PA, Bobes J. History of Lifetime Cannabis Use Is Associated with Better Cognition and Worse Real-World Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Eur Addict Res*. 2019;25(3):111-8.
225. Setién-Suero E, Neergaard K, Foz VOG de la, Suárez-Pinilla P, Martínez-García O, Crespo-Facorro B, et al. Stopping cannabis use benefits outcome in psychosis: findings from 10-year follow-up study in the PAFIP-cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2019;140(4):349-59.
226. Salyers MP, Mueser KT. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;48(1):109-23.
227. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry*. 1991;148(2):224-30.
228. Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, McGorry PD, Lambert M. Rates and predictors of 18-months remission in an epidemiological cohort of 661 patients with first-episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2017;52(9):1089-99.
229. Baker A, Bucci S, Lewin TJ, Richmond R, Carr VJ. Comparisons between psychosis samples with different patterns of substance use recruited for clinical and epidemiological studies. *Psychiatry Res*. 2005;134(3):241-50.

230. Pincus HA, Zarin DA, Tanielian TL, Johnson JL, West JC, Pettit AR, et al. Psychiatric patients and treatments in 1997: findings from the American Psychiatric Practice Research Network. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(5):441-9.
231. Green CA, Yarborough MT, Polen MR, Janoff SL, Yarborough BJH. Dual recovery among people with serious mental illnesses and substance problems: a qualitative analysis. *J Dual Diagn*. 2015;11(1):33-41.
232. Real Academia Española «Diccionario panhispánico de dudas». Estigma. [citado 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.rae.es/dpd/estigma>
233. Goffman E. *Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity*. Simon and Schuster; 2009.
234. United Nations. United Nations General Assembly 46/119: the protection of persons with mental illness and the improvement of mental health care. 1991.
235. Meise U, Sulzenbacher H, Hinterhuber H. Attempts to overcome the stigma of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2001;69 Suppl 2:S75-80.
236. Muñoz AA, Uriarte JJU. Estigma y enfermedad mental. *Norte de Salud Mental*. 2006;6(26):49-59.
237. Brohan E, Elgie R, Sartorius N, Thornicroft G. Self-stigma, empowerment and perceived discrimination among people with schizophrenia in 14 European countries: The GAMIAN-Europe study. *Schizophrenia Research*. 2010;122(1):232-8.
238. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la Salud Mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2001 [citado 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42447>
239. Mann CE, Himelein MJ. Factors Associated With Stigmatization of Persons With Mental Illness. *PS*. 2004;55(2):185-7.
240. Gilmore L, Hughes B. Perceptions of schizophrenia in the Australian community: 2005-2017. *J Ment Health*. 2019; 30(4):440-446.
241. Hampson ME, Watt BD, Hicks RE. Impacts of stigma and discrimination in the workplace on people living with psychosis. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1):288.
242. Marwaha S, Balachandra S, Johnson S. Clinicians' attitudes to the employment of people with psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2009;44(5):349-60.
243. Ertugrul A, Uluğ B. Perception of stigma among patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(1):73-7.
244. Gerlinger G, Hauser M, De Hert M, Lacluyse K, Wampers M, Correll CU. Personal stigma in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review of prevalence rates, correlates, impact and interventions. *World Psychiatry*. 2013;12(2):155-64.
245. Simonsen C, Aminoff SR, Vaskinn A, Barrett EA, Faerden A, Ueland T, et al. Perceived and experienced stigma in first-episode psychosis: A 1-year follow-up study. *Comprehensive Psychiatry*. 2019;95:152134.

246. Nowak I, Sabariego C, Świtaj P, Anczewska M. Disability and recovery in schizophrenia: a systematic review of cognitive behavioral therapy interventions. *BMC Psychiatry*. 2016;16:228.
247. Yu Y, Shen M, Niu L, Liu YE, Xiao S, Tebes JK. The relationship between clinical recovery and personal recovery among people living with schizophrenia: A serial mediation model and the role of disability and quality of life. *Schizophr Res*. 2022;239:168-75.
248. Anthony WA. Recovery from mental illness: The guiding vision of the mental health service system in the 1990s. *Psychosocial Rehabilitation Journal*. 1993;16(4):11-23.
249. World Health Organization. Rehabilitation 2030 Initiative [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/rehabilitation-2030>
250. Rauch A, Negrini S, Cieza A. Toward Strengthening Rehabilitation in Health Systems: Methods Used to Develop a WHO Package of Rehabilitation Interventions. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2019;100(11):2205-11.
251. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Brooke-Sumner C, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12:CD001088.
252. Jones C, Hacker D, Meaden A, Cormac I, Irving CB, Xia J, et al. Cognitive behavioural therapy plus standard care versus standard care plus other psychosocial treatments for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD008712.
253. Yıldız E. The effects of acceptance and commitment therapy in psychosis treatment: A systematic review of randomized controlled trials. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2020;56(1):149-67.
254. Baandrup L, Rasmussen JØ, Mainz J, Videbech P, Kristensen S. Patient-reported outcome measures in mental health clinical research: a descriptive review in comparison with clinician-rated outcome measures. *International Journal for Quality in Health Care*. 2022;34(Supplement_1):ii70-97.
255. Martinotti G, Chiappini S, Mosca A, Miuli A, Santovito MC, Pettorruso M, et al. Atypical Antipsychotic Drugs in Dual Disorders: Current Evidence for Clinical Practice. *Curr Pharm Des*. 2022;28(27):2241-59.
256. GuíaSalud. Guía de Práctica Clínica de Intervenciones Psicosociales en el Trastorno Mental Grave [Internet]. 2009 [citado 4 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/guia-de-practica-clinica-de-intervenciones-psicosociales-en-el-trastorno-mental-grave/>
257. GuíaSalud. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un Trastorno Mental Grave y un Trastorno por uso de Sustancias [Internet]. 2017 [citado 4 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/trastorno-mental-grave-uso-sustancias/>
258. 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. Li S, editor. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137293.

259. World Mental Health. The World Mental Health Survey Initiative [Internet]. [citado 8 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.hcp.med.harvard.edu/wmh/>
260. Alonso J, Saha S, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Benjet C, et al. The association between psychotic experiences and health-related quality of life: a cross-national analysis based on World Mental Health Surveys. *Schizophr Res.* 2018;201:46-53.
261. Degenhardt L, Bharat C, Glantz MD, Sampson NA, Scott K, Lim CCW, et al. The epidemiology of drug use disorders cross-nationally: Findings from the WHO's World Mental Health Surveys. *Int J Drug Policy.* 2019;71:103-12.
262. Harris MG, Bharat C, Glantz MD, Sampson NA, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-national patterns of substance use disorder treatment and associations with mental disorder comorbidity in the WHO World Mental Health Surveys. *Addiction.* 2019;114(8):1446-59.
263. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2009;18(1):23-33.
264. 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;(420):21-7.
265. Kessler RC, Ustün 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.
266. Nicolás Garijo Ó. El comportamiento suicida en personas con trastorno por uso de sustancias: un estudio caso-control. [Tesis doctoral]. Murcia: Universidad Murcia;2022. Recuperado a partir de: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/124468>.
267. Martí-Esquitino J. Asociación de experiencias adversas en la infancia con problemas de salud mental después de un desastre natural: un estudio de caso-control. [Tesis doctoral]. Murcia: Universidad Murcia; 2016. Recuperado a partir de: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/51207>.
268. Ruiz Moreno AI. Hábitos saludables, discapacidad y calidad de vida en personas con ansiedad y depresión tras el terremoto de Lorca: un estudio caso-control. [Tesis doctoral]. Murcia: Universidad Murcia; 2018. Recuperado a partir de: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/56275>
269. 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. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004035.
270. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* 2007;4(10):e296. doi: 10.1371/journal.pmed.0040296.

271. Asociación Salud Mental Molina y Comarca [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Asociación Salud Mental Molina y Comarca. Disponible en: <https://www.saludmentalmolina.es/>
272. Consejería de Salud, Región de Murcia. Red de Salud Mental de la Región de Murcia [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: http://www.murciasalud.es/salud_mental.php?c=pagina&a=ver&iddoc=258287&idsec=898
273. Kessler RC. The World Health Organization International Consortium in Psychiatric Epidemiology (ICPE): initial work and future directions -- the NAPE Lecture 1998. Nordic Association for Psychiatric Epidemiology. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;99(1):2-9.
274. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, DE Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry.* 2007;6(3):168-76.
275. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):593-602.
276. Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, Anthony JC, Angermeyer M, et al. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med.* 2008;5(7):e141.
277. Degenhardt L, Glantz M, Evans-Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Thornicroft G, et al. Estimating treatment coverage for people with substance use disorders: an analysis of data from the World Mental Health Surveys. *World Psychiatry.* 2017;16(3):299-307.
278. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Its history, characteristics, and validity. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;38(4):381-9.
279. Bland RC. Psychiatric Disorders in America. *J Psychiatry Neurosci.* 1992;17(1):34-6.
280. American Psychiatry Association. Home [Internet]. [citado 17 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/>
281. 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.
282. 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 (WMHCIDI). *Int J Methods Psychiatr Res.* 2004;13(2):122-39.
283. 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. *Gaceta Sanitaria.* 2013;27(4):325-31.

284. Baker,R.P. New Technology in Survey Research: Computer-Assisted Personal Interviewing (CAPI). Soc. Sci. Comput. Rev., 1992;10(2):145-157.
285. 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.
286. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Text revision (DSM-IV-TR).4ªed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
287. Alonso J, Vilagut G, Adroher ND, Chatterji S, He Y, Andrade LH, et al. Disability mediates the impact of common conditions on perceived health. PLoS ONE. 2013;8(6):e65858.
288. 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.
289. Von Korff M, Crane PK, Alonso J, Vilagut G, Angermeyer MC, Bruffaerts R, et al. Modified WHODAS-II provides valid measure of global disability but filter items increased skewness. J Clin Epidemiol.2008;61(11):1132-43.
290. World Health Organization. WHO | International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [Internet]. [citado 19 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>
291. 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.
292. Organización Mundial de la Salud. Cuestionario para la evaluación de la discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (Versión española del World Health Organization Disability Assessment Schedule II): WHODAS II. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Subdirección General de Información Administrativa y Publicaciones;2006.
293. Vázquez-Barquero JL, Vázquez Bourgón E, Herrera Castanedo S, Saiz J, Uriarte M, Morales F, et al. [Spanish version of the new World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHO-DAS-II): initial phase of development and pilot study. Cantabria disability work group]. Actas Esp Psiquiatr. 2000;28(2):77-87.
294. Ertuğrul A, Uluğ B. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2002;105(3):196-201.
295. 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.
296. Pyne JM, Sullivan G, Kaplan R, Williams DK. Comparing the sensitivity of generic effectiveness measures with symptom improvement in persons with schizophrenia. Med Care. 2003;41(2):208-17.
297. Grupo CTO. Manual CTO de Estadística y Epidemiología. 9ª ed. Madrid: CTO Editorial; 2014.

298. Manzini JL. Declaración De Helsinki: Principios Éticos Para La Investigación Médica Sobre Sujetos Humanos. *Acta bioeth.*2000 ;6(2).
299. Boletín Oficial del Estado. Documento BOE-A-1999-23750 [Internet]. [citado 27 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-23750>.
300. Arranz B, Garriga M, Bernardo M, Gonzalez-Pinto A, Arrojo M, Torrens M, et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno del espectro esquizofrénico y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. *Adicciones.* 2021;34(2):110-27.
301. Rodríguez-Jimenez R, Aragüés M, Jiménez-Arriero M, Ponce G, Muñoz A, Bagney A, et al. Patología dual en pacientes psiquiátricos hospitalizados: prevalencia y características generales. *Investigación Clínica.* 2008;49:195-205.
302. National Institute on Drug Abuse. Drug Overdose Death Rates. [Internet]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>.
303. Ramkissoon R, Shah VH. Alcohol Use Disorder and Alcohol-Associated Liver Disease. *Alcohol Res.* 2022;42(1):13.
304. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, Jung J, et al. Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(1):39-47.
305. Lev-Ran S, Imtiaz S, Rehm J, Le Foll B. Exploring the Association between Lifetime Prevalence of Mental Illness and Transition from Substance Use to Substance Use Disorders: Results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *The American Journal on Addictions.* 2013;22(2):93-8.
306. Kavanagh DJ, Waghorn G, Jenner L, Chant DC, Carr V, Evans M, et al. Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophr Res.*2004;66(2-3):115-24.
307. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Informe de resultados de la Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES),1994-2021.[Internet] Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2021_Informe_de_Resultados.pdf.
308. Becker JB, McClellan ML, Reed BG. Sex differences, gender and addiction. *J Neurosci Res.*2017;95(1-2):136-47.
309. Mueser KT, Essock SM, Drake RE, Wolfe RS, Frisman L. Rural and urban differences in patients with a dual diagnosis. *Schizophr Res.* 2001;48(1):93-107.
310. Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Mata I, Moreno-Calle T, Perez-Iglesias R, González-Blanch C, et al. Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research.* 2010;124(1):142-51.
311. Durand D, Strassnig M, Sabbag S, Gould F, Twamley EW, Patterson TL, et al. Factors Influencing Self-Assessment of Cognition and Functioning in Schizophrenia: Implications For Treatment Studies. *Eur Neuropsychopharmacol.*2015;25(2):185-91.

312. Drake RE, McHugo GJ, Xie H, Fox M, Packard J, Helmstetter B. Ten-Year Recovery Outcomes for Clients With Co-Occurring Schizophrenia and Substance Use Disorders. *Schizophr Bull.*2006;32(3):464-73.
313. Drake RE, Luciano AE, Mueser KT, Covell NH, Essock SM, Xie H, et al. Longitudinal Course of Clients With Co-occurring Schizophrenia-Spectrum and Substance Use Disorders in Urban Mental Health Centers: A 7-Year Prospective Study. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):202-11.
314. Drake RE, Mueser KT, Brunette MF. Management of persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorder: program implications. *World Psychiatry.* 2007;6(3):131-6.
315. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Brooke-Sumner C, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(12):CD001088.
316. Kozloff N, Mulsant BH, Stergiopoulos V, Voineskos AN. The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders. *Schizophr Bull.* 2020;46(4):752-7.
317. Kassam A, Beder M, Sediqzadah S, Levy M, Ritts M, Maher J, et al. Impact of COVID-19 on the lives of people with severe mental illness—front-line community psychiatry workers observation from a provincial survey of assertive community treatment teams in Ontario, Canada. *Int J Ment Health Syst.* 2023;17:18.
318. Schieber LZ, Dunphy C, Schieber RA, Lopes-Cardozo B, Moonesinghe R, Guy GP. Hospitalization Associated With Comorbid Psychiatric and Substance Use Disorders Among Adults With COVID-19 Treated in US Emergency Departments From April 2020 to August 2021. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(4):331-41.
319. Consejería de Sanidad, Región de Murcia. Estrategia de Mejora de Salud Mental 2023-2026[Internet]. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/documents/20124/5088102/Estrategia+de+Mejora+Salud+Mental+2023-2026.pdf/6228343c-e908-c3c8-59d8-14cc3c8ef267?t=1679912457740>
320. Borrell C, Peiró R, Ramón N, Isabel Pasarín M, Colomer C, Zafra E, et al. Desigualdades socioeconómicas y planes de salud en las comunidades autónomas del Estado español. *Gac Sanit.*2005;19(4):277-85.
321. González B, Urbanos RM, Ortega P. [Public and private supply of health services by autonomous communities in Spain]. *Gac Sanit.*2004;18 Suppl 1:82-9.
322. Ricci-Cabello Ignacio, Ruiz-Pérez Isabel, Plazaola-Castaño Juncal, Montero-Piñar Isabel. Morbilidad psíquica, existencia de diagnóstico y consumo de psicofármacos: Diferencias por comunidades autónomas según la encuesta nacional de salud de 2006. *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet]. 2010 Feb [citado 2023 Oct 10] ; 84(1): 29-41. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113557272010000100004&lng=es.
323. Gita S, Asha G, Piroška Ö. Incorporar la perspectiva de género en la equidad en salud: un análisis de la investigación y las políticas. *Harvard Center for Population and Development Studies*; 2005.

324. Organización Mundial de la Salud. Género y salud [Internet]. [citado 26 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/gender>
325. Citrome L, Mychaskiw MA, Cortez A, Opler M, Sopina L, Kotak S. Clinical Outcome Assessment Instruments in Schizophrenia: A Scoping Literature Review with a Focus on the Potential of Patient-reported Outcomes. *Innov Clin Neurosci*. 2023;20(4-6):14-33.
326. Buck B, Gagen EC, Halverson TF, Nagendra A, Ludwig KA, Fortney JC. A systematic search and critical review of studies evaluating psychometric properties of patient-reported outcome measures for schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2022;147:13-23.

ANEXOS

Anexo 1: Guía para el Fortalecimiento de la Presentación de Estudios Observacionales en Epidemiología: lista de comprobación STROBE

	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: cuestionario WHODAS II

WHODAS 2.0 CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DE DISCAPACIDAD 2.0

Versión de 36-preguntas, Auto-administrable

Nombre del paciente: _____ Edad: _____ Sexo: Varón Mujer Fecha: _____

Este cuestionario incluye preguntas sobre las **dificultades debido a condiciones de salud**. Condición de salud se refiere a una enfermedad o enfermedades u otros problemas de salud de corta o larga duración, lesiones, problemas mentales o emocionales (o de los nervios) y problemas relacionados con el uso de alcohol o drogas. A lo largo de toda esta entrevista, cuando esté respondiendo a cada pregunta me gustaría que pensara en los **últimos 30 días**. Al responder a cada pregunta piense y recuerde cuanta dificultad ha tenido para realizar las siguientes actividades. Para cada pregunta, por favor circule sólo una respuesta

Escala numérica para cada ítem							Para uso del clínico exclusivamente		
	1	2	3	4	5		Puntuación bruta del ítem	Puntuación bruta del dominio	Puntuación promedio del dominio
En los últimos 30 días, ¿cuánta dificultad ha tenido para:									
Comprensión y Comunicación									
D1.1	¿Concentrarse en hacer algo durante diez minutos?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D1.2	¿Recordar las cosas importantes que tiene que	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D1.3	¿Analizar y encontrar soluciones a los problemas	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D1.4	Aprender una nueva tarea, como por ejemplo llegar a un lugar nuevo?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo		30	5
D1.5	¿Entender en general lo que dice la gente?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D1.6	¿Iniciar o mantener una conversación?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
Capacidad para moverse en su alrededor (entorno)									
D2.1	¿Estar de pie durante largos periodos de tiempo, como por ejemplo 30 minutos?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D2.2	¿Ponerse de pie cuando estaba sentado(a)?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D2.3	¿Moverse dentro de su casa?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo		25	5
D2.4	¿Salir de su casa?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D2.5	Andar largas distancias, como un kilómetro (o algo equivalente)?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
Cuidado personal									
D3.1	¿Lavarse todo el cuerpo (Bañarse)?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D3.2	¿Vestirse?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D3.3	¿Comer?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo		20	5
D3.4	¿Estar solo(a) durante unos días?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
Relacionarse con otras personas									
D4.1	¿Relacionarse con personas que no conoce?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D4.2	¿Mantener una amistad?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D4.3	¿Llevarse bien con personas cercanas a usted?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo		25	5
D4.4	¿Hacer nuevos amigos?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			
D4.5	¿Tener relaciones sexuales?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo			

Escala numérica para cada ítem							Para uso del clínico exclusivamente									
							1	2	3	4	5	Puntuación bruta del ítem	Puntuación bruta del dominio	Puntuación promedio del dominio		
En los últimos 30 días, ¿cuánta dificultad ha tenido para:																
Actividades de la vida diaria																
D5.1	Cumplir con sus quehaceres de la casa						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo		20	5		
D5.2	¿Realizar bien sus quehaceres de la casa más importantes?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D5.3	¿Acabar todo el trabajo de la casa que tenía que hacer?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D5.4	Acabar sus quehaceres de la casa tan rápido como era necesario?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
Trabajo y actividades escolares																
Si la «persona» trabaja (remunerado, sin paga, autoempleado) o va a la escuela complete las preguntas D5.5-D5.8. De lo contrario vaya al dominio 6.1																
Debido a su condición de salud en los últimos 30 días, ¿cuánta dificultad ha tenido para																
D5.5	¿Llevar a cabo su <u>trabajo diario o las actividades escolares</u> ?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo		20	5		
D5.6	¿Realizar bien las tareas más importantes de su trabajo o de la escuela?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D5.7	¿Acabar todo el trabajo que necesitaba <u>hacer</u> ?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D5.8	¿Acabar su trabajo tan rápido como era necesario?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
Participación en sociedad																
En los últimos 30 días:																
D6.1	Cuánta dificultad ha tenido la para <u>participar, al mismo nivel que el resto de las personas</u> , en actividades de la comunidad (por ejemplo, fiestas, actividades religiosas u otras						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo		40	5		
D6.2	¿Cuánta dificultad ha tenido debido a <u>barreras u obstáculos</u> existentes en su alrededor (entorno)?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D6.3	Cuánta dificultad ha tenido para vivir con dignidad (o respeto) debido a las actitudes y acciones de otras personas?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D6.4	¿Cuánto <u>tiempo</u> ha dedicado a su «condición de salud» o a las consecuencias de la misma?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D6.5	Cuánto le ha afectado emocionalmente su «condición de salud»?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D6.6	¿Qué impacto económico ha tenido usted o su familia su «condición de salud»?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D6.7	¿Cuánta dificultad ha tenido usted o su <u>familia</u> debido a su condición de salud?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
D6.8	¿Cuánta dificultad ha tenido para realizar cosas que le ayudan a <u>relajarse o disfrutar</u> ?						Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo					
Puntuación general de discapacidad (Total)											180	5				
H1	En los últimos 30 días, durante cuántos días ha tenido esas dificultades?										Anote el número de días					
H2	En los últimos 30 días, cuántos días fue no pudo realizar nada de sus actividades habituales o en el trabajo debido a su condición de salud?										Anote el número de días					
H3	En los últimos 30 días, sin contar los días que no pudo realizar nada de sus actividades habituales cuántos días tuvo que recortar o reducir sus actividades habituales o en el trabajo, debido a su condición de salud?										Anote el número de días					