



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**

**“Características clínicas y sociodemográficas de pacientes internados por un primer episodio de psicosis inducido por sustancias y su progresión a esquizofrenia”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**MÉDICO ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**Ciudad de México 2021**

**PRESENTA: Mario Diego Martínez Lima**

Tutora teórica:

**Dra. Griselda Iris Flores Flores.**

Tutora metodológica:

**Dra. Catalina Francisca González Forteza.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Contenido

1. Introducción .....	3
2. Marco Teórico.....	6
2.1 Trastorno psicótico inducido por sustancias (TPIS). .....	6
2.2 Esquizofrenia. ....	7
2.3 Estados Mentales de Alto Riesgo (EMAR). ....	8
2.4 Epidemiología, global y en México. ....	10
3. Justificación .....	13
4. Planteamiento del problema a investigar .....	14
5. Objetivos .....	15
5.1 General.....	15
6. Metodología. ....	16
6.1 Diseño de estudio .....	16
6.2 Procedimiento.....	16
6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación. ....	16
6.4 Variables: Definición operacional y conceptual. ....	17
6.5 Población a estudiar.....	21
6.6 Análisis estadístico. ....	21
7. Consideraciones Éticas .....	23
8. Resultados .....	25
9. Discusión y Conclusiones .....	36
8. Bibliografía .....	42

## **1. Introducción**

Según la CIE-10 (Clasificación internacional de enfermedades-10) un trastorno psicótico inducido por sustancias (TPIS) se produce durante el consumo de una sustancia psicoactiva o inmediatamente después de él, pero no se explica mejor por la intoxicación aguda sola y tampoco forman parte del síndrome de abstinencia. El trastorno se caracteriza por alucinaciones (típicamente auditivas, pero a menudo en más de una modalidad sensorial), distorsiones de la percepción, ideas delirantes (con frecuencia de naturaleza paranoide o persecutoria), alteraciones psicomotoras (excitación o estupor) y un estado emocional anormal que puede ir del miedo intenso al éxtasis.

Así mismo la clasificación de trastornos psicóticos depende de la duración de la experimentación de los síntomas, además de la presencia o ausencia de síntomas afectivos, que se pueden clasificar según la CIE 10. De esta forma el inicio de los síntomas está definido como la primera ocurrencia de delirios, alucinaciones y/o alteraciones formales del pensamiento<sup>1</sup>.

En la cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-IV por sus siglas en inglés), se introdujo el término trastorno psicótico inducido por sustancias en 1994. La intención era distinguir los estados psicóticos inducidos por sustancias de trastornos psicóticos primarios . En el DSM-5 los criterios diagnósticos

para el trastorno psicótico inducido por sustancias se mantuvo esencialmente sin cambios; se requiere la presencia de alucinaciones o delirios que surgen durante o poco tiempo después de la intoxicación o abstinencia a la sustancia, que son debido a los efectos fisiológicos de la sustancia, y no son mejor explicados por un trastorno psicótico primario. Los síntomas no pueden ocurrir exclusivamente durante el curso de un delirio y deben causar un distrés o afectar la funcionalidad del individuo<sup>2</sup>.

El potencial de las drogas de abuso para inducir síntomas psicóticos agudos es bien conocido. Hay evidencia de que los síntomas psicóticos agudos pueden ser inducidos por alcohol, anfetaminas, así como el ácido lisérgico dietilamida (LSD por sus siglas en inglés), fenciclidina, ketamina y por otras sustancias psicoactivas sintéticas<sup>3</sup>.

El uso comórbido con sustancias se observa frecuentemente entre pacientes que se presentan con síntomas psicóticos<sup>4</sup>.

Entre los pacientes que se presentan con un primer episodio de psicosis, la comorbilidad con un trastorno por consumo de sustancias se ha observado en un tercio hasta la mitad de las admisiones<sup>5</sup>.

También hay evidencia de que el uso regular de sustancias psicoactivas se asocia con el desarrollo de esquizofrenia en pacientes vulnerables, con mayor evidencia con el uso de cannabis<sup>6</sup>.

Para muchos individuos, los síntomas psicóticos inducidos por sustancias remiten por completo con la abstinencia. Estudios recientes sugieren que algunos pacientes que experimentan un TPIS posteriormente desarrollan esquizofrenia en un mayor grado del esperado. La mayor evidencia es para transición de psicosis crónica secundario a cannabis y anfetaminas con estimados desde el 25% al 50%<sup>7</sup>.

Una historia previa de trastorno por consumo de cannabis o estimulantes se ha asociado con un mayor riesgo de un diagnóstico posterior de esquizofrenia seguido de una primera admisión hospitalaria por un episodio psicótico breve<sup>8</sup>. Un estudio en Finlandia encontró un riesgo acumulado de conversión de un TPIS a algún trastorno del espectro de la esquizofrenia de 46% y 30% para cannabis y anfetaminas respectivamente, con una transición sintomática dentro de un periodo aproximado de 3 años<sup>7</sup>.

En un estudio realizado en Taiwan, se siguieron a 284 pacientes con diagnóstico de TPIS por un periodo de 15 años y se encontró que el tiempo de progresión a un diagnóstico de trastorno psicótico primario fue de 2.2 años con la mayoría presentando transición en un periodo de 1 año posterior al diagnóstico<sup>9</sup>.

## **2. Marco Teórico**

### ***2.1 Trastorno psicótico inducido por sustancias (TPIS).***

Los trastornos psicóticos inducidos por sustancias (TPIS) han sido por mucho tiempo un foco de interés clínico y de investigación en psiquiatría. Kraepelin describió casos de paranoia y alucinaciones secundarias al uso de alcohol e “insanidad” inducida por el uso de cocaína, esta última mostrando delirios parecidos a esquizofrenia y fenómeno de pasividad<sup>10</sup>. Connell en 1958 describió en su monógrafo clásico la psicosis inducida por anfetaminas<sup>11</sup>.

Kraepelin notó que, aunque muchos pacientes se recuperaban rápidamente de estos síntomas psicóticos, los delirios podían persistir mucho tiempo posterior a la cesación del uso de la sustancia<sup>10</sup>.

Más estudios modernos sistemáticos sugieren que una apreciable proporción de individuos progresan a un diagnóstico de esquizofrenia, con la mejor evidencia encontrada en estudios epidemiológicos realizados en Finlandia y Escocia<sup>7</sup>.

Clarificar la etiología de un trastorno psicótico inducido por sustancias es de gran interés debido a que puede proveer un mayor entendimiento del motivo por el cual algunos pacientes pueden tener progresión a un trastorno psicótico primario<sup>10</sup>.

Los TPIS, según el Manual Estadístico de enfermedades Mentales 5 (DSM 5 por sus siglas en inglés)<sup>2</sup>, se caracteriza por la presencia de delirios y/o alucinaciones, los cuales

se desarrollaron durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de la sustancia o después de la exposición a un medicamento. La sustancia o el medicamento implicado puede producir los delirios o las alucinaciones.

Es importante que los síntomas psicóticos no hayan estado presentes previo al inicio del uso de la sustancias o medicamento; los síntomas persisten durante un periodo importante (aproximadamente 1 mes) después del cese de la abstinencia aguda o intoxicación grave; o existen otras pruebas de un trastorno psicótico independiente no inducido por sustancias o medicamentos.

El DSM 5 también especifica que este trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional y el trastorno causa un malestar clínicamente significativo o deterioro en los ámbitos social, laboral u otros campos importantes del funcionamiento.

Se debe también especificar si los síntomas iniciaron durante la intoxicación o la abstinencia de la sustancia, además de que se puede especificar la gravedad, sin embargo, se puede realizar el diagnóstico sin este último especificador.

## **2.2 Esquizofrenia.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone que la esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por una distorsión del pensamiento, las percepciones, las emociones, el

lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta. Algunas de las experiencias más comunes son las alucinaciones y los delirios. En todo el mundo, la esquizofrenia se asocia a una discapacidad considerable y puede afectar al desempeño educativo y laboral. Las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población. Esto se debe por lo general a enfermedades físicas, como enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas.

El abuso de alcohol y de otras sustancias es común en pacientes con esquizofrenia y se presenta a unas tasas muy superiores a las observadas en la población general. Los pacientes con esquizofrenia que abusan de sustancias suelen ser más jóvenes y de sexo masculino en comparación con los que cursan con esquizofrenia y no abusan de sustancias. También presentan un menor cumplimiento del tratamiento, hospitalizaciones más frecuentes, peor adaptación y respuesta al tratamiento comparado con aquellos pacientes sin dicho abuso o dependencia<sup>12</sup>

Una de las hipótesis es que el consumo de sustancias por parte de los pacientes con esquizofrenia es un intento de automedicarse, de tratar efectos secundarios de la medicación o mejorar su desmotivación o abulia<sup>3</sup>.

### ***2.3 Estados Mentales de Alto Riesgo (EMAR).***

Ya que se discurrirán los TPIS, y dentro de los objetivos principales de la presente tesis se encuentra determinar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes

que contaron con un primer episodio psicótico y su progresión a esquizofrenia, así como la vulnerabilidad de los pacientes a psicosis, la valoración de un estado prodrómico solo es posible desde una estrategia retrospectiva, es decir, una vez que se ha establecido el diagnóstico, es por ello que se ha elegido una nueva definición para este tipo de personas con riesgo de psicosis, acuñándose el término At Risk Mental States (ARMS) o Estados Mentales de Alto Riesgo (EMAR)<sup>13</sup>, denominación mucho más adecuada al campo de la detección e intervención precoz.

Aquellas personas que tienen experiencias psicóticas pero que no pueden ser diagnosticadas según diagnósticos tipo DSM o CIE tendrían factores en común con aquellos que ya sufren un trastorno psicótico franco, como por ejemplo factores de tipo etiológico, familiar, demográficos, ambientales y psicopatológicos. Dentro de estas experiencias psicóticas, podemos incluir perturbaciones sutiles, subclínicas e inespecíficas experimentadas a nivel subjetivo en la motivación, el afecto, la cognición, la percepción, el habla, la tolerancia al estrés, la percepción corporal, la actividad motora y las funciones centrales vegetativas acuñados como experiencias subjetivas.

Así mismo, factores ambientales como las experiencias vitales estresantes y/o traumáticas, crecer en un ámbito urbano, pertenecer a un grupo minoritario o el consumo de cannabis también están interrelacionados con los factores genéticos y subclínicos a nivel poblacional<sup>13</sup>.

Las manifestaciones por debajo del umbral clínico permitirá estudiar mejor que tipo de mecanismos o procesos intermedios subyacentes mediarían o enlazarían la relación entre los factores genéticos y ambientales. Con ello, se abren nuevas vías de estudio de la etiopatogenia de la psicosis que permitirían trazar mejor el inicio y el curso del trastorno, aislar posibles factores genéticos y ambientales y diseñar mejores estrategias de detección precoz y prevención.

#### ***2.4 Epidemiología, global y en México.***

Los trastornos psicóticos constituyen una de las enfermedades con mayor carga globalmente y es uno de los trastornos más costosos, representando alrededor de 9% de los costos económicos de trastornos psiquiátricos en Europa<sup>14</sup>. Alrededor de 3% de la población es diagnosticada con trastorno psicótico a lo largo de la vida y según la OMS reporta una prevalencia a lo largo de la vida de cualquier experiencia psicótica en adultos en un 6%<sup>15</sup>.

Según el reporte mundial de drogas por la Oficina en Drogas y Crimen de las Naciones Unidas (UNODC por sus siglas en inglés)<sup>16</sup>, en 2017, un estimado de 271 millones de personas a lo largo del mundo de los 15 a los 64 años han usado drogas al menos una vez en el año previo, lo cual corresponde a 5.5% de la población entre los 15 y 64 años, representando uno en cada 18 personas.

La prevalencia reportada de psicosis inducida por sustancias a lo largo de la vida es del 0.3%. De acuerdo con lo reportado en la literatura en estudios realizados principalmente en Europa hay una fuerte evidencia del riesgo de progresión a esquizofrenia en individuos que han presentado psicosis inducida por sustancias, la mayor asociación está inclinada hacia cannabis y anfetaminas principalmente en adultos jóvenes<sup>7</sup>.

En México, la prevalencia del uso de cannabis es de 2.1% en la población de 12 a 65 años; de anfetaminas es de 0.2%, siendo a nivel mundial del 0.6% de la población entre 15 y 64 años, correspondiendo a 28.9 millones en el último año<sup>17, 18</sup>.

El Cannabis continúa siendo la droga más usada en el mundo. Según la UNODC, el 3.8% de la población entre 15 y 64 años usaron el cannabis al menos una vez en 2017, lo cual es el equivalente a 188 millones de personas<sup>17</sup>.

Después del cannabis, los estimulantes constituyen la segunda categoría de drogas más usadas globalmente, con aproximadamente 68 millones de usuarios en 2017 a nivel global<sup>18</sup>.

La proporción de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con trastorno por consumo de alcohol u otra droga varía en estudios publicados, desde un 10% hasta un 70%<sup>19</sup>.

En un estudio epidemiológico se encontró que 47% de todas las personas con un diagnóstico a lo largo de la vida de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme reunían criterios para un abuso de sustancias o trastorno por consumo de sustancias (33.7% para alcohol y 27.5% para alguna otra sustancia). La probabilidad de contar con un diagnóstico

de abuso de sustancias se encontró que es de 4.6 veces mayor para personas con esquizofrenia que para el resto de la población; la probabilidad de trastorno por consumo de alcohol fue 3 veces mayor y para otras sustancias de 6 veces más<sup>20</sup>.

Se ha observado una alta prevalencia de abuso de sustancias en los pacientes con primer episodio de esquizofrenia, entre los cuales se observan rangos de abuso desde un 20% hasta un 30%<sup>21</sup>. Entre los pacientes con una dependencia o abuso de sustancias, el inicio del abuso de la sustancia precede el inicio de psicosis por varios años en la mayoría de los casos, y solo en una minoría empieza al momento de un primer episodio de esquizofrenia o posterior. Silver y Abboud encontraron que 60% de los pacientes internados por primera vez con esquizofrenia habían contado con abuso de sustancias previo a su primera hospitalización<sup>22</sup>.

Considerando el riesgo de transición asociado con sustancias específicas, se ha observado que el riesgo acumulado de un diagnóstico de trastorno psicótico inducido por cannabis a esquizofrenia en un estudio Escocés fue de 21.4%<sup>7</sup>. Otros estudios han encontrado rangos más altos: 46% en un estudio Finlandés<sup>23</sup> y 44.5% en un estudio Danés<sup>24</sup>.

En un estudio Escocés se encontró un riesgo acumulado en 15.5 años de transición de TPIS a esquizofrenia de un 21.4% para individuos con psicosis inducida por cannabis, 19.1% para psicosis inducida por estimulantes y para opioides de 18.4%<sup>7</sup>.

### **3. Justificación**

Considerando el alto porcentaje reportado en otras poblaciones para la progresión hacia esquizofrenia, reportando cifras de hasta un 46% en pacientes que fueron diagnosticados con un primer episodio psicótico secundario al uso de sustancias, así como la prevalencia observada del uso comórbido de drogas de abuso en esquizofrenia, aunado a que los trastornos psicóticos constituyen uno de los trastornos con mayor carga globalmente, es de relevancia estudiar este fenómeno de transición en nuestra población, esto con la finalidad de poder determinar aquellos factores clínicos y sociodemográficos que pueden conferir una mayor vulnerabilidad para progresar a un trastorno del espectro de la esquizofrenia; permitiéndonos en la práctica clínica poder identificarlos de forma oportuna, ya que un diagnóstico e intervención temprana son de prima importancia en el pronóstico y en el establecimiento de programas de rehabilitación.

#### **4. Planteamiento del problema a investigar**

Como fue mencionado previamente en el marco teórico, hay estudios recientes que sugieren que algunos pacientes que experimentan un trastorno psicótico inducido por sustancias posteriormente desarrollarán esquizofrenia con mayor probabilidad de lo que fuera esperado. Se ha reportado que un historial previo de trastornos asociados al consumo de cannabis o estimulantes está asociado con un aumento en el riesgo para un diagnóstico posterior de esquizofrenia. A pesar de lo anterior ha habido pocos estudios a la fecha a nivel poblacional que examinen los resultados clínicos a largo plazo sobre la evolución de la sintomatología psicótica que progresan a esquizofrenia, así como las características clínicas y sociodemográficas que podrían influir en dicha progresión.

## **5. Objetivos**

### **5.1 General**

Determinar las características clínicas y sociodemográficas de pacientes que estuvieron hospitalizados por un primer episodio de psicosis inducido por sustancias que progresaron a esquizofrenia

### **5.2 Específicos.**

- 1) Describir las características sociodemográficas y clínicas de las y los pacientes con diagnóstico de psicosis inducida por sustancias.
- 2) Identificar las diferencias clínicas entre las y los pacientes con diagnóstico de TPIS que presentaron progresión a esquizofrenia comparado con aquellos que no tuvieron esta transición.
- 3) Determinar el tiempo de progresión a esquizofrenia después de un primer episodio psicótico inducido por sustancias.

## **6. Metodología.**

### ***6.1 Diseño de estudio***

Se realizó un estudio observacional analítico, retrospectivo, longitudinal basado en expedientes clínicos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

### ***6.2 Procedimiento***

Se utilizó el sistema de expediente digital del hospital para identificar y generar una lista de expedientes de pacientes con diagnóstico de egreso de *episodio psicótico inducido por sustancias* entre el 1º de Enero de 2016 y el 31 de Diciembre de 2018. Se revisaron los expedientes de esta lista y se identificó en las notas de ingreso, egreso, notas de evolución, clinimetrías y estudios de gabinete a aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión, listados a continuación.

### ***6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.***

#### ***Criterios de inclusión***

- Pacientes hombres y mujeres mayores de 15 años.
- Pacientes que hayan estado hospitalizados por un primer episodio psicótico inducido por sustancias.

- Pacientes en los que el diagnóstico principal al egreso haya sido trastorno psicótico inducido por sustancias (CIE-10): F10.5 alcohol, F11.5 opioides, F13.5 sedantes, F14.5 cocaína, F15.5 estimulantes, F16.5 alucinógenos, F17.5 tabaco, F18.5 solventes y F19.5 múltiples u otras.
- El expediente deberá contener la hoja de consentimiento informado de hospitalización firmada por el paciente y tutor en caso de menores de edad.
- El expediente deberá contener la historia clínica, notas de ingreso, notas de egreso de hospitalización, notas de evolución y que cuente con la firma del médico que elaboró dichas notas.
- El expediente deberá contener los reportes de electroencefalograma y de resultados de imágenes cerebrales.

#### *Criterios de exclusión*

- Expedientes de pacientes con un registro de psicosis no afectiva previo al diagnóstico de trastorno psicótico inducido por sustancias
- Expedientes de pacientes cuyos reportes o notas se encuentren incompletas para la obtención de la información.

#### **6.4 Variables: Definición operacional y conceptual.**

Las variables mencionadas a continuación se obtuvieron del expediente clínico y se registraron en una base de datos de MS Excel.

<b>Variable</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Medición</b>
Edad (años)	Dimensional	Expediente
Edad de inicio del consumo de sustancias (años)	Dimensional	Expediente
Edad de primer episodio psicótico inducido por sustancias (años)	Dimensional	Expediente
Modalidad de consumo de la (s) sustancia (s). (Experimental, consumo perjudicial, abuso y dependencia)	Catagórica	Expediente
Antecedentes familiares en primer grado de psicosis (si/no).	Catagórica dicotómica	Expediente
Episodios psicóticos previos (si/no).	Catagórica dicotómica	Expediente

Número de episodios psicóticos previos	Categoría ordinal	Expediente
Familiares en primer grado con antecedente de consumo de sustancias (si/no)	Categoría dicotómica	Expediente
Diagnóstico de esquizofrenia	Categoría dicotómica	Expediente
Sexo	Categoría	Expediente
Ocupación	Categoría	Expediente
Estado civil Soltero, casado, unión libre.	Categoría	Expediente
Nivel socioeconómico	Categoría ordinal	Expediente
Escolaridad	Categoría ordinal	Expediente
Reingreso	Categoría dicotómica	Expediente
Fecha de diagnóstico de primer episodio psicótico	Continua	Expediente

Fecha de diagnóstico de esquizofrenia	Continua	Expediente
Tiempo de progresión a esquizofrenia. (semanas) Definición: Tiempo transcurrido del primer episodio psicótico inducido por sustancias al diagnóstico de esquizofrenia.	Continua	Expediente
Alteraciones electroencefalográficas	Categoría	Expediente
Alteraciones en la resonancia magnética de cráneo.	Categoría	Expediente
Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) <sup>25</sup>	Categoría ordinal	Expediente

Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) <sup>26</sup>	Categoría ordinal	Expediente
---	-------------------	------------

### ***6.5 Población a estudiar.***

Expedientes de pacientes hombres y mujeres mayores de 15 años hospitalizados en el Instituto Nacional de Psiquiatría durante el año del 2016 al 2018, con diagnóstico principal de egreso de primer episodio psicótico inducido por sustancias.

### ***6.6 Análisis estadístico.***

Una vez integrados los datos en MS Excel, se importaron al software Stata™ versión 15, donde se limpió la base de datos y se preparó para análisis, específicamente se identificó la presencia de datos faltantes y atípicos. Se consideró necesario evaluar algunos expedientes clínicos nuevamente con esta finalidad.

El análisis estadístico se desarrolló en tres fases:

- Se realizó un descripción estadística de la población incluida, obteniendo medias y errores estándar para las variables continuas con distribución normal, medianas y rango intercuartil para las variables continuas con distribución diferente a normal, y frecuencia y porcentajes para las variables categóricas.
- Se realizó un análisis exploratorio por medio de tabulaciones y pruebas de Mantel-Haenszel para identificar asociaciones crudas (bivariadas) de las variables clínicas y sociodemográficas con el *diagnóstico de esquizofrenia*.
- Se realizó un modelo de regresión de Poisson utilizando las variables en las que se encontró una asociación cruda positiva con *diagnóstico de esquizofrenia* para obtener riesgos relativos (razones de tasas). Las variables se agregaron una por una al modelo, utilizando una *forwards approach* para evaluar la presencia de confusión y colinearidad entre variables. Se realizaron pruebas de *likelihood ratio* de las variables finales para confirmar la asociación con *diagnóstico de esquizofrenia*. Se evaluó la presencia de *modificación del efecto* en las variables del modelo final y se presentaron riesgos relativos estratificados en los casos que se consideró pertinente.

## **7. Consideraciones Éticas**

Se trató de un estudio sin riesgo, utilizando información obtenida de los expedientes clínicos del Instituto Nacional de Psiquiatría. Para asegurar el anonimato de las y los pacientes incluidos en el estudio, al momento de recolección de la información de los expedientes, se omitieron datos personales que pudieran llevar a la identificación del paciente. La base de datos generada para el estudio se mantuvo en una carpeta única protegida por contraseña a la que únicamente tuvo acceso el investigador principal. Para la presentación de los resultados, solamente se utilizaron datos agregados de la población estudiada, sin identificación individual.

No requirió de financiamiento. El investigador principal invirtió los recursos necesarios para llevar a cabo el proyecto, a saber: Tiempo, computadora, hojas y materiales diversos.

## Cronograma de actividades

<b>Actividad</b>	<b>Julio 2019 – septiembre 2019</b>	<b>Octubre 2019</b>	<b>Noviembre 2019 - junio 2020</b>	<b>Junio - diciembre 2020</b>
Entrega de anteproyecto	X			
Dictamen por el comité de tesis	X			
Entrega a comité de ética.		x		
Dictamen por el comité de ética		x	x	
Concentración de datos			x	
Análisis de resultados			x	x
Elaboración de informe final				x
Entrega de proyecto				x

## 8. Resultados

Durante el periodo comprendido desde el primero de enero de 2016 hasta el último día de diciembre de 2018, se ingresaron una totalidad de 570 pacientes para el 2016, 615 pacientes en el año 2017 y en el 2018 hubo 662 ingresos; de la totalidad de 1847 de expedientes, se verificó uno por uno si las y los pacientes cumplían con los criterios de inclusión o de exclusión para el presente estudio, para finalmente obtener un total de pacientes ingresados por un diagnóstico de TPIS en los 3 años de 34 pacientes, mismos que se detallaran a continuación las características clínicas y sociodemográficas, de acuerdo a los objetivos principales (**ver gráfico 0**).

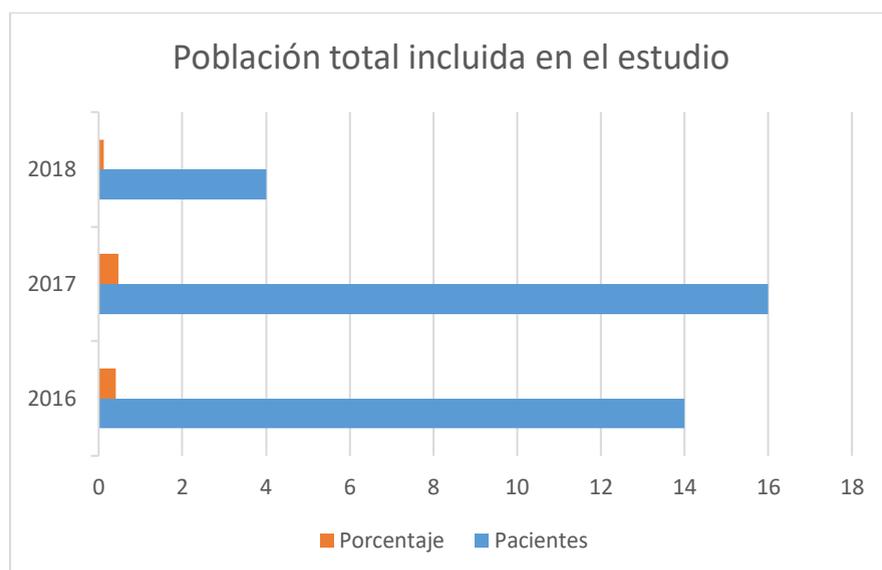
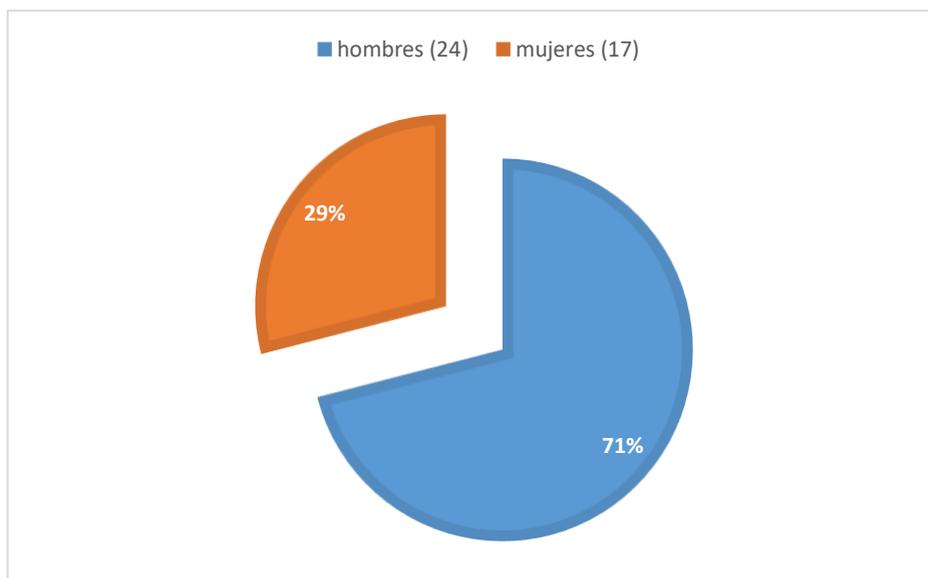


Gráfico 0. Pacientes incluidos en el estudio posterior a revisión de expedientes totales de ingresos hospitalarios comprendidos entre 2016 y 2018, y posterior a criterios de exclusión e inclusión en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" (INPRFM).

En cuanto a las diferencias en sexo de las y los pacientes incluidos, la proporción fue mucho mayor en hombres que en mujeres (**ver gráfico 1**); al realizar una regresión de Poisson bivariada para evaluar la asociación entre esta variable con la conversión a esquizofrenia o un trastorno del espectro, así como afectivo (trastorno bipolar), se observó que las mujeres contaron con un 15% de menor incidencia (IRR .85, IC 95% 0.42-1.76) de conversión a un diagnóstico de esquizofrenia o del espectro psicótico, en comparación con el grupo de hombres, sin embargo, sin encontrar una diferencia estadística entre estos grupos ( $P=0.676$ ).

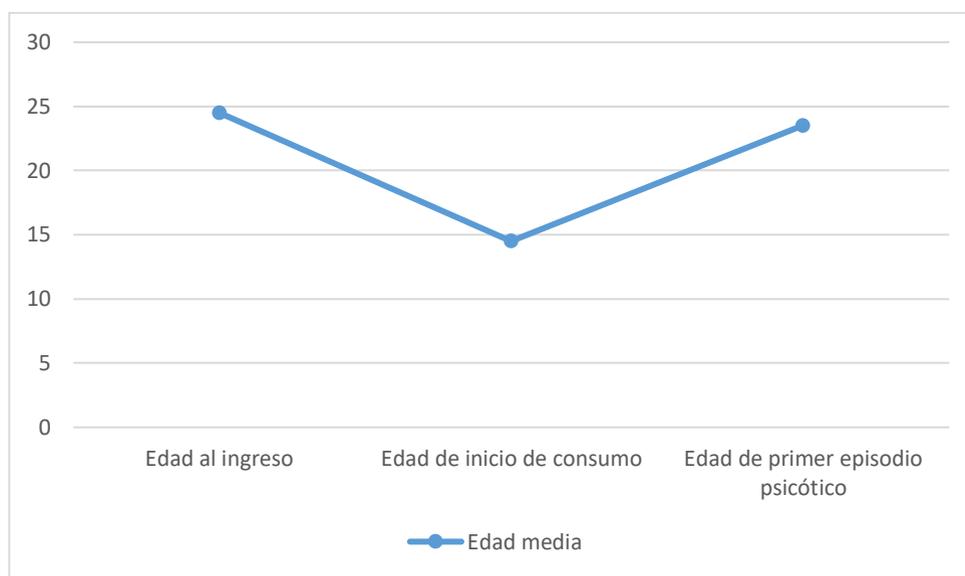


*Gráfico 1. Proporción de hombres y mujeres de acuerdo al sexo de las y los pacientes incluidos en el estudio*

En cuanto a la edad de los pacientes al momento de ingresar a internamiento secundario a un diagnóstico de TPIS, la gran mayoría de pacientes ingresados se encuentra en su adultez temprana o incluso adolescencia.

Se obtuvieron también los siguientes resultados de acuerdo con la edad de ingreso a hospitalización en el INPRFM, edad de inicio del consumo de sustancias y la edad del primer episodio psicótico, realizándose una comparación entre estas tres variables.

Se encontró que, dentro de la población incluida, la edad media de las y los pacientes al ingreso fue de 24.5 años, la edad promedio en la que los pacientes iniciaron con el consumo de sustancias de 14.5 años; finalmente la edad media encontrada en la población para el diagnóstico de un primer episodio psicótico fue de 23.5 años. **(Ver gráfico 3).**



*Gráfico 2. Edad media de los pacientes a su ingreso hospitalario por un TPIS (24.5 años), edad media de inicio de consumo (14.5 años) y Edad media de primer episodio psicótico (23.5 años).*

En cuanto al estado civil, se encontró que la gran mayoría son solteras y solteros (30 pacientes, representando un 88% del total), encontrando una muy pequeña proporción de pacientes en unión libre (2 pacientes, 6% del total) y divorciadas o divorciados (2 pacientes, 6% del total). Ninguno de ellos contaba con casamiento. **(gráfico 4).**

En cuanto al estatus socioeconómico, la proporción de los pacientes con nivel socioeconómico bajo y moderado fue predominante; y solo encontrando a una paciente con un nivel socioeconómico alto **(ver gráfico 5).**

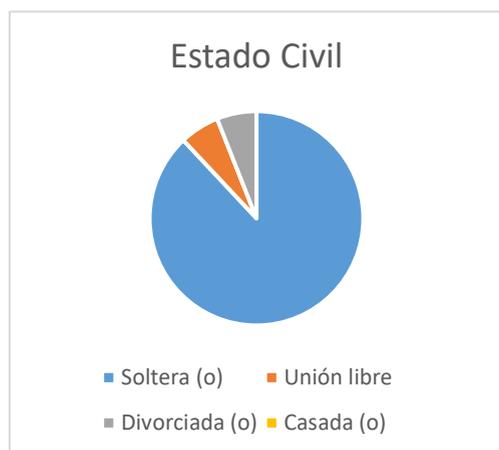
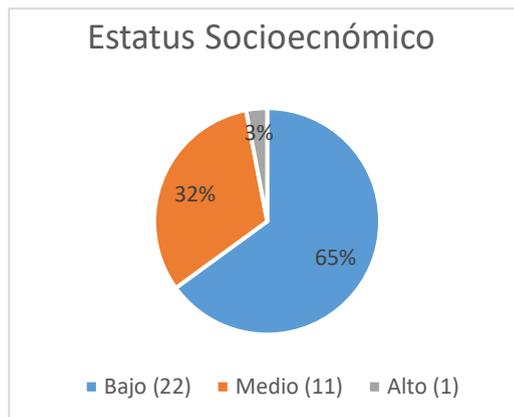
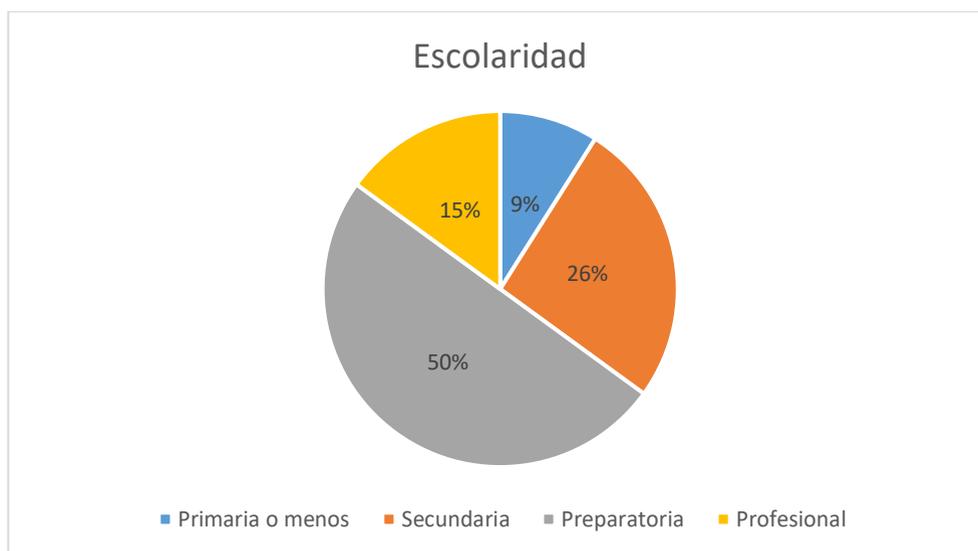


Gráfico 4. Estado civil de los pacientes incluidos en el estudio.

Gráfico 5. Agrupación de pacientes de acuerdo a su estatus socioeconómico, representado como bajo para 22 pacientes, medio en 11 pacientes y alto en 1 paciente. Datos obtenidos del expediente de cada paciente según fueron estadificados por medio de un estudio socioeconómico por parte del departamento de Trabajo Social del INPRM.



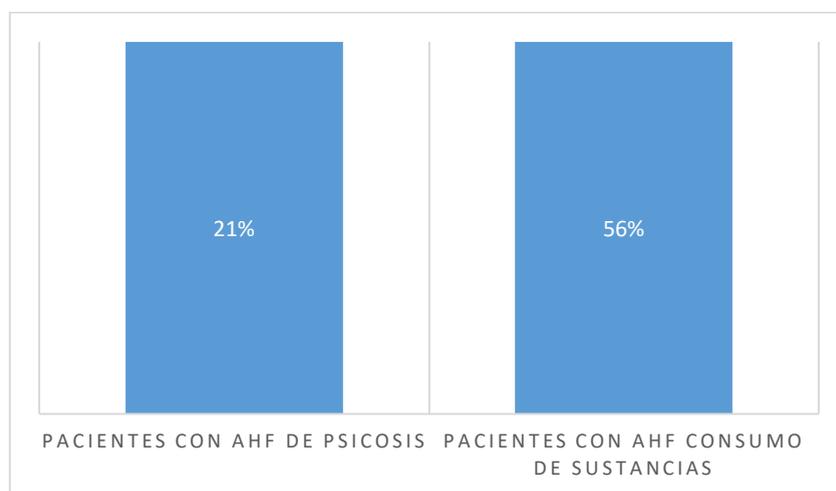
Al ver la escolaridad de las y los pacientes incluidos, la mayoría concluyó la preparatoria, para continuar con una proporción menor en los que contaban con un nivel profesional al ingresar al internamiento. (**gráfico 6**).



*Gráfico 6. Agrupación de pacientes de acuerdo a su escolaridad.*

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares específicamente de consumo de sustancias o de trastorno psicótico primario en familiares de primer grado, se encontró que un 41% de la población estudiada, contó con familiares con antecedente de consumo de sustancias, desconociendo este dato en únicamente una o un paciente incluido; en cuanto al antecedente en las y los pacientes de familiares de primer grado con psicosis, un 21%

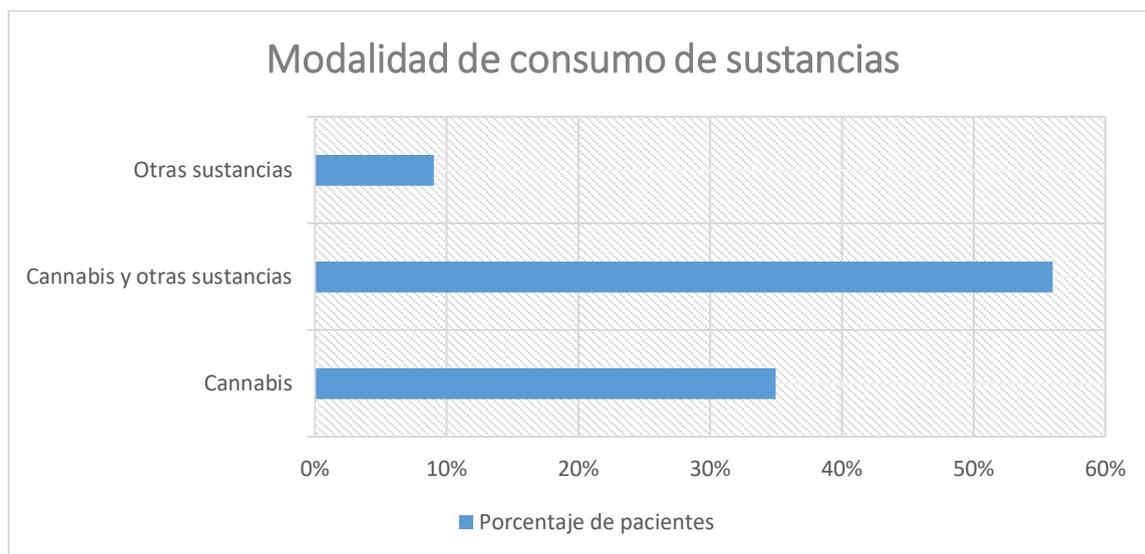
de la población lo cumplía y se desconoce esta información en 3 pacientes únicamente de acuerdo a lo vertido en expediente físico y electrónico (**ver gráfico 7**).



*Gráfico 7. Total de pacientes que contaron con antecedentes heredofamiliares (AHF) de primer grado con un trastorno psicótico diagnosticado y de consumo de sustancias.*

Los siguientes resultados obtenidos se refieren principalmente a la modalidad de consumo de sustancias psicoactivas de los pacientes, resultados que se discutirán más a detalle en el apartado de discusión. (**ver gráfico 8**). Se observó que principalmente fue el cannabis la sustancia involucrada con los síntomas psicóticos en la población estudiada, así como en una proporción nada despreciable, los pacientes también contaban con dependencia a cannabis y a otras sustancias de manera conjunta. Únicamente 3 pacientes contaron con un diagnóstico de psicosis inducida por sustancias sin involucrar el consumo de cannabis. (**ver gráfico 8**).

Es importante mencionar, que dentro de la población estudiada, todos contaron con criterios para dependencia moderada a grave de acuerdo a los criterios establecidos por la CIE-10 y el DSM-5, ante al menos una o dos sustancias; además de forma comórbida, muchos pacientes a contaban con el antecedente de haber consumido alguna otra u otras sustancias (alcohol, tabaco, cannabis, estimulantes, psicodélicos o alucinógenos, inhalables, opioides, hipnóticos/sedantes y otras sustancias no especificadas), ya sea de manera experimental o haber contado con abuso de las mismas. Cabe destacar que 15 pacientes de la totalidad de la población estudiada (34 pacientes), no contaron con consumo de otras sustancias además de con las que contaban con una dependencia.



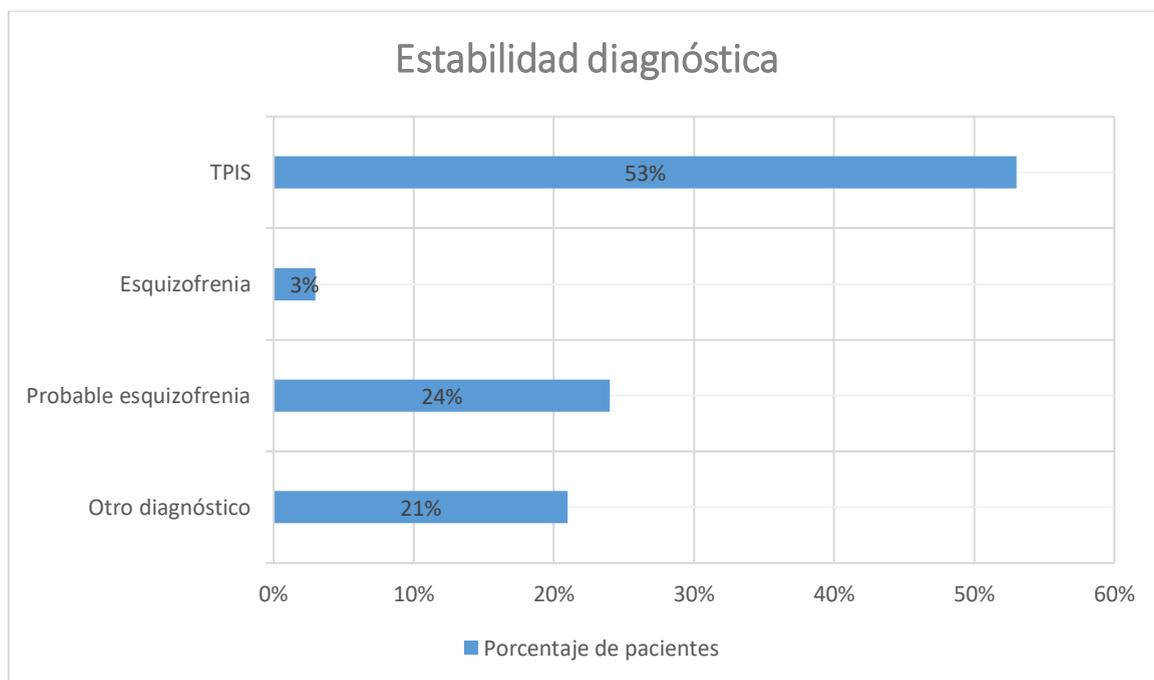
Gáfico 8. Modalidad de consumo de sustancias psicoactivas. Se puede observar un mayor porcentaje de pacientes (56 %) con dependencia a Cannabis en conjunto con otras sustancias (alcohol y en menor medida inhalables), pacientes con dependencia únicamente a Cannabis (35%) y finalmente los pacientes con dependencia a otras sustancias sin contar con dependencia a cannabis (9%).

De estas y estos pacientes, al revisar su historial psiquiátrico, el 26% de ellas o ellos, habían contado con episodios psicóticos previos, 23 pacientes (68%) no habían experimentado nunca un fenómeno psicótico o experiencia alucinatoria franca, y de dos pacientes (representando un 6%), se desconoce la información o no la conocían tanto la o el paciente como las y los familiares, de acuerdo con lo vertido en los expedientes clínicos tanto electrónico como físico.

Siguiendo con la descripción de los resultados en cuanto a los objetivos primarios, en cuanto a si los pacientes con el diagnóstico de TPIS progresaron a esquizofrenia en su seguimiento al revisar los expedientes y las últimas notas de las consultas subsecuentes a las que acudieron, se obtuvieron los siguientes resultados: un 53% de los pacientes persisten con el diagnóstico de trastorno psicótico inducido por sustancias hasta el momento de la última revisión que se realizó de los expedientes (mayo de 2021), aunque es importante recalcar que 2 de ellos no continuaron su seguimiento en la consulta externa del INPRFM posterior a su egreso del internamiento), un 24% de la población incluida (ocho pacientes) se le otorgó un diagnóstico de probable esquizofrenia de curso continuo; y al 21% de la población incluida (siete pacientes) se le otorgó un diagnóstico de otro trastorno psiquiátrico; a decir: trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo (dos pacientes), trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar (un paciente), trastorno bipolar tipo 1 (un paciente), síndrome orbitofrontal inducido por sustancias (un paciente), trastorno psicótico secundario a causa médica (un paciente) y trastorno delirante primario (un

paciente) (**ver gráfico 9**); únicamente el 3% su diagnóstico cambió a esquizofrenia de curso continuo, de este último, contaba únicamente con dependencia a cannabis y no a otras sustancias.

En cuanto al paciente que progresó de un diagnóstico de TPIS a esquizofrenia, el tiempo en el que ocurrió el cambio de diagnóstico fue en un periodo de 3 meses posterior a su egreso del internamiento.



*Gáfico 9. Estabilidad diagnóstica. En esta gráfica observamos en primer lugar el porcentaje de pacientes que se mantuvo con el diagnóstico de TPIS (Trastorno Psicótico Inucido por Sustancias), cuantos de las y los pacientes presentaron conversión a un diagnóstico de esquizofrenia, cuantos se mantienen como probable esquizofrenia y finalmente, los que contaron con otro diagnóstico del espectro o afectivo.*

Viéndolo de otra forma, los pacientes que continúan con un diagnóstico “estable” de TPIS, representan el 52.94% del total; y a los que se les otorgó un diagnóstico probable de esquizofrenia u otro diagnóstico psiquiátrico distinto a esquizofrenia mencionados previamente, representan el 47% de la población total incluida; al agrupar a los pacientes de esta manera, se lograron hacer regresiones de Poisson bivariadas para evaluar la asociación entre las variables y la conversión a esquizofrenia u otro diagnóstico del espectro psicótico y distintos a esquizofrenia, encontrándose lo mencionado a continuación.

Del grupo de pacientes que contó con dependencia a cannabis en conjunto con otras sustancias (principalmente alcohol y en menor medida inhalables), presentó un 25% menos de incidencia de conversión a esquizofrenia u otro trastorno del espectro psicótico o afectivo (IRR 0.75 IC 95% 0.39-1.46) que los que únicamente contaron con dependencia a cannabis ( $P = 0.397$ ) y también un 25% menor incidencia al compararlo con el grupo de pacientes que contaron con dependencia a otras sustancias (no cannabis) (IRR 0.75 IC 95% 0.21-2.6), contra el grupo que contó con dependencia únicamente a cannabis, sin embargo, sin encontrar una diferencia estadística entre estos grupos ( $P = 0.647$ ).

Finalmente, en cuanto a si los pacientes evaluados en el estudio contaron con estudios de imagen patológicos (Resonancia Magnética de cráneo (RNM) o Electroencefalograma (EEG)), al evaluar los estudios y los resultados reportados de los mismos, se encontró

una gran heterogeneidad en cuanto a estos grupos, ya que en varios se encontraban alteraciones no específicas, en otros pacientes no se realizaron estudios de imagen, o en lugar de RNM o EEG se les realizó SPECT (Tomografía Computarizada por emisión de Fotón único) y en un porcentaje grande no se encontraron alteraciones (**ver gráfico 10**).

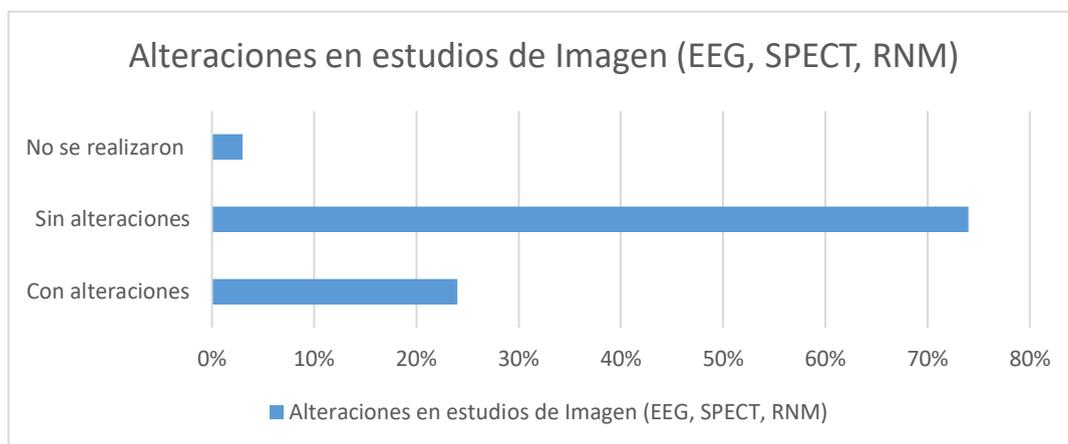


Gráfico 10. Se muestran los pacientes en los que se encontraron alteraciones en estudios de imagen, los que no se encontraron alteraciones y en los que no se realizaron estudios de Imagen. RNM (Resonancia Magnética de Cráneo); SPECT (Tomografía Computarizada por Emisión de Foton único); EEG (Electroencefalograma).

## 9. Discusión y Conclusiones

Dentro de la población incluida en este estudio cumple con los criterios de inclusión mencionados previamente. Posterior a desglosar todos los expedientes revisados de los pacientes ingresados a lo largo de 3 años en el Instituto Nacional de Psiquiatría (n= 1847) y descartar a los pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión, se incluyeron en total 34 pacientes; dicho esto, a pesar de que se considera una población pequeña, se obtuvieron algunos resultados descritos previamente que si bien, no hay relaciones causales con suficiente poder estadístico, se logró cumplir con los objetivos principales planteados en esta tesis.

En primer lugar, se logran describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes que fueron internados por un diagnóstico de TPIS; se encontró que los pacientes incluidos en este estudio cuentan con una edad media de inicio de consumo de sustancias de 14.5 años, el 71% de sexo masculino, la gran mayoría solteras o solteros, y de un estrato socioeconómico bajo; la mayoría también con una escolaridad de preparatoria o menos, con únicamente el 15% terminando sus estudios de licenciatura.

Por el contrario, aunque fue menor la proporción de pacientes que contaron con antecedentes heredofamiliares de psicosis (21%) o consumo de sustancias (56%), sigue siendo una cantidad nada despreciable de pacientes que si contaron con estos antecedentes heredofamiliares.

De estos datos iniciales, se destaca la edad temprana en la que la mayoría de estos pacientes iniciaron con el consumo de sustancias, factor que se ha asociado en varios estudios con factores ambientales adversos, experiencias vitales estresantes y/o traumáticas, así como una baja escolaridad, estrato socioeconómico bajo y los antecedentes familiares en una gran proporción de pacientes; vemos esta probable interrelación con los factores ambientales y genéticos que han sido observados a nivel poblacional en pacientes que cuentan con estados mentales de alto riesgo y con esquizofrenia<sup>13</sup>.

Comparando lo descrito en la literatura en relación al uso de sustancias psicoactivas, particularmente el cannabis, sustancia ante la cual hay mayor evidencia del desarrollo de síntomas psicóticos y también de un posterior desarrollo de esquizofrenia; se encontró en la población estudiada en esta tesis del INPRFM, que el cannabis fue la sustancia más relacionada con el diagnóstico de TPIS. De acuerdo a los resultados descritos en el apartado previo, solo una muy pequeña proporción de pacientes contaron con el diagnóstico de TPIS secundario a otras sustancias sin relación con el cannabis.

En cuanto a la modalidad del consumo de sustancias, es interesante observar que todos los pacientes incluidos contaron con una dependencia moderada a grave a alguna sustancia; el 35% de la población estudiada únicamente presentó dependencia al

cannabis, 56% a cannabis en conjunto con otras sustancias (dependencia a alcohol o inhalables siendo los más comórbidos) y solo un 9% presentó dependencia a otras sustancias sin tener relación con el cannabis; estos datos concuerdan con lo encontrado en la literatura, en donde se observó que hasta el 50% de los pacientes ingresados con el diagnóstico de TPIS contaban con un trastorno por consumo de sustancias, así como también corroboran los datos epidemiológicos a nivel mundial y en México<sup>17; 18</sup>, en donde se reporta que el cannabis es la sustancia más utilizada y con mayor evidencia de riesgo para psicosis, agregando también que la proporción de pacientes con esquizofrenia con trastorno por consumo de alcohol u otra sustancias van desde un 10% hasta un 70%<sup>19</sup>.

En cuanto al riesgo de conversión a esquizofrenia o un trastorno del espectro psicótico, de acuerdo a los resultados obtenidos, el 52.94% del total de pacientes incluidos cuentan con un diagnóstico “estable” de TPIS, el cual no ha transicionado a lo largo del seguimiento otorgado en la consulta externa del INPRFM; por otro lado, hasta un 47% de estos pacientes si transicionaron a otro diagnóstico, y a pesar de no haber sido hasta la última revisión de expedientes y su seguimiento por la consulta externa a un diagnóstico de esquizofrenia; encontrándose aún como probable en el 24% de pacientes; el 21% ha contado con conversión hacia otro diagnóstico incluido dentro del espectro de la esquizofrenia o trastornos del afecto: trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo (dos pacientes), trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar (un paciente), trastorno bipolar tipo

1 (un paciente), síndrome orbitofrontal inducido por sustancias (un paciente), trastorno psicótico secundario a causa médica (un paciente) y trastorno delirante primario (un paciente), y solo del 3% del total se confirma el diagnóstico de esquizofrenia.

Si bien, dentro de los estudios encontrados en la literatura, los cuales reportan una conversión de TPIS a algún trastorno del espectro de la esquizofrenia desde 30% hasta un 46% en periodos de hasta 3 años<sup>7</sup>, y periodos de transición en otros estudios desde 1 año, con una media de 2.2 años<sup>9</sup>; al compararlo con los resultados encontrados en este estudio, se encontró que un 24% de los pacientes incluidos (entre ellos el paciente al que se le confirmó la conversión de diagnóstico a esquizofrenia) transicionaron en un periodo menor de 3 años a un diagnóstico del espectro de la esquizofrenia o afectivo, no alejándose de lo reportado en la literatura, aunque deberán ser tomadas en cuenta las limitaciones que se encontraron al elaborar esta tesis.

### **Fortalezas y limitaciones.**

A pesar de que la cantidad de pacientes incluidos en el presente estudio no fue muy grande, lo que pudo haber arrojado mayor fortaleza estadística al interpretar los resultados obtenidos, se logró obtener información valiosa con respecto a lo planteado dentro de los objetivos de esta tesis.

Los resultados obtenidos nos arrojan luz sobre los datos que hay en nuestra población acerca de los pacientes que son ingresados por un primer episodio psicótico inducido por sustancias, las características sociodemográficos y clínicas de los pacientes y su progresión a esquizofrenia, o trastornos del espectro. Se encontró una transición hacia otros diagnósticos, no solo hacia esquizofrenia. Estos resultados son equiparables con algunos estudios realizados en otras poblaciones, en donde, las muestras de pacientes son mucho mayores, por lo que continuar con el estudio de este fenómeno en esta población ayudará a poco a poco delucidar las diferencias entre el diagnóstico de TPIS y su progresión a un trastorno psicótico primario.

Probablemente si se contara con una mayor población se lograrán hacer relaciones más contundentes entre estas entidades, la estabilidad diagnóstica de un TPIS y su progresión a esquizofrenia u otro trastorno del espectro y trastornos del afecto que llegan a compartir síntomas psicóticos con gran frecuencia (trastorno esquizafectivo y trastorno bipolar).

Se planeaba analizar un número mucho mayor de expedientes, sin embargo, por cuestiones de pandemia por COVID-19 y las limitaciones que generó en la realización de esta tesis, no se lograron capturar. A su vez, solo una minoría de pacientes contaban dentro de su abordaje con clinimetrías y escalas que fueron propuestas inicialmente para agregar como variables en esta tesis, por lo que no se incluyeron en este estudio.

## **Recomendaciones**

Se sugiere en futuros estudios de este tipo, intentar dentro de lo posible incluir a una población mayor con la finalidad de obtener resultados y relaciones estadísticas más contundentes.

Para los médicos psiquiatras que llegaran a leer esta tesis, sugiero dentro de evaluaciones subsecuentes de los pacientes en su seguimiento ambulatorio a lo largo del tiempo, valorar con cautela el cambio de diagnóstico hacia un trastorno psicótico primario, ya que la estabilidad diagnóstica del TPIS y su conversión hacia esquizofrenia o trastornos del espectro, aun son entidades en las que debido a la relación estrecha entre el consumo de sustancias y el debut de un cuadro psicótico, y la persistencia de esta a lo largo del tiempo a pesar de el cese del consumo de la sustancia, la modalidad de consumo de sustancias previa y posterior, son factores que significan un reto diagnóstico de forma longitudinal, que influirán tanto en la prevención de recurrencia de internamientos en los pacientes, así como su pronóstico en general y rehabilitación.

## 8. Bibliografía

- 1) Organización Panamericana de la Salud. (2003). Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la salud - Volumen 1. *Organización Panamericana de La Salud*, 1(554), 344–345. Retrieved from <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume1.pdf>
- 2) American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. American Psychiatric Pub.
- 3) Paparelli, A., Di Forti, M., Morrison, P. D., & Murray, R. M. (2011). Drug-induced psychosis: How to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5(JANUARY), 1–9.
- 4) Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence | Asociación causal entre Cannabis y psicosis: Examen de la evidencia. *Psiquiatria Biologica*, 11(4).
- 5) Caton, C. L. M., Hasin, D. S., Shrout, P. E., Drake, R. E., Dominguez, B., First, M. B., ... Schanzer, B. (2007). Stability of early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 190(FEB.), 105–111.

- 6) Semple, D. M., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: Systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, *19*(2), 187–194.
- 7) Alderson, H. L., Semple, D. M., Blayney, C., Queirazza, F., Chekuri, V., & Lawrie, S. M. (2017). Risk of transition to schizophrenia following first admission with substance-induced psychotic disorder: A population-based longitudinal cohort study. *Psychological Medicine*, *47*(14), 2548–2555.
- 8) Sara, G. E., Burgess, P. M., Malhi, G. S., Whiteford, H. A., & Hall, W. C. (2014). Cannabis and stimulant disorders and readmission 2 years after first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *204*(6), 448–453.
- 9) Chen, W. L., Hsieh, C. H., Chang, H. T., Hung, C. C., & Chan, C. H. (2015). The epidemiology and progression time from transient to permanent psychiatric disorders of substance-induced psychosis in Taiwan. *Addictive behaviors*, *47*, 1–4.
- 10) Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2019). Prediction of onset of substance-induced psychotic disorder and its progression to schizophrenia in a Swedish national sample. *American Journal of Psychiatry*, *176*(9), 711–719.
- 11) Connell, P. H. & University of London. Institute of Psychiatry. (1958). *Amphetamine psychosis*. London: Published for the Institute of psychiatry by Chapman & Hall.
- 12) Sadock, B., Sadock, A. Ruiz, P. (2015) Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Eleventh edition, pp 300-306.

- 13) Yung, Alison & Phillips, Lisa & Yuen, Hok Pan & McGorry, Patrick. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: Psychopathology and clinical features. *Schizophrenia research*. 67. 131-42. 10.1016/S0920-9964(03)00192-0.
- 14) Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., Jönsson, B., CDBE2010 study group, & European Brain Council (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European journal of neurology*, 19(1), 155–162.
- 15) McGrath, J. J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., Caldas-de-Almeida, J. M., Chiu, W. T., de Jonge, P., Fayyad, J., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lepine, J. P., Lim, C. C., Mora, M. E., Navarro-Mateu, F., Ochoa, S., ... Kessler, R. C. (2015). Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. *JAMA psychiatry*, 72(7), 697–705.
- 16) *Global overview of drug demand and supply*. (2018).  
<https://doi.org/10.18356/3a4c2e67-en>
- 17) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2019). *Stimulants 2019*.  
*Word Drug Report - 2019 Stimulants*. Retrieved from  
<https://wdr.unodc.org/wdr2019/en/stimulants.html>
- 18) The United Nations Office on Drugs and Crime. (2019). *Booklet 5 - Cannabis and hallucinogens 2019*. *World Drug Report 2019*.

- 19) Mueser, K. T., Yarnold, P. R., Levinson, D. F., Singh, H., Bellack, A. S., Kee, K., Morrison, R. L., & Yadalam, K. G. (1990). Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophrenia bulletin*, *16*(1), 31–56.
- 20) Regier, D., Farmer, M. E., Rae, D. S., et al (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *Journal of the American Medical Association*, *264*, 2511-2518.
- 21) Hambrecht M & Hafner, H. (1996) Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *40*, 1155-1163
- 22) Silver, H., & Abboud, E. (1994). Drug abuse in schizophrenia: comparison of patients who began drug abuse before their first admission with those who began abusing drugs after their first admission. *Schizophrenia research*, *13*(1), 57–63.
- 23) Niemi-Pynttari, J. A., Sund, R., Putkonen, H., Vormaa, H., Wahlbeck, K., & Pirkola, S. P. (2013). Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *The Journal of clinical psychiatry*, *74*(1), e94–e99.
- 24) Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G., & Munk-Jørgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: Follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry*, *187*(DEC.), 510–515.

25) J. E. Overall, D. R. Gorham. (1962). The Brief psychiatric Rating Scale.

*Psychological Reports*, 10:799-812.

26) S. R. Kay, A. Fiszbein, L. A. Opler. (1987) The positive and Negative Syndrome

Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:261-76).