

Título:

Comorbilidad Psiquiátrica y Evolución de Pacientes con Trastorno por Consumo de Sustancias y Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

Tesis Doctoral presentada por:

Nieves Gudelia Martínez Luna

Para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría

Tutora:

Dra. Lara Grau López

Dra. en Psiquiatría por la Universitat Autònoma de Barcelona
Coordinadora de la Sección de Adicciones y Patología Dual del Hospital Universitario Vall Hebron

Directores:

Dra. Constanza Daigre Blanco

Dra. en Psiquiatría por la Universitat Autònoma de Barcelona
Psicóloga de la Sección de Adicciones y Patología Dual del Hospital Universitario Vall Hebron

Dr. Josep Antoni Ramos Quiroga

Dr. en Psiquiatría por la Universitat Autònoma de Barcelona
Jefe del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall Hebron

Dr. Carlos Roncero

Dr. en Psiquiatría por la Universitat Rovira i Virgili Tarragona
Jefe de Servicio de Psiquiatría del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Doctorado de Psiquiatría
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona Septiembre, 2019

Título:

**Comorbilidad Psiquiátrica y Evolución de Pacientes con
Trastorno por Consumo de Sustancias y Trastorno por Déficit
de Atención con Hiperactividad**



Universitat Autònoma de Barcelona

La Dra. Lara Grau López, la Dra. Constanza Daigre Blanco, el Dr. Josep Antoni Ramos Quiroga y el Dr. Carlos Roncero Alonso, como tutora y directores de la tesis,

Certifican,

Que Nieves Gudelia Martínez Luna, ha realizado el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada: “Comorbilidad Psiquiátrica y Evolución de pacientes con Trastorno por Consumo de Sustancias y Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad”, la cual se ha desarrollado en el Departamento de Psiquiatría y Psicología Clínica de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firman el certificado en Barcelona a 23 de septiembre del año 2019

Firmado:

Doctorando:

Nieves Gudelia Martínez Luna

Tutora:

Dra. Lara Grau López

Directores:

Dra. Constanza Daigre Blanco

Dr. Josep Antoni Ramos

Dr. Carlos Roncero



" Humano soy , nada humano me es ajeno "
(proverbio latino de Publio Terencio Afro)

*"De vez en cuando camino al revés:
es mi modo de recordar.
Si caminara sólo hacia delante,
te podría contar cómo es el olvido"*
(Humberto Ak-Abal)

"Chi va piano va sano e va lontano"
(Proverbio Italiano)

Prólogo

Dedicatoria

*A mis padres, **Angel y Gudelia**, por su incondicional amor, siempre han estado cerca para apoyarme, levantarme, animarme. De ellos aprendí que: lo importante en la vida es siempre seguir adelante, aunque el camino no sea fácil!!...la perseverancia!!...la crítica mejor si es constructiva!!*

*A mi hija **Sofía Inés**, su sólo existencia, su sonrisa y sus gracias le dan sentido a cualquier esfuerzo y alivian en los momentos de incertidumbre o cansancio!!*

*A mi pareja **Simone Bocci**, me ha acompañado en este camino, su apoyo, cariño, comprensión, serenidad y paciencia, me han hecho el trayecto más fácil.*

*A mi hermano **Angelito**, se que siempre estas allí, me hace reír, mi confidente en tiempos buenos y malos....y por su puesto a mis sobrinos **Angelita, Gabriel y Ana**.*

Agradecimientos

A Dios y a la Vida!! A los pacientes!!

A mis directores **Constanza Daigre** porque me has tenido paciencia, me has hecho poner los pies sobre la tierra y principalmente por tu compañía en todo este tiempo. **Carlos Roncero** quien confió en mí a pesar de conocerme poco y me enseñó que “el futbol es así”...frase aplicable a muchas cosas de la vida. **Toni Ramos**, quien ha confiado en que algo podía trabajar del TDAH, es inspiración de trabajo y de tenacidad.

A mi tutora **Lara Grau**, que me ha apoyado, ha confiado y ha sido mi compañera todo estos años en el CAS. A **Miquel Casas**, por su confianza en mí desde mis inicios, su experiencia y el impulso de la “Psiquiatría Comunitaria” me inspiran en mi trabajo.

A personas que han estado apoyándome en todo este proceso como Felipe Palma, Marta Perea, Eudald, Ana Salas, Pedro Serrano, Elena Ros, Laia Rodriguez (aunque no estes, estas.. y te recuerdo con cariño), Marta Sorribes, Lola Rodriguezpor vuestra cercanía.

Y por supuesto y faltaba menos.....**Al CAS.....claramente a su gente**, los compañeros actuales con quienes crecemos todos los días desde la convivencia, me hacen más ligero el trabajo, os pondría una nota a cada uno, pero sólo os menciono....Lola, Eduardo, Miguel, Laura, Manuel, Thais, Elizabeth, Cristy, Encarna, Montserrat, Domingo, Victor, Carmen.

y a los que ya no están (Carlos, Marc, Begoña, Carmen, Nuria, Oriol, Arnau...Dianas...Alfonso..y aún hay más)....y si me dejo alguno disculparme.....A toda la gente del departamento de Psiquiatría..todos....

A mi familia guatemalteca y a mis amigos guatemaltecos, a todos (son muchos), la amabilidad y apoyo a lo largo de mis años han sido fundamentales para entender a la vida como amiga aún con sus dificultades.

A mi familia española-catalana, en especial a mis tíos Paco y Margarita (y familia), mis primos Sergi y Mari Pau, Josep Maria y Ramona, me han acompañado y apoyado, aliviaron mi proceso de cambio cultural.

A Guatemala, en donde he aprendido que muchas veces de la adversidad hay que hacer una oportunidad!...el concepto encarnado de la resiliencia es la base de la felicidad de muchos guatemaltecos!

A Cataluña,
els castellsajusteu-vos bé les faixes i “pit i amunt”, que comencem...

A España....por darme a mi padre....

A la Universidad de San Carlos de Guatemala,
“El alma mater”....con tus cientos de años en funcionamiento has formado a millones, y en donde aprendí que “el valor principal de la ciencia es su aplicación con y para la vida”...y en medicina que el fin último de toda ciencia ha de ser la humanidad!

Al Vall de Hebrón,
Me ha acogido todos estos años, he aprendido que ciencia y asistencia han de ir de la mano!!

Índice

Índice

Prólogo	7
Índice	15
Índice de tablas	19
Índice de figuras	21
Abreviaturas.....	23
1. Resumen	25
1.1 Resumen	27
1.2 Abstract	29
2. Introducción	33
2.1.1 Definición de Adicción y Trastorno por consumo de sustancias	33
2.1.1.1 Trastorno por consumo de cannabis.....	39
2.1.1.2 Trastorno por consumo de cocaína.....	40
2.1.2 Neurobiología de la Adicción.....	42
2.1.3 Proceso de la Adicción.....	45
2.1.4 Epidemiología del TUS	49
2.1.5 Diagnóstico del TUS	49
2.1.6 Tratamiento del TUS	50
2.1.6.1 Tratamiento Farmacológico del TUS	52
2.1.6.2 Tratamiento Psicoterapéutico y otros Abordajes Terapéuticos del TUS ..	52
2.1.7 Evolución de los Pacientes con TUS.....	54
2.1.7.1 Abstinencia.....	55
2.1.7.2 Adherencia.....	56
2.1.8. Prevención.....	57
2.2 Patología Dual.....	58
2.3 TDAH en Adultos	60
2.3.1 Epidemiología del TDAH.....	60
2.3.2 Neurobiología del TDAH	60
2.3.3 Características Clínicas del TDAH	61
2.3.4 Influencia Genética y Factores Ambientales	65
2.3.5 Diagnóstico del TDAH.....	65

2.3.6 Tratamiento del TDAH del adulto.....	67
2.3.6.1 Tratamiento Farmacológico del TDAH.....	67
2.3.6.2 Tratamiento Psicoterapéutico y otros abordajes terapéuticos para el TDAH.....	69
2.3.7 Evolución del TDAH	69
2.4 Comorbilidad TUS-TDAH en adultos.....	70
2.4.1 Epidemiología del TUS-TDAH	70
2.4.2 Neurobiología del TUS-TDAH	71
2.4.3 Características Clínicas del TUS-TDAH	73
2.4.4 Diagnóstico del TDAH en pacientes con TUS	74
2.4.5 Comorbilidad Psiquiátrica de pacientes TUS con diagnóstico comórbido de TDAH.....	75
2.4.6 Tratamiento del TDAH en pacientes con TUS	78
2.4.6.1 Tratamiento Psicofarmacológico del TDAH en pacientes con TUS	78
2.4.6.2 Tratamiento Psicoterapéutico y otros abordajes del TDAH en pacientes con TUS	80
2.4.6 Evolución de los pacientes TUS-TDAH	81
3. Justificación.....	85
4. Hipótesis	89
5. Objetivos	93
6. Estudios que conforman la tesis doctoral	97
6.1 ESTUDIO 1: Características clínicas, psicopatológicas y evolución de pacientes con TUS en función de presentar un TDAH comórbido en una muestra de seguimiento a 6 meses.....	99
6.1.1 Descripción	99
6.1.2 Material y métodos	99
6.1.3 Resultados	106
6.1.3.1 Resultados de Submuestra de Seguimiento	115
6.2 ESTUDIO 2: Estudio Comparativo de las Características de TDAH, Gravedad del Consumo y Comorbilidad Psiquiátrica en pacientes con TDAH y TUS Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.....	125

6.2.1	Descripción	125
6.2.2	Material y métodos	125
6.2.3	Resultados	128
7.	Discusión General.....	139
8.	Conclusiones	157
9.	Referencias bibliográficas	161
10.	Anexos	179

Índice de Tablas

Tabla 1: Clasificación de las drogas según efecto SNC.....	34
Tabla 2: Sustancias consideradas de abuso según el NIDA (2018)	35
Tabla 3: Sustancias asociadas a la Adicción según DSM-5.....	36
Tabla 4: Criterios diagnósticos del DSM-5 para Trastorno por Consumo de Sustancias.....	37
Tabla 5: Criterios diagnósticos del DSM-5 para el TDAH.....	63
Tabla 6: Frecuencia de comorbilidad psiquiátrica en adultos con TDAH.....	66
Tabla 7: Fármacos descritos para el tratamiento de pacientes con TUS y TDAH.....	80
Tabla 8: Características Sociodemográficas de los Pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias en función de la comorbilidad con el TDAH.....	106
Tabla 9: Características de Consumo de Pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias en función de la comorbilidad con TDAH.....	107
Tabla 10: Otros Trastornos por Consumo de Sustancias a lo largo de la vida.....	108
Tabla 11: Gravedad de la Adicción según el EuropASI.....	108
Tabla 12: Comorbilidad Psiquiátrica en Pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias en función de la comorbilidad con el TDAH.....	109
Tabla 13: Características Psicológicas en Pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias en función de la presencia del TDAH.....	110
Tabla 14: Análisis multivariante de las variables significativas asociadas a comorbilidad con TDAH en pacientes con TUS.....	111
Tabla 15: Evolución de pacientes con TUS en función de la presencia de TDAH (Tiempo de seguimiento y abstinencia a 6 meses).....	112
Tabla 16: Características Sociodemográficas de los Pacientes con Trastornos por Uso de Sustancias y TDAH en función de Tratamiento Farmacológico actual o previo para el TDAH...	115
Tabla 17: Variables de Consumo de los Pacientes con TUS y TDAH en función de Tratamiento Farmacológico actual o previo para el TDAH.....	116
Tabla 18: Otros Trastornos por Consumo de Sustancias a lo largo de la vida de pacientes TUS y TDAH en función de presentar o no tratamiento farmacológico para el TDAH...	116
Tabla 19: Gravedad de la adicción de pacientes TUS y TDAH en función de presentar tratamiento farmacológico o no para el TDAH.....	117
Tabla 20: Comorbilidad de los Pacientes con TUS y TDAH en función de tratamiento Farmacológico actual o previo para el TDAH.....	118
Tabla 21: Características Psicológicas en Pacientes con TUS y TDAH en función de Tratamiento Farmacológico actual o previo para el TDAH.....	119
Tabla 22: Abstinencia y Seguimiento de pacientes TUS y TDAH en función del Tratamiento Farmacológico o Psicoterapéutico.....	120
Tabla 23: Variables sociodemográficas de pacientes con TUS y Trastorno por Uso de Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.....	128

Tabla 24: Variables relacionadas con TDAH e Impulsividad de pacientes	
TUS-TDAH Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.....	130
Tabla 25: Variables relacionadas con consumo de pacientes TUS-TDAH Cannabis,	
Cannabis/Cocaína o Cocaína.....	131
Tabla 26: Variables relacionadas con gravedad del consumo de pacientes	
TUS-TDAH Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.....	132
Tabla 27: Variables relacionadas con la comorbilidad psiquiátrica de pacientes	
TUS-TDAH Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.....	133
Tabla 28: Análisis Multivariante de las variables significativas de pacientes	
TUS-TDAH Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.....	135

Índice de Figuras:

Figura 1: Estructuras neuroanatómicas relacionadas en el proceso de la adicción.....	43
Figura 2: Mecanismos y estructuras implicados en el proceso adictivo.....	44
Figura 3: Factores implicados en el proceso de la adicción.....	46
Figura 4: Progresión del consumo problemático de sustancias.....	47
Figura 5: Etapas neurobiológicas y sus circuitos en el proceso de la adicción.....	48
Figura 6: Etapas del cambio en la adicción (Modificado)	51
Figura 7: Diagrama de estudios que conforman la tesis.....	98
Figura 8: Proceso de seguimiento y evaluación de pacientes del estudio 1.....	104
Figura 9: Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de seguimiento de pacientes con TUS en función de presentar TDAH ..	113
Figura 10: Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de abstinencia de pacientes con TUS en función de presentar TDAH..	114
Figura 11: Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de abstinencia de pacientes con TUS en función de tener tratamiento farmacológico previo o actual para el TDAH.	121
Figura 12: Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de seguimiento (adherencia) de pacientes con TUS en función de tener tratamiento farmacológico previo o actual para el TDAH.	122
Figura 13: Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de abstinencia de pacientes con TUS en función de tener algún tipo de tratamiento psicoterapéutico.	123
Figura 14: Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de seguimiento (adherencia) de pacientes con TUS en función de tener algún tipo de tratamiento psicoterapéutico.	124
Figura 15: Flujo de pacientes para el estudio 2.....	127

Abreviaturas:

5-HT	Serotonina
ASRS	Adult Self-Report Rating Scale
ATV	Área Tegmental Ventral
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BIS	Barrat Impulsivity Scale
CAADID	Conners adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV
CAARS	Conners adult ADHD rating scale
CB1 y CB2	Receptores Canabinoides
CIE	Clasificación internacional de las enfermedades
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EMCDDA	European Monitoring Center for Drugs and Adictions
EDADES	Encuesta Drogas del Adulto del Observatorio Español de las Drogas (OED)
ESTUDES	Encuesta de Drogas de Estudiantes de Enseñanza Media del OED
Europ-ASI	European Adiction Severity Index
FIDI	Functional and Disfunctional Impulsivity Index
GWAS	Genome-wide association studies
NIDA	National Institute for Drugs and Adictions
OMS	Organización Mundial de la Salud
SCID I/II	Structured clinical interview for DSM axis I and II
SNC	Sistema nervioso central
SNPs	Single nucleotide polymorphisms
STAI	State and Trait Anxiety Index
TDAH	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
TUS	Trastorno por Uso de Sustancias
WURS	Wender Utah Rating Scale
TUS	Trastorno por Uso de Sustancias utilizado también como Trastorno por Consumo de Sustancias

Resumen

1. Resumen

1.1. Resumen

La prevalencia del TDAH en pacientes con Trastorno por Consumo de Sustancias o Trastorno por Uso de Sustancias (TUS) es alta, con un promedio de 14%, que según las estimaciones con los criterios DSM-5 puede variar en 9-33% según el país y los métodos diagnósticos utilizados; cifras mucho más altas en comparación con la presencia de TDAH en la población general 1-7,3% (Crunelle et al., 2018; van de Glind et al., 2014; Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014). Tanto los TUS y TDAH, así como otras comorbilidades psiquiátricas muy prevalentes en este grupo, son importantes en el proceso de diagnóstico. El objetivo de este estudio es evaluar la diferencia de comorbilidad psiquiátrica y gravedad de la adicción entre pacientes con TDAH y TUS, así como la evolución de los mismos, la evolución valorada en base a la abstinencia a la sustancia motivo de consulta y el tiempo de seguimiento en el tratamiento ambulatorio. Métodos: Se han realizado dos estudios, un primer estudio de seguimiento a 6 meses en el que se valoraron las variables de comorbilidad psiquiátrica, gravedad del consumo, abstinencia y tiempo de seguimiento en tratamiento ambulatorio, en función de presentar TDAH o no. Un segundo estudio en el que se valoran la gravedad de la adicción y la comorbilidad psiquiátrica en pacientes con diagnóstico de TDAH y con trastorno por consumo de cannabis, cocaína o cannabis/cocaína. Se utilizaron cuestionarios y entrevistas semiestructuradas para la medición de las variables, dentro de estos se encuentran: EuropASI, CAADID, SCID-I y SCID-II, y se evaluaron cuestionarios ASRS, WURS, BIS-11 y FIDI. Se realizó análisis estadístico para variables, de comparación de dos o más de dos grupos (Chi cuadrado, U de Man Whitney, t-student), así como análisis multivariante de regresión; para la valoración de la evolución se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Resultados estudio 1: Se evaluaron un total 406 pacientes durante 1, 3 y 6 meses. El grupo de pacientes con TDAH, fue más joven, la droga más consumida fue el cannabis, empezaban el consumo de sustancias problemático a edades más tempranas, presentaron más prevalencia de trastornos de la personalidad tanto del clúster A como del clúster B, así como más presencia de trastorno de conducta en la infancia. El grupo con TDAH presentó igualmente menos tiempo de abstinencia y menos meses de retención o tiempo de seguimiento en el tratamiento ambulatorio; el TDAH se asoció a mayor impulsividad en todas las escalas, principalmente en las relacionadas con la impulsividad disfuncional. En el estudio 2: se evaluaron un total

de 1538 pacientes de los cuales 239 presentaron TDAH, la edad media fue de $32,9 \pm 10$ años, principalmente hombres. El subtipo combinado de TDAH fue el más frecuente (64,2%). El trastorno de ansiedad a lo largo de la vida, las habilidades laborales, el consumo de polisustancias y la evolución del uso de sustancias a lo largo de la vida, mostraron importancia en el análisis multivariado en la comparativa de los grupos de pacientes con consumo de cannabis, cannabis/cocaína y cocaína. Los grupos más afectados fueron aquellos con el consumo de cannabis como factor común. Se concluye que los pacientes que presentan trastorno por déficit de atención con hiperactividad asociado a un trastorno por consumo de sustancias, presentan más gravedad en cuanto al consumo, más prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, menor tiempo de abstinencia y retención en el tratamiento ambulatorio; la droga de consumo identificada como más prevalente en este grupo es el cannabis. El iniciar el consumo y la dependencia más jóvenes, presentar más afectación en la escala de drogas en el EuropASI, recaída en el consumo y abandono al tratamiento más tempranas y más comorbilidad psiquiátrica, posicionan al grupo de pacientes con TUS y TDAH como de alto riesgo para presentar más gravedad y peor pronóstico en general. Es importante el diagnóstico y al abordaje terapéutico integral de los pacientes con TUS y TDAH así como de otras comorbilidades psiquiátricas.

1.2. Abstract

The prevalence of ADHD in patients with Substance Use Disorder (SUD) is high, with an average of 14%, depending on the frequencies, with the DSM-5 criteria can vary by 9-33%, depending on the country and the diagnostic methods used, much higher compared to the presence of ADHD in the general population 1-7.3% (Crunelle et al., 2018; van de Glind et al., 2014; Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014). Both SUD and ADHD, as well other psychiatric comorbidities are very prevalent in this group, and are important in the diagnostic process. The objective of this study is to evaluate differences in psychiatric comorbidity and severity of addiction between patients with ADHD and TUS, as well as their evolution. The evolution assessment was based on two variables: abstinence from the substance that was the reason for consultation and the time of follow-up in the outpatient treatment center. Methods: Two studies have been carried out, a first 6-month follow-up study in which the variables of psychiatric comorbidity, severity of consumption, abstinence and follow-up time, in an outpatient treatment were evaluated, depending on the presence or not of ADHD. A second study assessed the severity of addiction, ADHD and psychiatric comorbidity in patients diagnosed with ADHD and with cannabis, cocaine or cannabis / cocaine use disorder. Semi-structured questionnaires and interviews were used to measure the variables, among these are: EuropASI, CAADID, SCID-I and SCID-II; and ASRS, WURS, BIS-11 and FIDI questionnaires were evaluated. Statistical analysis was performed for variables, with comparison of two or more of two groups (Chi square, Man Whitney U, t-student), as well as multivariate regression analysis; for the assessment of evolution, the Kaplan-Meier survival analysis was considered. Results: Study 1: A total of 406 patients were evaluated in a follow up period on 1, 3 and 6 months. The ADHD group reported youngest age, cannabis as the most commonly used drug, earlier age for the beginning of problematic substance use, more prevalence of personality disorders of both cluster A and cluster B, as well as more presence of conduct disorder in childhood. The ADHD group presented less abstinence time and less months of retention or follow-up time in outpatient treatment. ADHD was associated with greater impulsivity at all scales, mainly those related to dysfunctional impulsivity. In study 2, a total of 1538 patients were evaluated, of which 239 fulfilled criteria for ADHD diagnosis; the mean age was 32.9 ± 10 years, mainly men. The combined presentation of ADHD was the most frequent (64.2%). Anxiety disorder throughout life, work skills, consumption of polysubstances and the evolution of substance use throughout

life were variables with statistic significance in the multivariate analysis when were compared the groups of patients (cannabis, cannabis/cocaine and cocaine SUD). The most affected groups were those with cannabis use as a common factor. It is concluded that patients with ADHD and SUD, have more seriousness in terms of consumption, more prevalence of psychiatric comorbidity, less abstinence time and less retention in an outpatient treatment; the drug of consumption identified as more prevalent in this group is cannabis. The significant variables in both studies were: Earlier age at start of drug consumption or dependence, worst punctuation on the drug scale in the EuropASI, earlier relapse in consumption and in drop out for ambulatory drug treatment, more prevalence of psychiatric comorbidity; all of these variables inferred high risk for more severity and worse prognosis in patients with SUD and ADHD. The diagnosis and comprehensive therapeutic approach of SUD and ADHD patients as well as other psychiatric comorbidities is important. Cue Words: ADHD, Cocaine Substance Use Disorder, Cannabis Use Disorders, Adherence, Abstinence, Impulsivity.

2. Introducción

2.1 Definición de adicción y trastorno por consumo de sustancias

La adicción o dependencia a sustancias, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una enfermedad cerebral que provoca la búsqueda y uso compulsivo de la droga, a pesar de las consecuencias adversas que ésta provoque (OEA (Organización de los Estados Americanos), 2005). El National Institut for Drugs and Addictions en el 2010 (NIDA) refiere: “La Adicción es una enfermedad compleja que puede ser tratada y que afecta el funcionamiento del cerebro y el comportamiento, lo que ocasiona cambios que persisten después de haber cesado el consumo de drogas”. (NIDA, 2014)

Con respecto a la definición de droga se encuentra que es un término de uso variado. En medicina se refiere a toda sustancia con potencial para prevenir o curar una enfermedad, o aumentar la salud física o mental, y en farmacología como toda sustancia química que modifica los procesos fisiológicos y bioquímicos de los tejidos o los organismos. En lenguaje coloquial suele referirse a las sustancias psicoactivas y de forma aún más concreta a las drogas ilegales.

La OMS define Droga como toda sustancia que introducida en el organismo por cualquier vía de administración produce una alteración del Sistema Nervioso Central (SNC), y además es susceptible de crear dependencia ya sea psicológica, física o ambas.

Otros términos igualmente relacionados con las adicciones son:

Tolerancia: Circunstancia en la que a medida que el organismo se va adaptando a la presencia regular de la sustancia, se necesita una mayor cantidad para producir los mismos efectos.

Dependencia: Situación por la que tras un uso habitual de una sustancia, la persona necesita consumirla para no experimentar síntomas de abstinencia, esto es, para no sentirse mal físicamente ni psicológicamente.

Síndrome de abstinencia: Conjunto de síntomas neurovegetativos que aparecen al suspender o reducir el consumo de una sustancia psicoactiva que se ha consumido de forma repetida, habitualmente durante un período prolongado y/o en dosis altas.

Intoxicación: Conjunto de signos y síntomas, específicos para cada sustancia, originados tras la introducción y permanencia en el organismo de dichas sustancias, y que ocasionan una conducta desadaptada (por ejemplo, alteraciones del humor, de la cognición, alteración de los biorritmos, etc) debida al efecto sobre el sistema nervioso central, y que pueden afectar

a diversas áreas de la vida cotidiana de un individuo, tales como el área familiar, social y laboral.

Las drogas se pueden clasificar a nivel general en base a los efectos producidos sobre el SNC:

Tabla 1: Clasificación de las drogas según efecto SNC.

Estimulantes	Alucinógenas	Depresoras
Cocaína	Dietilamida del ácido	Alcohol
Anfetaminas	lisérgico (LSD)	Cannabis
Metanfetaminas	Hongos	Hipnosedantes
Tabaco	Mezcalina	Opiáceos
Xantinas	Peyote	Inhalantes
Khat		GHB o éxtasis líquido
Drogas de síntesis		
Fármacos estimulantes (metilfenidato, lisdexanfetamina, etc.)		
Algunas pueden tener efectos mixtos como las drogas de síntesis e incluso el cannabis.		

Nota: Modificado de Roncero & Casas 2016.

El último informe del NIDA (2018) sobre las sustancias incluye:

Tabla 2: Sustancias consideradas de abuso según el NIDA (2018)

1. Alcohol	17. Metanfetamina
2. Ayahuasca	18. Medicamentos de venta libre— Dextrometorfano (DXM)
3. Depresores del SNC (Barbitúricos, Benzodiacepinas y Medicamentos para dormir)	19. Medicamentos de venta libre— Loperamida
4. Cocaína	20. PCP
5. DMT	21. Opioides con receta médica
6. GHB	22. Estimulantes con receta médica
7. Alucinógenos	23. Psilocibina
8. Heroína	24. Rohypnol® (flunitrazepam)
9. Inhalantes	25. Salvia
10. Ketamina	26. Esteroides (anabólicos)
11. Khat	27. Cannabinoides sintéticos
12. Kratom	28. Catinonas sintéticas ("sales de baño")
13. LSD	29. Tabaco
14. Marihuana (cannabis)	
15. MDMA (éxtasis o Molly)	
16. Mescalina (peyote)	

Nota: Modificado del informe de Drogas de Abuso (NIDA, 2018).

Según el DSM-5, el trastorno por consumo de sustancias es la asociación de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que la persona continúa consumiendo la sustancia a pesar de los problemas significativos relacionados (American Psychiatric Association & DSM-5 Task Force, 2018).

En esta última edición del DSM se han incluido 10 clases de sustancias, en las que se puede realizar el diagnóstico de trastorno por consumo de todas ellas, excepto para la cafeína (en la que los diagnósticos son de intoxicación o abstinencia únicamente).

Tabla 3: Sustancias asociadas a la Adicción según DSM-5

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Alcohol.2. Cafeína.3. Cannabis.4. Alucinógenos (fenciclidina o arilciclohexaminas, otros).5. Inhalantes.6. Opioides.7. Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos.8. Estimulantes (sustancia anfetamínica, cocaína, otros).9. Tabaco.10. Otras (o desconocida). |
|--|

Los criterios diagnósticos para el Trastorno por Consumo de Sustancias en la nueva clasificación DSM-5 corresponden con:

Tabla 4: Criterios diagnósticos del DSM-5 para Trastorno por Consumo de Sustancias

DSM-5: Criterios diagnósticos de Trastorno por Consumo de Sustancias Los diagnósticos admitidos relacionados con sustancias se dividen en dos grupos: A. Trastorno por consumo de sustancias Debe cumplir el criterio A, que consiste en un modelo problemático de consumo que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta en los últimos 12 meses al menos por dos ítems de una lista de once: – Ítems referentes al control deficitario (1-4) • Se consume con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto. • Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo. • Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir, consumir o recuperarse de los efectos. • Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir. – Ítems referentes al deterioro social (5-7) • Consumo recurrente que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar. • Consumo continuado a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del tóxico. • El consumo provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio. – Ítems referentes al consumo de riesgo (criterios 8 y 9) • Consumo recurrente en situaciones en las que provoca un riesgo físico. • Se continúa con el consumo a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el consumo. – Ítems referentes a aspectos farmacológicos (criterios 10 y 11). • Tolerancia: necesidad de cantidades cada vez mayores para conseguir la intoxicación o el efecto deseado, efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad. En los trastornos por consumo de opiáceos y sedantes, hipnóticos y ansiolíticos no se considera que cumple este criterio en aquellos individuos que solo toman opiáceos / sedantes bajo supervisión medica adecuada. • Abstinencia: aparición de síntomas de abstinencia o consumo para evitar tales síntomas. En los trastornos por consumo de opiáceos y sedantes, hipnóticos y ansiolíticos no se considera que se cumple este criterio en aquellos individuos que solo toman opiáceos /sedantes bajo supervisión medica adecuada. Una vez diagnosticado, cumplido el criterio A, se deben especificar varios aspectos: – En remisión inicial o continuada: Si después de haberse cumplido previamente todos los criterios de un trastorno por consumo, no se ha cumplido ninguno de ellos durante un mínimo de 3 meses pero sin llegar a 12 (excepto el Criterio A4 “Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir”, que puede haberse cumplido), la remisión será inicial. Si se da lo mismo durante 12 meses o más, la remisión se considerará continuada. – Gravedad actual: leve si se cumplen 2-3 ítems del criterio A, moderado si se cumplen 4-5 o grave si son 6 o más los que se observan. La excepción en este punto es la cafeína, cuya clasificación no contempla gravedad del trastorno. – En un entorno controlado: si se encuentra en un entorno sin acceso al tóxico. – En terapia de mantenimiento en el caso de opiáceos y tabaco. B. Trastornos inducidos por sustancias 1. Intoxicación: aparición de síntomas característicos de cada sustancia tras su consumo. 2. Abstinencia: cuadro clínico característico al abandonar el cese del consumo. La codificación DSM 5 para la abstinencia, indica automáticamente la presencia concomitante de un trastorno moderado o grave por consumo, lo que refleja el hecho de que la abstinencia solamente aparece en presencia de un trastorno moderado o grave por consumo del tóxico. Así, no es admisible codificar un trastorno concomitante leve por consumo con una abstinencia de este. 3. O otros trastornos mentales inducidos. Así como en anteriores clasificaciones, como en el caso del CIE-9-MC, si un trastorno mental está inducido por un trastorno por consumo de una sustancia, se daba un código para el trastorno por consumo de la sustancia en concreto y otro para el trastorno mental inducido por la sustancia/ medicamento, en el caso del DSM 5 un único código combina el trastorno mental inducido por la sustancia con el trastorno por consumo de la misma. No se indica un diagnóstico separado del trastorno concomitante por consumo de la sustancia, aunque se utilizan el nombre y la gravedad del trastorno por consumo de la sustancia específica (si existe) cuando se registra el trastorno mental inducido por esa sustancia/medicamento.
--

Los cambios esenciales que ha generado el DSM-5 con respecto a la adicción han abierto una nueva forma de clasificar los trastornos por consumo de sustancias. Las principales diferencias respecto a la anterior clasificación serían:

- En el DSM-5 desaparecen los términos “abuso” y “dependencia”, uniendo los dos en el concepto de “trastorno por uso de sustancias”, agregando especificaciones que concreten el cuadro (gravedad, estado actual...).
- Se reconoce como criterio diagnóstico el deseo intenso o la urgencia de consumo de una sustancia, *craving*, y se subraya su duración en el tiempo al hacerlo el único síntoma compatible con la remisión, tanto inicial como continuada.
- Se reconocen los cuadros de abstinencia a cannabis y a cafeína.
- La gravedad se define por el número de ítems del criterio A que cumple el trastorno.
- Desaparece el concepto de politoxicomanía por “Adicción a múltiples sustancias”.
- Se describen especificadores: “en entorno controlado” y “en terapia de mantenimiento”.
- Se incluye el diagnóstico de juego patológico, aunque no se considere trastorno relacionado con sustancias, sino trastorno adictivo.
- El trastorno de juego por internet se encuentra entre las patologías que necesitan más estudio.

Aún cuando las drogas de consumo son varias, para responder al objetivo de esta tesis doctoral, orientada a la descripción de pacientes con diagnóstico comórbido de TUS y TDAH, se hace una descripción detallada del Trastorno por Consumo de Cannabis y el Trastorno por Consumo de Cocaína, siendo estas las drogas ilegales con más prevalencia de uso por los pacientes diagnosticados de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en nuestro estudio.

2.1.1.1 Trastorno por consumo de cannabis

A nivel mundial se estima un uso problemático del cannabis en alrededor de unos 13,1 millones de habitantes (Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito, 2018), a nivel europeo en el grupo de 15-64 años unos 24,7 millones (7,4%) de personas habían consumido cannabis en el último mes (EMCDDA, 2017). En España el cannabis es la sustancia ilegal con más consumo; se ha registrado una prevalencia de 14,5% para el consumo de cannabis alguna vez en la vida, con una tendencia ascendente hasta alcanzar el 32,1% en 2009 (Sánchez-Niubò et al., 2018).

El cannabis se presenta para su consumo en forma de hachís, que es un exudado resinoso de la planta; como un triturado seco de flores, hojas y pequeños tallos de la propia planta triturada (marihuana, maría) y como aceite. Se consume habitualmente fumada, mezclada con tabaco o directamente mediante vaporizadores. También puede utilizarse el aceite por vía oral.

La Cannabis sativa es una planta que contiene más de 400 componentes químicos, al menos 60 son cannabinoides. Los tres cannabinoides más importantes, por sus efectos psicoactivos, son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol y el cannabinal (Arias et al., 2013).

Tras la inhalación del humo de un cigarrillo de hachís o marihuana, los niveles plasmáticos de THC llegan al máximo (100mg/dl) en pocos minutos, pero desaparecen rápidamente, lo que pone de manifiesto su importante redistribución debida a su gran liposolubilidad. Esto hace que aumente el periodo de eliminación por orina y heces. La fijación del THC a los tejidos grasos explica el fenómeno de tolerancia inversa que se asocia al consumo crónico. Se trata de intoxicaciones agudas por THC en sujetos consumidores en situaciones como periodos de abstinencia, tras dosis mínimas de THC, o tras periodos de escasa ingestión de comida, debido a la liberación de sustancias activas a la sangre desde reservorios grasos.

Las vías de actuación de los cannabinoides son mediadas por dos tipos de receptores, CB1 localizado en el SNC y testículos y CB2 en el sistema inmune y acoplados a proteínas Gi. Los CB1 se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC en regiones que participan en la coordinación motora, la memoria, el control del dolor, sistemas de recompensa, etc. (NIDA, 2017; Volkow et al., 2012).

Los efectos agudos del cannabis varían entre personas y dependen de la dosis, del contenido de THC, de la proporción THC/CBD, de la forma de administración y otras características personales y ambientales. Inicialmente se puede experimentar euforia, bienestar, aumento

de la percepción, ansiedad, seguidamente predomina la sedación, relajación, somnolencia, y pueden presentarse una agudización de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como también una leve distorsión del espacio y tiempo. Otros síntomas reportados son risa fácil, aumento del apetito y sensación de locuacidad. Existe alteración de la memoria reciente, dificultad en la concentración, disminución de la atención y problemas de coordinación motora (Fergusson & Boden, 2008; Hanna et al., 2017; NIDA, 2017).

2.1.1.2 Trastorno por consumo de cocaína

Se estima que alrededor de 18,2 millones de personas en el mundo consumen cocaína, un 0,4% del total de la población entre 15 y 64 años. En Europa, alrededor de 2,2 millones de adultos jóvenes (de entre 15 y 34 años) consumieron cocaína en el último año. En España, se estima que el 10% de la población de 15 a 64 años ha consumido cocaína en alguna ocasión, 2% en el último año y 1% en el último mes (Daigre et al., 2013; EMCDDA, 2017; Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito, 2018).

La cocaína o benzoilmetilecgonina es el principal alcaloide obtenido de las hojas del arbusto *Erithroxylon*. Se presenta en forma de clorhidrato de cocaína, también conocido como “coca”, “nieve”, “farlopa”, que es un polvo blanco, cristalino, de sabor amargo). Se administra por vía nasal, esnifada, o por vía intravenosa, no pudiéndose administrar por vía respiratoria pues se destruye por el calor. El sulfato de cocaína o pasta base, también conocido como “suko”, “basuko” “baserolo” o “suzuki”, es una pasta de color pardo-negro, fumable. Las vías nasal, tópica y oral presentan una velocidad de absorción más lenta en comparación con las vías respiratoria e intravenosa (Casas et al., 2000; NIDA, 2014; Roncero y Casas, 2016).

La cocaína actúa en el circuito mesocorticolímbico dopaminérgico, produciendo un incremento de dopamina en las sinapsis del núcleo accumbens, así como de un descenso global del metabolismo cerebral de la glucosa, probablemente relacionado con la activación del sistema dopaminérgico mesotelencefálico (Volkow et al., 2012). Tiene afinidad por sitios de unión de receptores: serotoninérgicos, muscarínicos M1 y M2 y receptores sigma. También interacciona con otros sistemas de neurotransmisión: opioide endógeno, gabaérgico, glutamatérgico, CRF (Corticotropin Releasing Factor) y endocannabinoides; se suma sus propiedades simpaticomiméticas por su acción sobre los terminales

postganglionares del sistema nervioso autónomo simpático, provocando un incremento de la noradrenalina en el espacio extracelular.

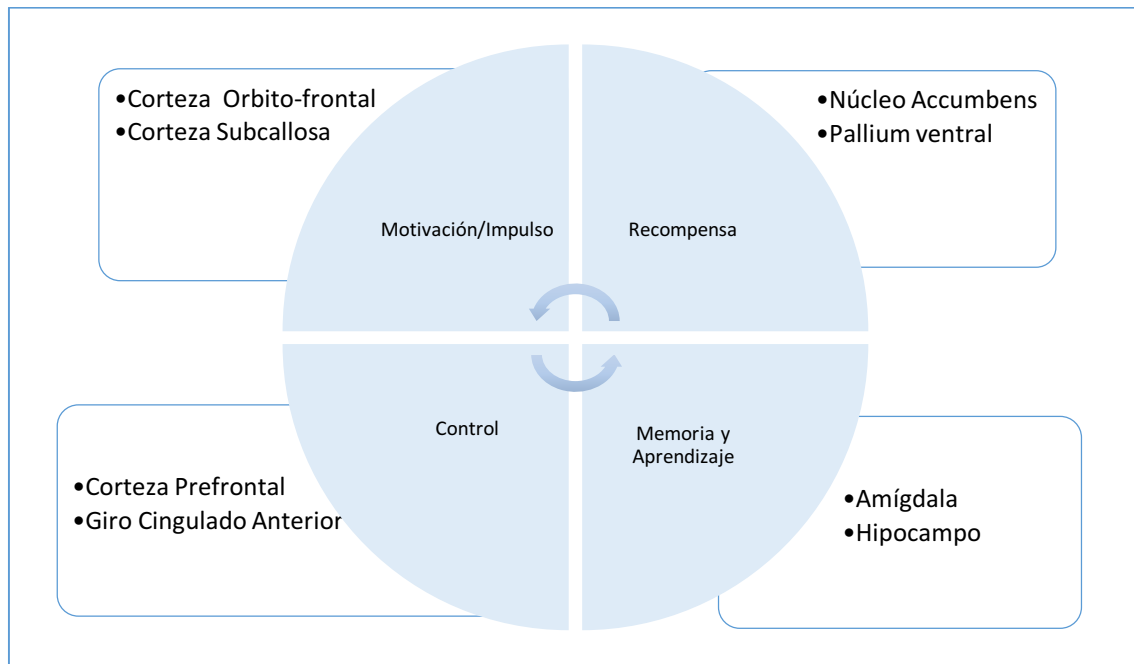
Los efectos a nivel clínico son: taquicardia, vasoconstricción, aumento de la presión arterial, midriasis, sudoración, temblor, estado de ánimo eufórico o disfórico, aumento de energía, anorexia, insomnio, aumento del rendimiento y disminución de la sensación de fatiga, hiperactividad motora, aumento de la fluidez verbal, ansiedad e irritabilidad, alteraciones en la percepción, confusión, alteraciones en capacidad crítica y discriminativa, reacciones paranoides, conducta esterotipada, anhedonia y disforia tras el cese de consumo(Casas, Roncero y Rubio, 2002; NIDA, 2014; Roncero et al., 2017).

2.1.2 Neurobiología de la Adicción

Son varias las acciones biológicas relacionadas con el proceso de la adicción, así como varias las estructuras y moléculas involucradas. En 1954, James Olds y Peter Milner describen el sistema de motivación y recompensa, que está anatómicamente constituido por neuronas dopaminérgicas agrupadas en la llamada área tegmental ventral (ATV) (Olds & Milner, 1954) y que representa el eje neurobiológico principal que explica la adicción. Estas neuronas del ATV se proyectan al núcleo accumbens (NAcc) y a la amígdala (AMI), constituyendo la vía mesolímbica, y a la corteza prefrontal (CPF) constituyendo la vía mesocortical. La dopamina es uno de los principales neurotransmisores implicados en este proceso, ejerce su acción sobre los receptores dopaminérgicos D1 y D2 de las neuronas de este circuito (Koob & Volkow, 2016; Lammel et al., 2012).

El ATV se activa cuando realizamos una tarea gratificante, como comer, mantener relaciones sexuales y otras sensaciones placenteras vitales, con un sucesivo aumento de la liberación de dopamina en el NAcc y su activación; mientras que a la AMI, la inhibe (George & Koob, 2010; Nambu, 2004). Las drogas de abuso activan este sistema intensamente, promoviendo una mayor liberación de dopamina y facilitando una mayor sensación placentera (Adinoff, 2004; Koob & Volkow, 2016). La activación del sistema de motivación y recompensa por las drogas, generan una liberación masiva de dopamina. Al cesar el consumo, se produce una reducción en la liberación de dopamina, incluso por debajo de la liberación basal, generando así la abstinencia, Durante el período de abstinencia se produce el craving, lo que puede conllevar a un aumento en el riesgo de búsqueda y consumo de la sustancia de nuevo, para calmar el malestar producido por la ausencia de la droga (Adinoff, 2004).

Figura 1: Estructuras neuroanatómicas relacionadas en el proceso de la adicción



Nota: Adaptado de Koob & Volkow, 2016.

Otros muchos procesos metabólicos se producen secundarios a la activación previamente descrita. Estudios de imagen en humanos, han demostrado una disminución del metabolismo basal de la glucosa en la corteza orbitofrontal (zona de la corteza prefrontal -CPF- asociada a la jerarquización de los estímulos) y una disminución de la expresión de receptores D2 en el NAcc (Volkow et al., 2012).

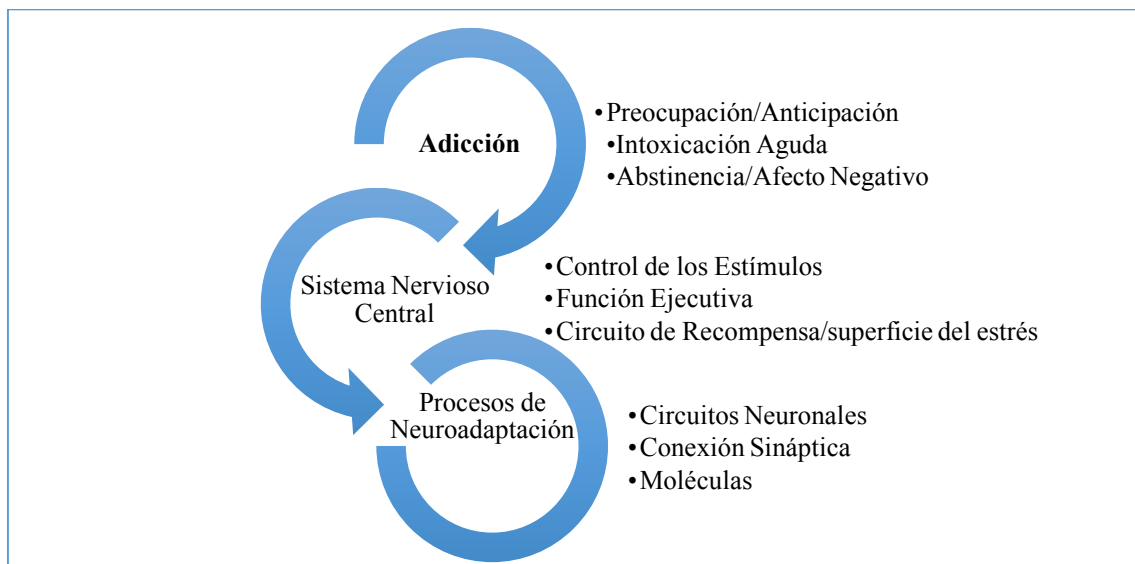
Estos sistemas subcorticales de motivación y recompensa están bajo la regulación cortical, particularmente de la CPF, por lo que la disfunción de este circuito puede ser la responsable de la expresión de conductas mal adaptativas que finalmente producen el complejo constructo de la adicción. La disfuncionalidad del circuito CPF puede ser producto de una carga genética o de regulación e influencia epigenética anormal (Kosty et al., 2015; Nambu, 2004; Nambu, Tokuno & Takada, 2002).

Al relacionar el control de la expresión de la conducta, cuya función es inhibir impulsos y tendencias de respuesta, el sustrato neuroanatómico del control de la expresión de la conducta y su funcionamiento, se ha propuesto un modelo que relaciona el control de inhibición de la conducta a través de la comunicación corteza prefrontal-núcleos de la base-tálamo-corteza.

Se han descrito tres vías relacionadas con la producción de los estímulos conductuales:

1. La vía directa en la que la corteza frontal envía señales excitadoras (glutamato [GLU]) al núcleo estriado (STR); el STR inhibe (ácido gammaminobutírico [GABA]) al globo pálido interno (GPI) y a la sustancia negra pars reticulata (SNr), lo que provoca finalmente la respuesta.
2. La vía indirecta sale de la corteza frontal (GLU) y excita al STR. El STR inhibe (GABA) al globo pálido externo (GPE), el cual normalmente inhibe al EP. En esta condición ya no lo inhibe, por lo que el EP (GABA) se libera e inhibe al tálamo y provoca que finalmente la respuesta no se dé.
3. La vía hiperdirecta, muestra que la excitación proveniente de la circunvolución frontal inferior derecha (rIFC, GLU) excita al STR. Éste a su vez excita al EP y éste consecuentemente inhibe al tálamo y la respuesta finalmente no se da. Esta última vía, con menos sinapsis, es más rápida y resulta más eficiente para inhibir una conducta. Se ha demostrado que la disfunción de la rIFC se relaciona con trastornos en la inhibición de la conducta (Adinoff, 2004; Proulx, Hikosaka & Malinow, 2014; Tirapu et al., 2008).

Figura 2: Mecanismos y estructuras implicados en el proceso adictivo



Nota: Modificado de Koob & Volkow, 2016.

El EP que es preferentemente GABAérgico, también tiene neuronas GLU, las cuales se comunican con un núcleo del mesencéfalo llamado habénula lateral (HbL) activándola. La HbL es glutamatérgica y está comunicada con la región caudal del área tegmental ventral (tATV/RMTg, GABA), la cual proyecta a la región rostral del ATV y a interneuronas GABAérgicas dentro del mismo ATV. El circuito HbL-tATV se ha involucrado con el proceso de valorar el reforzador, por ejemplo, cuando el reforzador es desagradable, la HbL se activa y la conducta de búsqueda no se da. Si es placentero la HbL se inhibe y la conducta de búsqueda se da; ante la competencia de reforzadores, parece que la HbL inhibe la conducta de adquisición del reforzador menos apetecible para la obtención del estímulo al que se le asigna más valor (Adinoff, 2004; Lammel et al., 2012; NIDA, 2014; Tirapu et al., 2008).

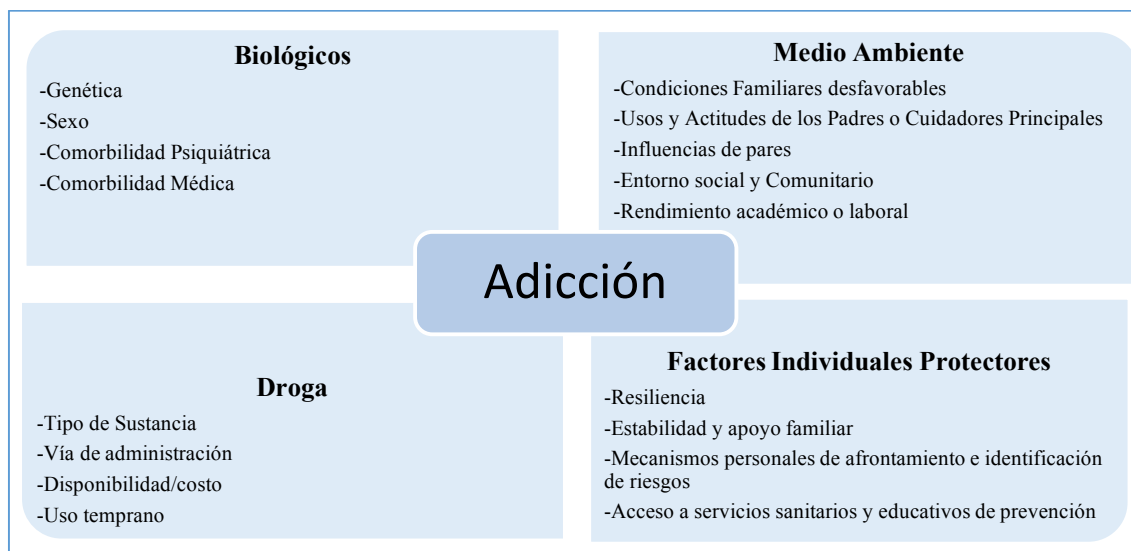
En este circuito neuronal participan diversos transmisores, GABA, GLU y dopamina (DA). Diversos estudios han demostrado una alta concentración del receptor de cannabinoides 1 (CB1) en estos núcleos, particularmente en el GPI. También se ha demostrado que existen receptores CB1 en las terminales de células GABAérgicas en el ATV provenientes de tATV y se sugiere la presencia de éstos, en las terminales glutamatérgicas de la HbL que proyectan a tATV y a las interneuronas del mismo ATV. La CPF es considerada la región cerebral de integración, gracias a la información que envía y recibe de prácticamente todos los sistemas sensoriales y motores, y por lo tanto se encarga de las funciones ejecutivas (Koob & Volkow, 2016; Moreira et al., 2015).

2.1.3 Proceso de la Adicción

El mecanismo por el cual una persona desarrolla un Trastorno por Uso de Sustancias es complejo y multifactorial, tanto por las variables implicadas como por los procesos a nivel temporal y neurobiológico implicados. Existen tanto factores de riesgo, así como factores protectores que estarán en constante pulso para el desarrollo o no de la adicción (Casas et al., 2000).

A forma de resumen se incluyen estos factores en la siguiente figura:

Figura 3: Factores implicados en el proceso de la adicción



La relación existente entre la frecuencia del consumo, el contexto y la exposición a la droga es importante. Aún cuando se conoce que son muchos los factores implicados en el proceso, es importante tener en cuenta la relación temporal gradual. La transición entre una etapa y otra variará según las características de cada individuo, existiendo la posibilidad de quedarse en una parte del proceso sin trascender a la otra, o la posibilidad de pasar en un período corto de tiempo del uso experimental a la fase de uso problemático según lo mostrado en la siguiente figura (NIDA, 2014; OEA (Organización de los Estados Americanos), 2005).

Se han descrito factores relacionados con el curso natural de las adicciones, tales como (Sarvet & Hasin, 2016):

La incidencia que es el inicio de la enfermedad en un individuo recién afectado. Es importante tener en cuenta que no todos los usuarios de sustancias desarrollan trastornos de uso, y ese riesgo es distinto para cada persona, pueden variar según la persona, según la droga de consumo o según las circunstancias del consumo. Los comportamientos de externalización y la comorbilidad se han propuesto como factores de riesgo para la incidencia de trastornos de sustancias.

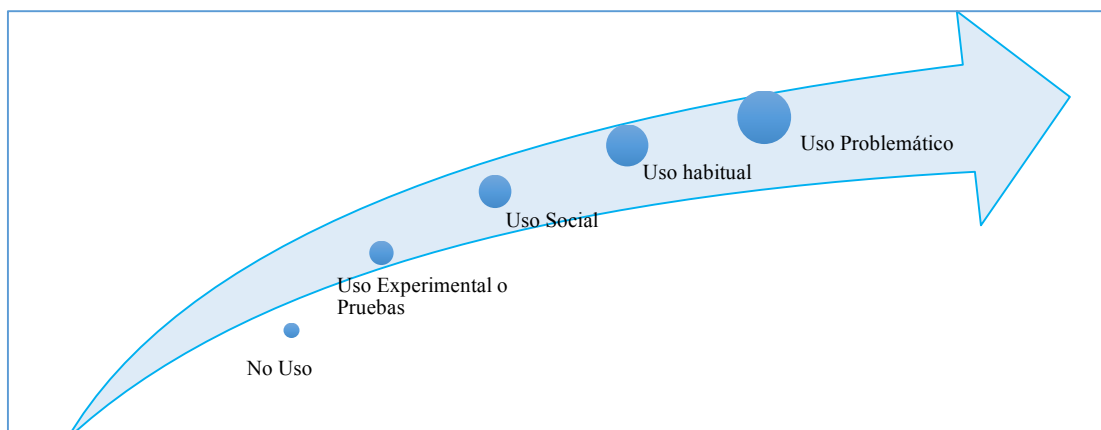
La remisión es un componente muy importante de la historia natural de los trastornos por uso de sustancias. En la remisión ya no se cumplen los criterios completos para un trastorno por uso de sustancias, ya no se experimenta ningún síntoma y tampoco se usa la sustancia

(abstinencia). Los predictores de remisión y abstinencia pueden variar, al igual que la incidencia.

La Persistencia: Los trastornos persistentes por el uso de sustancias tienen consecuencias sociales y de salud más graves relacionados con la cronificación del consumo. Comprender la naturaleza del curso persistente y los factores que subyacen para la cronificación es importante. Actualmente se trabaja en la identificación de una "responsabilidad común" para externalizar la psicopatología (factores genéticos o ambientales), que predispone a las personas a trastornos crónicos por el uso de sustancias. En el estudio de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre el Alcohol y Condiciones relacionadas de Estados Unidos (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions –NESARC-), se demostró que los trastornos de personalidad (particularmente el trastorno de personalidad antisocial, límite y esquizotípico) predijeron significativamente la persistencia del trastorno por uso de sustancias, incluso después de controlar las variables sociodemográficas y otras comorbilidades psiquiátricas. Este mismo estudio relaciona las exposiciones ambientales en la primera infancia, tales como maltrato infantil, especialmente el abuso sexual y el abandono emocional y físico, con el trastorno por consumo de sustancias (Hasin & Grant, 2015).

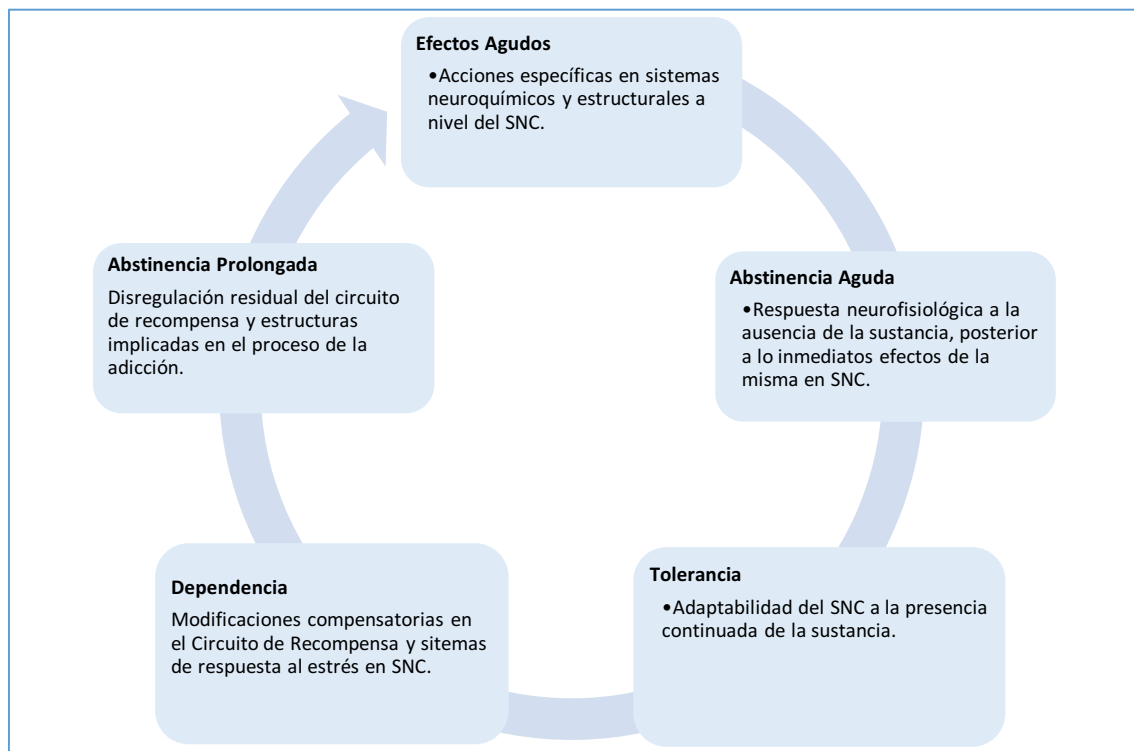
Recaída: Se entiende como recaída cuando se produce el reinicio del consumo de una sustancia tras un periodo más o menos prolongado de abstinencia de la misma. Las definiciones de recaída son variadas, comprenden desde un único consumo de una sustancia después de un período de abstinencia, hasta el retorno al patrón de consumo previo, con un reinicio de los procesos de tolerancia y abstinencia. Comprender los patrones y predictores de la recaída del trastorno por uso de sustancias es importante para prevenir dicha recaída.

Figura 4: Progresión del consumo problemático de sustancias



A nivel neurobiológico se produce también un proceso que se relaciona intrínsecamente con la manifestación de los síntomas y fases del proceso adictivo, que se repite con cada consumo y que a lo largo del tiempo produce modificaciones a nivel del funcionamiento del SNC y que se relacionan en este caso con la abstinencia prolongada (Koob & Volkow, 2016).

Figura 5: Etapas neurobiológicas y sus circuitos en el proceso de la adicción



Nota: Modificado de Neurocircuito de la Adicción de Koob & Volkow, 2016.

2.1.4 Epidemiología del TUS

Se calcula que unos 250 millones de personas, un 5% de la población adulta mundial, consumieron drogas, por lo menos una vez en 2018 de los cuales 29,5 millones, el 0,6%, padecen trastornos provocados por el uso de drogas (Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito, 2018).

En España, la prevalencia del consumo en población de 14 a 18 años demuestra un mayor consumo en hombres, principalmente las drogas ilegales, en tanto que en las mujeres es más alto el consumo de drogas legales. La edad media de inicio en el consumo se sitúa entre los 13 y los 16 años y se observa una tendencia estable en la evolución. En todas las sustancias, las prevalencias de consumo aumentan con la edad (ESTUDES, 2018).

Las drogas con mayor prevalencia de consumo, en la población de 15 a 64 años en 2018 en los últimos 12 meses, fueron alcohol (77,6%), tabaco (40,2%) y los hipnosedantes (12,0%), seguidos del cannabis (9,5%) y la cocaína (2,0%). La edad de inicio en el consumo se mantiene estable. Las sustancias que se empiezan a consumir a más temprana edad son tabaco y las bebidas alcohólicas (17 años), seguidas del cannabis (18 años), y a edades mayores los hipnosedantes (36 años). Las prevalencias de consumo son mayores en el grupo de 15 a 34 años, a excepción del caso de los hipnosedantes, cuyo uso se incrementa a partir de los 35 años.

Con respecto al sexo se confirman mayor consumo entre los hombres (excepto para los hipnosedantes). Diferencia que se acentúa con la cocaína, donde la proporción de hombres triplica a la de las mujeres, y en el del cannabis, con una diferencia de casi 8 puntos porcentuales (EDADES, 2018).

2.1.5 Diagnóstico del TUS:

Es importante al realizar el diagnóstico del trastorno por uso de sustancias, utilizar las estrategias y herramientas disponibles para poder ofrecer un abordaje integral consecuente con el diagnóstico realizado. Este proceso requiere una detallada historia clínica, en la que se incluya el comienzo del consumo de cada droga, el inicio del consumo regular, vía de administración, frecuencia de consumo, la aparición de características relevantes como son los fenómenos de tolerancia y abstinencia, número de recaídas, grado de impulsividad y una completa anamnesis para valorar las repercusiones clínicas del consumo continuado de sustancias (Casas et al., 2000; NIDA, 2018; Roncero y Casas, 2016).

2.1.6 Tratamiento del TUS:

Los trastornos por uso de sustancias son complejos y multifactoriales. Las personas que los sufren requieren atención adaptada a cada condición o trastorno, las necesidades de tratamiento pueden variar según los factores implicados; el tipo de sustancia y el patrón de consumo, las condiciones físicas, psicológicas y sociales, previas y asociadas con el consumo, la existencia de comorbilidad con otros trastornos mentales u otras condiciones crónicas que afecten la salud, son las que orientarán el proceso terapéutico a seguir en cada paciente (NIDA, 2018; OEA (Organización de los Estados Americanos), 2005).

El abordaje del TUS, y con el fin de que sea estable a lo largo del tiempo, comprende la intervención en varias fases: a corto, medio y largo plazo. A corto plazo se pueden mencionar los procesos que faciliten la desintoxicación y el manejo oportuno de los síndromes de abstinencia, con modalidades como el ingreso a programas de tratamiento y rehabilitación. El objetivo de la desintoxicación es el cesar el consumo de la sustancia problema y minimizar la aparición del síndrome de abstinencia. La desintoxicación puede realizarse tanto a nivel ambulatorio como a nivel hospitalario. La desintoxicación es principalmente farmacológica y existe evidencia científica de que hasta un 80% de los pacientes, que no reciben tratamiento farmacológico, recaen en los primeros meses cuando el TUS es grave (Herrero et al., 2008; NIDA, 2018; Simoneau et al., 2018). Para asegurar la abstinencia a largo plazo, evitando las recaídas en el consumo de la sustancia, se debe realizar el proceso de deshabituación, que es un proceso complejo, principalmente psicoterapéutico, por el que el paciente recupera y/o adquiere la capacidad de realizar actividades sin consumir drogas con el objetivo de la rehabilitación psicosocial del paciente.

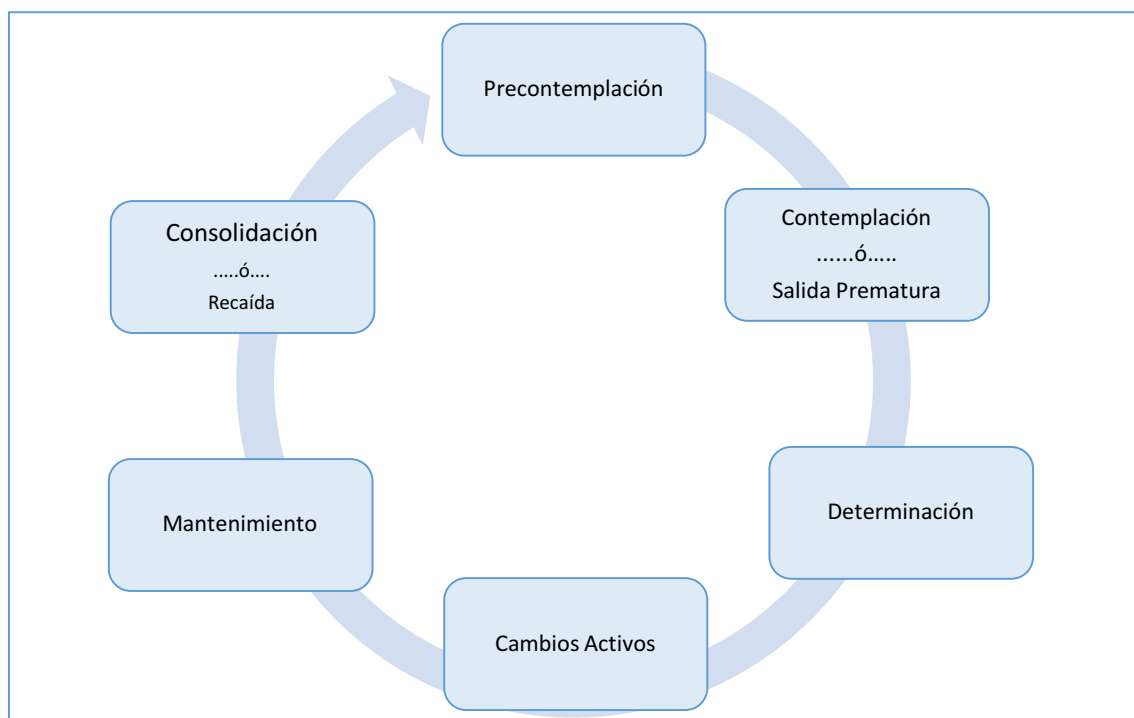
La desintoxicación y la deshabituación pueden realizarse a distintos niveles de intervención como seguimiento ambulatorio, comunidades terapéuticas, pisos protegidos, etc. Las modalidades de tratamiento de base comunitaria y programas de reintegración social tendrían como objetivo la recuperación, disminuyendo la estigmatización de usuarios y familiares. Se recomienda desarrollar programas dirigidos al tratamiento de poblaciones vulnerables, como los privados de libertad o las personas de la calle, entre otras, donde el impacto del consumo puede ser más grave (Martínez-Luna et al., 2018; OEA (Organización de los Estados Americanos), 2005).

El NIDA recomienda una concepción multidisciplinar en el abordaje de las adicciones, identificadas como una enfermedad compleja. Algunos autores describen que las dos formas principales de tratamiento para el abuso de sustancias son los tratamientos psicológicos y

farmacológicos, utilizados de forma combinada (NIDA, 2018; Carrol et al., 2004). Se pueden obtener mejores resultados si se realiza un tratamiento psicológico a lo largo de todo el proceso de tratamiento, así como el uso de fármacos, principalmente en los casos de patología dual, o comorbilidad con otro trastorno mental, donde se debe realizar tratamiento farmacológico para ambas patologías (Torrens et al., 2012).

Un factor importante a la hora de iniciar cualquier intervención es valorar la motivación del paciente para iniciar el proceso, la influencia de factores externos y/o todos los posibles recursos externos que pueden ser de ayuda. Prochaska y DiClemente han descrito una serie de fases o conductas relacionadas con estas distintas etapas de cada paciente y de cada proceso, y que es importante conocerlas de cara a las expectativas terapéuticas con cada paciente (Prochaska & DiClemente, 1983).

Figura 6: Etapas del cambio en la adicción (Modificado)



Nota: Modificado del esquema original y conceptos de Prochaska & DiClemente, 1983.

2.1.6.1 Tratamiento Farmacológico del TUS

En la actualidad son pocas las sustancias que cuentan con protocolos de tratamiento farmacológico establecidos. Estas sustancias son principalmente el alcohol, el tabaco y los opiáceos, para el resto de sustancias, aún cuando hay alguna evidencia, y se sugieren algunos fármacos tanto para el tratamiento de la intoxicación aguda, la abstinencia como para el mantenimiento, no existen aún protocolos validados a nivel internacional y aún falta investigación para validar los ya existentes. Los fármacos que actualmente se utilizan regularmente en el tratamiento de la adicción, son (Roncero y Casas, 2016):

1. Fármacos agonistas (metadona, buprenorfina, morfina, anfetaminas, benzodicepinas, vareniclina, nicotina)
2. Fármacos antagonistas (naltrexona, naloxona, nalmefeno)
3. Fármacos anticraving (naltrexona, acamprosato, nalmefeno, antiepilépticos –topiramato-oxcarbamacepina-)
4. Fármacos interdictores (disulfiram, cianamida)

El uso de psicofármacos fuera de indicación está relacionado con la aún poca evidencia existente de la efectividad de muchos otros fármacos utilizados como herramientas en el proceso de tratamiento. Generalmente los fármacos recomendados, suelen ser fármacos que se utilizan para otro tipo de patología mental como los antidepresivos, estabilizadores del ánimo o antiepilépticos, antipsicóticos y fármacos psicoestimulantes. Se utilizan para el manejo del craving o la impulsividad o para tratar los posibles trastornos psiquiátricos comórbidos a la adicción (Roncero y Casas, 2016; Kreek, LaForge & Butelman, 2002; Grau-López et al., 2012). El uso de psicofármacos utilizados en el tratamiento del TUS pueden presentar efectos secundarios y contraindicaciones, así como la probabilidad de un mal uso o abuso, como es el caso de las benzodicepinas, por lo que la indicación de los mismos debe de estar combinada con un seguimiento cercano y un proceso psicoeducativo en base a promover el uso responsable y una buena adherencia.

2.1.6.2 Tratamiento Psicoterapéutico y otros Abordajes Terapéuticos del TUS

El tratamiento psicoterapéutico es fundamental en el tratamiento de la adicción, aunque no todos los tratamientos han mostrado su eficacia. Está demostrado que el abordaje integral que incluye a los procesos psicoterapéuticos como parte del tratamiento presenta beneficios y resultados positivos a corto y a largo plazo.

Los objetivos esenciales a lograr en un proceso psicoterapéutico son promover la motivación para el cambio, trabajar la conciencia de enfermedad y manejo del deseo o craving, mejorar el manejo de la ansiedad e incertidumbre, identificación y resolución de situaciones de riesgo para el consumo, mejorar la adherencia al tratamiento y finalmente la rehabilitación personal, familiar y social del individuo (Carroll, 2004).

Los modelos terapéuticos más frecuentemente descritos en el tratamiento psicológico de las adicciones son (Carroll, Kosten & Rounsaville, 2004; NIDA, 2018; Roncero y Casas, 2016):

1. Terapia cognitivo-conductual
2. Terapia motivacional
3. Intervención de los doce pasos
4. Terapia de recuperación dual (DRT)
5. Modelo Transteórico del cambio
6. Manejo de Contingencias
7. Terapia de Grupo
8. Otro tipo de terapias adaptadas a drogas en específico o a poblaciones específicas

2.1.7 Evolución de los Pacientes con TUS

En el campo de las adicciones aún no existe consenso sobre un indicador práctico, psicológicamente sólido, clínicamente significativo y ampliamente aceptado con respecto al éxito o respuesta al tratamiento.

Metodos de medición de la evolución y efectividad del tratamiento en el TUS:

Se ha intentado identificar una serie de indicadores dicotómicos y continuos, que han sido utilizados como medidas de resultado primarias en ensayos clínicos de tratamientos para medir la evolución. Existen también las mediciones a nivel de efectividad en ansiedad, calidad de vida, que también se han revisado en otros estudios (Carroll et al., 2014; Wise, Cuffe & Fischer, 2001).

Indicadores continuos:

- (1) Días de retención o seguimiento en el protocolo de tratamiento.
- (2) Identificación de la sustancia en muestras de orina en cabello, uñas, piel o saliva; como método de identificación biológica.
- (3) Período más largo de abstinencia consecutiva durante el tratamiento.
- (4) Porcentaje de días de abstinencia según el autoinforme de los participantes (PDA).
- (5) Días máximos de abstinencia durante las últimas dos semanas de tratamiento.

Indicadores dicotómicos:

- (6) Abstinencia durante las últimas dos semanas de tratamiento.
- (7) Abstinencia durante 3 o más semanas.
- (8) y (9) Abstinencia de 1 o 2 semanas de duración.
- (10) Abstinencia completa.
- (11) Finalización del tratamiento con abstinencia al final del tratamiento.

Indicadores de reducción: se incluyeron indicadores de reducción continuos y categóricos, dado el reciente interés en este enfoque para evaluar medicamentos nuevos (Carroll et al., 2014; Kreek et al., 2002).

- (12) El porcentaje de reducción en la frecuencia del consumo de drogas.

(13) y (14) Existen varios indicadores dicotómicos que reducen la frecuencia de uso con aquellos centrados en la abstinencia. La variable de reducción del 50%, así como la variable de reducción del 75%.

(15) Medida de "buen funcionamiento" al final del tratamiento.

2.1.7.1 Abstinencia

La abstinencia es una medición de la respuesta al tratamiento, sin embargo una definición común de respuesta al tratamiento es compleja para las adicciones; relacionado con la dificultad de determinar qué constituye un cambio "clínicamente significativo". Aunque la abstinencia total es un resultado positivo, limitar el 'éxito' a la abstinencia total sería restrictivo, ya que el proceso de cambio es dinámico y, por lo tanto, la abstinencia completa puede no ser un indicador apropiado de un cambio significativo, asociado también a que las recaídas breves son comunes (Mojarrad et al., 2014; Sarvet & Hasin, 2016; Tamm et al., 2013).

El período de abstinencia se mide en relación también a la presencia de recaídas. En desintoxicaciones ambulatorias se ha descrito que el 50% de los pacientes dependientes de cocaína recaían a los 6 meses de seguimiento, así como cifras de hasta un 86% de recaída a los 3 meses de seguimiento. Tras la desintoxicación hospitalaria se ha descrito hasta un 60% de recaída a los 3 meses de seguimiento ambulatorio y más del 70% a los 6 meses (Grau-López et al., 2012).

Existen múltiples variables relacionadas con las recaídas, tanto individuales como sociodemográficas, antecedentes personales, gravedad de la adicción, motivación hacia el cambio y la actitud general ante el tratamiento. La comorbilidad psicopatológica y médica, ser policonsumidor, mayor duración del consumo, uso de vía endovenosa, existencia de recaídas anteriores y antecedentes criminales se relacionan con un aumento en la probabilidad de recaída. Otras variables como pobre motivación hacia el tratamiento y una escasa implicación familiar pueden influir en un mayor riesgo de recaída (Grau-López et al., 2012; NIDA, 2018; Prochaska & DiClemente, 1983; Tamm et al., 2013).

Parámetros como el tipo de tratamiento utilizado (farmacológico, psicoterapéutico o combinado), el ámbito donde se realiza dicho tratamiento y la relación de los pacientes con los terapeutas también pueden ser importantes. Aún no está claro qué tipo de sustancia, legal o ilegal, se asocia a mayor probabilidad de recaída, aunque el consumo de alcohol se

relaciona en algunos estudios con mayor probabilidad de recaída al ser una droga legal (Jalali et al., 2019).

2.1.7.2 Adherencia

La adherencia se define por el grado en que los comportamientos de un paciente corresponden a las recomendaciones de los proveedores de atención médica (WHO, 2015). El tratamiento y seguimiento para los TUS puede incluir desde una perspectiva puramente médica a una psicosocial, flexible a estructurada, así como opciones ambulatorias a programas de ingreso hospitalario. Diversos estudios han relacionado de forma positiva el tiempo de tratamiento y los buenos resultados, incluyendo diversas modalidades de tratamiento, programas y modelos de tratamiento. El abandono temprano del tratamiento interfiere en la obtención de sus beneficios. Las estimaciones de tasas de abandono de los programas de tratamiento van desde un 20% hasta un 70%, comparativamente con centros de salud mental en donde las tasas de abandono varían entre el 35 y el 55%. Programas para promover la adherencia como grupos de autoayuda como los 12-pasos de Narcóticos Anónimos (NA), no han podido asegurar la retención del tratamiento adecuadamente (Cramer & Rosenheck, 1998; Jalali et al., 2019).

Se utiliza frecuentemente el tiempo de seguimiento en el tratamiento ofrecido hasta el abandono del mismo, sería entonces la retención en tratamiento y se ha convertido en una medida de resultado intermedia para el estudio del tratamiento del TUS.

En el momento actual no se ha detectado un perfil consistente de "abandono del tratamiento", desde una perspectiva clínica. La identificación de variables que se relacionan positiva y negativamente con la retención en el tratamiento ayudará a detectar de manera rápida y eficiente a los pacientes que pueden estar en riesgo de abandono. Es importante saber cómo los usuarios de sustancias perciben la recuperación y qué factores pueden afectar la retención del tratamiento (Daigre et al., 2019; Jalali et al., 2019).

Aún con los avances prometedores en los tratamientos biopsicosociales, los trastornos por uso de sustancias continúan afectando significativamente la salud de las personas, probablemente por la brecha de tratamiento entre la atención óptima y los servicios disponibles actualmente (Clark et al., 2006; WHO-Global Burden of Disease-, 2013).

2.1.8 Prevención

Dentro del marco del abordaje de las patologías en general, es importante tener en cuenta que es igual de esencial el abordaje y tratamiento de las mismas, como la prevención. Las estrategias de prevención en salud efectivas, proveen a niños, adolescentes y adultos las herramientas que necesitan para llevar una vida sana y productiva. En materia de salud pública, y relacionados con el TUS, los enfoques de prevención se suelen dividir en tres categorías (NIDA, 2014, 2018; OEA (Organización de los Estados Americanos), 2005; Simoneau et al., 2018):

Primaria: se enfocan en reducir el número de personas que utilizan sustancias por primera vez, o bien retrasar la edad en la que se comienza el uso de las mismas y si éste ya ha comenzado, evitar la progresión del uso hacia trastornos por abuso o dependencia.

Secundaria: proponen identificar a las personas que ya muestran signos de trastorno por consumo de sustancias o caen en la categoría de consumo, para intervenir tan pronto como sea posible a fin de evitar la progresión.

Terciaria: se refieren a las estrategias destinadas a limitar los efectos adversos emocionales, de salud y sociales, así como las consecuencias económicas del consumo de sustancias psicoactivas. El enfoque actual dentro del tratamiento de TUS adaptado a este nivel de prevención es el denominado “Reducción de Daños” (Martínez-Luna et al., 2018).

2.2 Patología Dual

El concepto de diagnóstico dual se describió formalmente en 1994. La Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) introdujo un nuevo título de término médico (MeSH) como "Diagnóstico dual (psiquiatría)" definido como "La coexistencia de un trastorno por uso de sustancias con otro trastorno mental" ("MeSH Browser," n.d.). Por lo tanto se reconoce como patología dual la concurrencia en un mismo individuo de, por lo menos, un trastorno por consumo de sustancias y otro trastorno psiquiátrico (Subodh, Sharma & Shah, 2018; Torrens, Gilchrist & Domingo-Salvany, 2011; Torrens, Martin-Santos & Samet, 2006). Esta coexistencia se puede dar de forma simultánea o a lo largo del ciclo vital de un individuo.

Varias hipótesis buscan explicar la comorbilidad: 1) la adicción y los otros trastornos psiquiátricos son expresiones sintomáticas distintas de anomalías neurobiológicas preexistentes similares y 2) la administración repetida de drogas, a través de mecanismos de neuroadaptación, origina cambios neurobiológicos que tienen elementos comunes con las anomalías que median ciertos trastornos psiquiátricos (Torrens, 2008). En los últimos años, se han postulado los efectos neurobiológicos del estrés crónico como el puente de unión entre los TUS y las otras enfermedades mentales (Balhara, Kuppili & Gupta, 2017). Otras teorías describen el consumo como una automedicación, en la que se busca una manera de aliviar la sintomatología psiquiátrica de un trastorno que no es diagnosticado o tratado convenientemente. Se describen también cuadros psiquiátricos temporales, producto del estado de intoxicación por el consumo de ciertas sustancias (un ejemplo son las psicosis inducidas por estimulantes) o los producidos en el estado de abstinencia (un ejemplo sería la depresión post consumo de estimulantes) (Hall & Queener, 2007; Khantzian, 1985; McKernan et al., 2015).

El desarrollo de patología dual (trastorno mental y trastorno adictivo) puede generarse desde la "casualidad" o por el hecho de presentar factores compartidos que les predisponen (condiciones personales de personalidad, eventos estresantes de la infancia, alteraciones neurobiológicas y/o genéticas, factores ambientales, etc). La patología dual puede presentarse como una continuidad del trastorno adictivo y su influencia en la incidencia de otro trastorno mental (un ejemplo son los trastornos inducidos por el consumo de cannabis y su relación con la esquizofrenia) o como secundarios a provocar cambios fisiológicos por la exposición a la sustancia. Asimismo, de manera inversa, por una patología mental, se pueden desencadenar conductas de consumo que conlleven al desarrollo de un trastorno

adictivo y que este evolucione de forma independiente (un ejemplo es el consumo de alcohol en episodios maníacos, que puede derivar en un alcoholismo independiente) (Torrens, 2008). Los TUS son altamente comórbidos con los trastornos límite y antisociales de la personalidad, trastornos bipolares, psicóticos, depresión y ansiedad. Se han descrito prevalencias de alrededor del 50% de personas que buscan tratamiento para SUD con diagnóstico de un trastorno de salud mental concurrente (Hasin & Grant, 2015; Torrens et al., 2006; Torrens et al., 2004). Los pacientes con diagnóstico de patología dual tienen altas tasas de mortalidad y morbilidad (NIDA, 2014; WHO -Global Burden of Disease-, 2013). En comparación con los trastornos individuales, la patología dual conlleva mayores dificultades en su detección y diagnóstico, por lo que se han desarrollado diversos instrumentos estructurados y semi-estructurados como la Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM) (Torrens et al., 2004), que permite distinguir los trastornos mentales primarios de los inducidos en pacientes con TUS. Las recomendaciones suelen ser multimodales y dirigidas a proporcionar un abordaje integral (Arias et al., 2013; Barral et al., 2017; Daigre et al., 2017; Grau-López et al., 2016; NIDA, 2018; Roncero et al., 2017; Subodh et al., 2018).

2.3 TDAH en Adultos

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno neuropsiquiátrico que se caracteriza por la presencia de un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad e impulsividad. Se considera un trastorno crónico, que se inicia en la infancia y persiste en la edad adulta en aproximadamente 2/3 de los casos. Se puede clasificar según la predominancia de síntomas de inatención, de hiperactividad/impulsividad o de ambos; así mismo en la transición a la vida adulta la presentación de unos u otros síntomas puede cambiar o incluso desaparecer (Ramos-Quiroga, Vidal, & Casas, 2013; Faraone et al., 2015). Es un trastorno crónico, que persiste como el trastorno completo o en 'remisión parcial' con la persistencia de algunos síntomas y deficiencias psicosociales secundarias (Kaye et al., 2016; Kooij et al., 2019; Weissenberger et al., 2017).

2.3.1 Epidemiología del TDAH

En la infancia, el TDAH se encuentra entre los trastornos psiquiátricos más comunes con una tasa de prevalencia en torno al 5% y en adultos 2.8%, con un rango entre 1.4 - 3.6%. En mayores de 60 años se han descrito prevalencias entre 2.8 a 4.2% dependiendo del punto de corte (6 o 4 síntomas actuales respectivamente) (Faraone et al., 2015; Kooij et al., 2019).

2.3.2 Neurobiología del TDAH

El TDAH está asociado con disfunciones, o activación deficiente, en varias redes neuronales frontoestriatales y frontocerebelosas específicas. Estos factores se traducen en afectación de funciones cognitivas de nivel superior estando implicado directamente el sistema dopaminérgico. También existe evidencia de áreas atípicas de materia gris y blanca, incluidas las áreas frontal y prefrontal derecha, el cíngulo anterior, los ganglios basales y el cerebelo, así como también anomalías de la corteza visual. Algunos estudios sugieren que las anomalías de la materia gris, en algunas regiones subcorticales, son más pronunciadas en niños que en adultos, lo que podría reflejar los efectos de la edad, la medicación, la heterogeneidad intrínseca del síndrome de TDAH, o una combinación de estos. Se han descrito diferencias pequeñas, pero significativas en el volumen intracraneal en niños así como para regiones subcorticales, incluyendo accumbens, amígdala, caudado, hipocampo, y putamen. En estudios de neuroimagen por tensor de difusión (DTI), se han descrito que los tractos de la sustancia blanca en los fascículos fronto-occipital, fronto-estriatal, temporal y temporo-occipital y parte del cuerpo calloso, tienen anomalías

microestructurales. Estos resultados indican que los déficits estructurales en el TDAH no solo se limitan a regiones específicas, sino que implican interconexiones entre redes cerebrales a gran escala (Cortese et al., 2012; Silva et al., 2014a; Volkow et al., 2009; Ramos-Quiroga et al., 2013).

2.3.3 Características Clínicas del TDAH

La característica principal del TDAH es un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo.

El TDAH empieza en la infancia. El requisito de que varios síntomas estén presentes antes de los 12 años de edad transmite la importancia de una presentación clínica sustancial durante la infancia. La memoria de los síntomas infantiles en los adultos tiende a ser poco fiable, por lo que muchas veces es necesario el reporte de los mismos por parte de los padres o cuidadores, o por informes escolares o médicos previos.

Las manifestaciones del trastorno deben estar presentes en más de un entorno (p. ej la casa, la escuela, el trabajo), y asimismo los síntomas varían dependiendo del contexto dentro de cada entorno (Faraone et al., 2015).

En las actuales clasificaciones, CIE y DSM-5, se han producido los siguientes cambios, respecto a clasificaciones previas:

- 1) El TDAH se encuentra en el capítulo trastornos del neurodesarrollo.
- 2) Los criterios de diagnóstico se han adaptado a la expresión de los síntomas del TDAH a lo largo de la vida.
- 3) La edad de los criterios de inicio es antes de los 12 años, en lugar de los 7 años.
- 4) El término "subtipo" ha sido reemplazado por "presentación", término que se adapta a la variación de los síntomas de TDAH dentro del mismo individuo a lo largo de la vida.
- 5) El umbral de síntomas es 5 en lugar de 6 para adolescentes mayores y adultos (> 17 años) en el dominio de la falta de atención o hiperactivo / impulsivo.
- 6) Se ha cambiado el criterio de presentar un deterioro significativo a presentar "evidencia clara de que los síntomas interfieren o reducen la calidad del funcionamiento social, académico y ocupacional", con especificadores con respecto al nivel de gravedad.
- 7) El tener alguna patología del espectro autista (TEA) ya no es un criterio de exclusión.
- 8) El TDAH no especificado (NOS) se ha cambiado a Otro TDAH especificado y TDAH no especificado (Crunelle et al., 2018).

La revisión de CIE-10 que actualmente es CIE-11 (junio, 2018), ahora se refiere al TDAH como trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en lugar de trastorno hiperactivo y utiliza criterios similares al DSM-5 con respecto a la edad de inicio, y características de presentación .

La entrevista clínica es esencial para diagnosticar el TDAH en adultos, valorando la presencia de síntomas de TDAH tanto en la infancia como en la edad adulta. Aún cuando el adulto es un buen informante, la presencia de un miembro de la familia (uno de los padres y/o la pareja) durante la evaluación puede proporcionar información adicional, principalmente cuando se valora la severidad y su impacto en actividades diarias. Los informes escolares o los informes de atención social pueden ser útiles también y complementar el proceso (Martinez-Raga et al., 2017; Piñeiro-Diequez et al., 2016).

Los criterios DSM5 para el diagnóstico del TDAH son los siguientes:
(American Psychiatric Association & DSM-5 Task Force., 2018)

Tabla 5: Criterios diagnósticos del DSM-5 para el TDAH

Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o desarrollo que se caracteriza por (1) y/o (2): <u>1. Inatención Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:</u> NOTA: Los síntomas no son sólo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso para comprender las tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores y adultos (a partir de 17 años de edad), se requiere un mínimo de 5 síntomas. a. Con frecuencia falla en prestar la debida atención a los detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (por ejemplo, se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión). b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (por ejemplo, tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o lectura prolongada). c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente (por ejemplo, parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente). d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (por ejemplo, inicia tareas pero se distrae rápidamente y se evade con facilidad). e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades (por ejemplo, dificultad para gestionar tareas secuenciales; dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden; descuido y desorganización en el trabajo; mala gestión del tiempo; no cumple los plazos). f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (por ejemplo tareas escolares o quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos). g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (por ejemplo, materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, billetero, llaves, papeles de trabajo, gafas, móvil). h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados). i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas (por ejemplo, hacer las tareas, hacer las diligencias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas). <u>2. Hiperactividad e Impulsividad Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:</u> a. Con frecuencia juguetea o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento. b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar). c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (Nota: En adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.). d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas. e. Con frecuencia está “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor” (por ejemplo, es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos). f. Con frecuencia habla excesivamente. g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (por ejemplo, termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación). h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno (por ejemplo, mientras espera una cola). i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (por ejemplo, se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen los otros). B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años. C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (por ejemplo, en casa, en el colegio o el trabajo; con los amigos o familiares; en otras actividades). D. Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos. E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias). En función de los resultados se podrán clasificar las siguientes presentaciones: • Presentación combinada: Si se cumplen el Criterio A1 (inatención) y el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses. • Presentación predominante con falta de atención: Si se cumple el Criterio A1 pero no se cumple el criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses. • Presentación predominante hiperactiva/impulsiva: Si se cumple el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) y no se cumple el Criterio A1 (inatención) durante los últimos 6 meses. En remisión parcial: no ha cumplido con los criterios en los últimos 6 meses pero los síntomas siguen deteriorando el funcionamiento social, académico y laboral.

El cuadro clínico del TDAH suele tener como puntos diana los siguientes comportamientos:

Inatención y/o hiperfocus: presentan a menudo dificultades y retrasos en el proceso de pensamiento y acción debido a las distracciones; pensamiento tangencial y superficial, perdiéndose en detalles irrelevantes y con dificultad para la toma de decisiones. Puede existir igualmente el hecho de concentrarse en exceso o "hiperfocus" que se manifiesta en situaciones tales como dedicar tiempo excesivo a actividades que el paciente encuentra muy interesantes y / o brindan gratificación inmediata.

Hiperactividad: manifestada en el adulto generalmente con sentimientos de inquietud, agitación interna, hablar demasiado, actividad mental constante, dificultad importante para relajarse o necesidad del consumo de alcohol o drogas para relajarse y / o dormir. Movimiento constante de piernas o manos. La hiperactividad y / o inquietud pueden aliviarse temporalmente cuando el paciente realiza actividades deportivas excesivas.

Impulsividad: es evidente un comportamiento impulsivo y la presencia de conflictos interpersonales. Los comportamientos compulsivos como por ejemplo atracones, pueden aparecer con el objetivo de disminuir la inquietud o como gratificación inmediata. Dentro de estos síntomas puede mencionarse la "búsqueda de sensaciones" que implica conductas de riesgo como conducir imprudentemente, riesgos sexuales y conductas provocativas que pueden provocar peleas.

Desregulación emocional: un rasgo característico del TDAH, se manifiesta como autorregulación deficiente de los síntomas emocionales, irritabilidad, baja tolerancia a la frustración, ataques de mal genio o ira, la impulsividad emocional y la labilidad. Los síntomas emocionales tienden a reflejar cambios exagerados de corta duración, a menudo en respuesta a eventos diarios, con un rápido retorno al valor basal en poco tiempo.

Distraibilidad mental: mente errante, también conocida como inquietud mental que interfiere con el desempeño de tareas. Los pacientes refieren un estado mental distraíble con múltiples pensamientos no relacionados que están constantemente cambiantes y saltan de un tema a otro.

Dificultades en la autorregulación conductual (déficit de la función ejecutiva): dificultades en la realización de funciones ejecutivas, como la inhibición y la memoria de trabajo, planificación, organización y priorización o inicio e tareas (Kaye et al., 2016; Kooij et al., 2019; Ramos-Quiroga et al., 2019).

2.3.4 Influencia Genética y Factores Ambientales

El TDAH es un trastorno familiar con alta heredabilidad, estudios familiares indican un riesgo de 4 a 5 veces para los familiares de primer grado, con tasas de prevalencia de alrededor del 20% entre los familiares de primer grado. En niños y adolescentes encuentran tasas de heredabilidad de alrededor del 76%. Las variantes genéticas más estrechamente relacionadas son las relacionadas con los genes del receptor de dopamina D4 y D5, no obstante los genes del sistema neurotransmisor tradicional parecen explicar solo una pequeña cantidad de la variación genética del TDAH. Estudios de asociación amplia del genoma (GWAS) estiman un 30% de heredabilidad del TDAH explicada por una variación genética común. En total, doce loci alcanzaron significación de todo el genoma, incluyendo el FOXP2. También se sabe que las variantes de número de copias (CNV) que ocurren en menos del 1% de los cromosomas desempeñan un papel en un subconjunto de individuos con TDAH. Los genes específicos sugeridos como CNV vinculados al TDAH incluyen el gen del receptor alfa-7 nicotínico de acetilcolina, varios genes del receptor de glutamato y neuropéptido-Y (Kooij et al., 2019; Pineda-Cirera et al., 2018; Sánchez-Mora et al., 2013; Soler Artigas et al., 2019). Se han descrito factores medioambientales que pueden tener una influencia causal o parcial en el desarrollo del TDAH, dentro de estos factores se encuentran todos aquellos de riesgo prenatal tales como la exposición al alcohol y las drogas, el ácido valproico, la presión arterial alta, el estrés materno durante el embarazo, así como el parto prematuro y bajo peso al nacer. La privación temprana severa, patrones parentales y otros también se han propuesto; sin embargo falta aún consistencia en la determinación como factores causales, o como factores influenciados por la interacción gen-ambiente (Demontis et al., 2019; Faraone et al., 2015; Lehn et al., 2007).

2.3.5 Diagnóstico del TDAH

Varias herramientas de detección están disponibles para el diagnóstico del TDAH en adultos (Daigre et al., 2015; Kessler et al., 2005; Ramos-Quiroga et al., 2012a, 2019; Ramos Quiroga et al., 2009; Ward, Wender, & Reimherr, 1993). La herramienta validada reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y actualizada para los criterios DSM-5 es la Escala de autoinforme de TDAH en adultos (ASRS). La escala Wender Utah también se describe, evalúa además del TDAH un espectro más amplio de síntomas que a menudo acompañan al TDAH o son comórbidos. Para la evaluación diagnóstica, se recomienda el uso de una entrevista diagnóstica semiestructurada, como la Entrevista diagnóstica para el TDAH en

adultos, segunda edición (DIVA 2.0) y la entrevista de diagnóstico de TDAH para adultos de Conners para DSM-IV (CAADID). Actualmente se encuentran también variantes como la DIVA-5-ID, para personas con discapacidad intelectual (ID) y Young DIVA, para niños y adolescentes. Otro instrumento alternativo es el ACE + que es una entrevista de diagnóstico semiestructurada para evaluar el TDAH en adultos mayores de 16 años.

Es importante en el proceso diagnóstico la evaluación de los síntomas actuales y los de inicio en la infancia, como se ha mencionado anteriormente y la presencia de síntomas y discapacidad en al menos dos ambientes (escuela, trabajo, hogar, contactos interpersonales). La información de miembros de la familia y el cónyuge son útiles. Es importante completar un historial médico completo de otros trastornos psiquiátricos y físicos, así como un historial familiar psiquiátrico y neurológico.

La comorbilidad psiquiátrica es frecuente, y ha de ser tomada en cuenta durante el proceso diagnóstico, la presencia de trastornos del estado de ánimo (22%), cualquier trastorno de ansiedad (34%), trastornos por uso de sustancias (11%) y cualquier trastorno del comportamiento (15%) son comunes y pueden explicar la heterogeneidad del TDAH y la persistencia del mismo en la edad adulta. El TDAH en niños también se asocia con mayores tasas de trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista, la dislexia y la coordinación motora (Anker, Bendiksen & Heir, 2018; Murphy & Barkley, 1996; Sobanski, 2006).

Tabla 6: Frecuencia de comorbilidad psiquiátrica en adultos con TDAH

Comorbilidad Psiquiátrica en adultos con TDAH	
Trastornos por consumo de alcohol	32-53 %
Trastornos por otras drogodependencias	8- 32 %
Trastorno por ansiedad generalizada	24-43 %
Trastorno distímico	19-37 %
Trastorno depresivo mayor	16-31 %
Trastorno de la personalidad antisocial	7-18 %
Trastorno obsesivo compulsivo	2-14 %

Nota: Modificado de Barkley, 2002.

2.3.6 Tratamiento del TDAH del adulto

La mayoría de estudios recomiendan un abordaje o enfoque multimodal y multidisciplinario, este abordaje incluye tratamiento farmacológico, psicoeducación, la posibilidad de tratamiento psicoterapéutico como la terapia cognitiva conductual (TCC).

Se recomienda incluir a la pareja, la familia o las relaciones cercanas del adulto, siendo en algunos casos necesaria una terapia sistémica (familiar) cuando existe afectación grave en las relaciones y el funcionamiento de la familia (Bihlar et al., 2015; Gajria et al., 2014; Martinez-Raga et al., 2017).

Durante el inicio del tratamiento es importante tomar en cuenta todas las comorbilidades, con el objetivo de establecer prioridades terapéuticas, siendo recomendable el acordar con el paciente el proceso a seguir. Se ha de priorizar el trastorno más grave. Los trastornos más leves del estado de ánimo o ansiedad e inestabilidad emocional, pueden responder al tratamiento del TDAH y pueden tratarse en paralelo. El consumo de drogas y alcohol debe estabilizarse, no obstante ambas patologías se pueden tratar simultáneamente (Cunill et al., 2015; Perugi et al., 2019; Swanson et al., 2017; Torrens et al., 2012).

2.3.6.1 Tratamiento Farmacológico del TDAH

En el momento actual existen varias alternativas farmacológicas para el abordaje del TDAH, no obstante según el consenso europeo los psicoestimulantes (metilfenidato y dexamfetamina) se recomiendan como fármacos de primera línea, ya que ejercen efectos clínicos moderados a altos, con efectos promedio superiores a atomoxetina (ATX) y otros medicamentos no estimulantes (Alda et al., 2014; J. J.S. Kooij et al., 2019).

En general se recomienda el uso de dosis altas de psicoestimulantes en adultos; con respecto al **metilfenidato** por ejemplo una dosis media de 41,2-82 mg/día ejercieron efectos moderados sobre los síntomas del TDAH, en tanto que dosis > 77,4 mg/día demostraron mayor eficacia. El rango de dosis recomendado para la **lisdexamfetamina** es de 5 a 60 mg/día con un perfil de liberación lenta que le da al medicamento un perfil de abuso relativamente bajo (Zhou et al., 2018) .

Los principales efectos adversos de los estimulantes son el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, reducción del apetito y del sueño. Se han descrito en general muy baja incidencia de efectos cardiovasculares graves y la recomendación es precaución en pacientes con defectos cardíacos conocidos. Actualmente no hay evidencia de riesgos significativos

a largo plazo usando estimulantes (Alda et al., 2014; Kooij et al., 2019; Ramos-quirola et al., 2012; Tamm et al., 2013; Skoglund et al., 2016).

Con respecto a la **atomoxetina**, se ha descrito una eficacia moderada en la reducción de los síntomas de TDAH, el inicio de la acción es de 1 a 2 semanas, y los efectos completos pueden tardar hasta 6 meses en consolidarse. Por lo tanto si el inicio rápido del efecto no es esencial, la atomoxetina puede ser una buena opción para pacientes de alto riesgo que necesitan un control estable de los síntomas del TDAH. La atomoxetina puede ser una buena opción en pacientes con ansiedad comórbida en los que el uso de estimulantes o sus efectos secundarios pueden exacerbarse (Asherson, 2017; Biederman et al., 2012; Cunill et al., 2015; Joseph et al., 2016).

Otros fármacos que se han descrito, son la **guanfacina** y la clonidina. La guanfacina, un agonista adrenérgico alfa-2, en Europa está autorizado su uso para el tratamiento de niños y adolescentes con TDAH en los que los estimulantes no se toleran o no muestran eficacia. La **clonidina** de liberación prolongada (ER) está aprobada en los EE. UU para el tratamiento del TDAH en niños de 6 a 17 años como monoterapia o en conjunto con estimulantes, sin embargo faltan estudios y aprobación para el uso en adultos. El **bupropion** aunque tiene hallazgos contradictorios en cuanto a su eficacia, se ha reportado resultados positivos con dosis altas (400-450 mg por día) y se recomienda su uso sólo en los casos que no toleran otros medicamentos para el TDAH (Kooij et al., 2019).

Otros medicamentos como los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, como la reboxetina, pueden ser una alternativa. La alta tasa de comorbilidad psiquiátrica en adultos con TDAH a menudo requiere el uso de otros psicofármacos, por lo que se debe considerar el riesgo de posibles interacciones farmacológicas.

Consideraciones al tratar grupos especiales con farmacoterapia, como el trastorno bipolar comórbido es la recomendación de que el uso de estimulantes ha de ir acompañado de estabilizadores del estado de ánimo. Durante el embarazo y la lactancia se ha descrito que la exposición a metilfenidato o anfetaminas no está relacionada con tasas más altas de malformaciones congénitas, por lo que debe considerarse el uso de la medicación y sus posibles efectos en el feto, frente a los posibles efectos adversos de interrumpir el tratamiento abruptamente en mujeres con TDAH. Algunos autores no consideran la atomoxetina como tratamiento debido a la falta de datos de seguridad. Con respecto al metilfenidato las cantidades de medicación excretadas en la leche materna y consumidas por el lactante son

muy pequeñas (<1%) y no se han informado efectos secundarios relacionados con el fármaco. La atomoxetina, guanfacina y clonidina se desconocen datos sobre su uso en embarazo o lactancia, por lo que no se recomiendan (Kooij et al., 2019).

2.3.6.2 Tratamiento Psicoterapéutico y otros abordajes terapéuticos para el TDAH

La psicoeducación se recomienda como un primer abordaje para los pacientes y otras personas significativas demostrándose que mejora la calidad de sus relaciones y el bienestar psicológico (Estrada et al., 2013). La terapia cognitiva conductual (TCC) y entrenamiento para el TDAH también se describen como adyuvantes para la reducción de los síntomas centrales del TDAH, la inestabilidad emocional, la ansiedad y depresión.

La mayoría de los programas se enfocan en la adquisición de habilidades de organización y gestión del tiempo, regulación / control emocional, habilidades de resolución de problemas, competencia prosocial y estrategias para mejorar la atención y el manejo de la impulsividad. El coaching o mentoring es un derivado del paradigma cognitivo-conductual que también se ha descrito como alternativa. Así mismo se describen en la actualidad terapias de realidad virtual que podrían ser efectivas (Estrada et al., 2013; Faraone et al., 2015; Serra-Pla et al., 2017; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2019).

2.3.7 Evolución del TDAH

El TDAH está asociado con un impacto negativo a lo largo de la vida en el aprendizaje, deserción escolar, bajo rendimiento o cambios frecuentes de trabajo, fatiga crónica, dificultades en la gestión de la economía, mayor uso problemático de juegos de azar y de internet, así como aumento del riesgo de accidentes en el hogar y de tráfico, dificultades de relación y violencia de pareja, inicio temprano de la adicción, conductas de riesgo sexual que pueden provocar embarazos en adolescentes y enfermedades de transmisión sexual, un mayor número de intentos de suicidio y autolesiones en adolescentes, así como mayor criminalidad. Además, se recomienda abordar a lo largo de la vida de los pacientes con TDAH, el estigma, ya que éste es la causa de que los pacientes no soliciten ayuda, incrementando el sufrimiento y discapacidad (Biederman et al., 2012; Dalsgaard et al., 2015; Gajria et al., 2014; Mannuzza et al., 1993; Semerci et al., 2016; Sikirica et al., 2014).

2.4 Comorbilidad TUS-TDAH en adultos

Se han asociado como factores de riesgo en ambas patologías, la dificultad en la autorregulación, "búsqueda de novedades", inquietud e impulsividad, dificultades en el control de la conducta y "desinhibición". Los déficits neurocognitivos y disfunción ejecutiva, se relacionan con dificultades en la infancia para el desarrollo en los ámbitos académicos y sociales con un aumento del riesgo para presentar conductas desafiantes, incumplimiento de normas y comportamiento antisocial. Esto desencadena un mayor riesgo de aparición y mantenimiento de TUS, que a su vez empeora el funcionamiento en la adolescencia y en la edad adulta con aumento del riesgo para el desarrollo de comorbilidades psiquiátricas tales como la depresión u otro tipo de patologías, incluso se ha relacionado la mera presencia del TDAH con mayor mortalidad a largo plazo en comparación con población sin este diagnóstico (Biederman et al., 2006; Caye et al., 2016; De Alwis et al., 2014; Fredriksen et al., 2014; Haug et al., 2014; King & Chassin, 2004; Ostojic, Charach et al., 2014; Otten, Mun & Dishion, 2017; Wilens & Fusillo, 2007).

2.4.1 Epidemiología del TUS - TDAH

La prevalencia general de TDAH en pacientes con trastorno por uso de sustancias (TUS) tiene una alta variabilidad, entre 5,4 y 31,3%, con un promedio de 14%, dependiendo del país y los métodos utilizados. Las estimaciones con los criterios DSM-5 (9-33%) fueron ligeramente mayores que para la medición con los criterios DSM-IV (Crunelle et al., 2018; van de Glind, et al., 2014; Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014). Otros estudios describen un 23,1% (Daigre et al., 2015; Roncero et al., 2019; van de Glind, 2014; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012), con variaciones influenciadas por el instrumento de diagnóstico y la sustancia de consumo. Estas prevalencias pueden variar según el trastorno tratado, es decir pacientes en quienes se diagnostica el TUS estando en tratamiento para TDAH o pacientes en tratamiento para el TDAH en donde se diagnostica el TUS.

2.4.2 Neurobiología del TUS-TDAH

Se ha descrito que tanto el TDAH como el TUS se caracterizan por presentar disfuncionalidad en los circuitos neuronales relacionados con el circuito de recompensa y la acción de la dopamina. En estudios de neuroimagen se ha encontrado evidencia de un sistema estriatal con liberación alterada de dopamina, así como de la circuitería entre el cortex cingulado anterior y el estriado con el cortex prefrontal (Balhara et al., 2017; Crunelle et al., 2018; Volkow et al., 2012; Volkow et al., 2009). En ratones como en primates no humanos se ha demostrado también fallos en la respuesta inhibitoria que incluyen disfunción en los circuitos ventrolateral frontal, córtex cingulado, región de ganglios basales. La unión al receptor D2 /D3 en el cerebro medio, caudado e hipotálamo fue significativamente menor en pacientes con TDAH (Cortese et al., 2012; Volkow et al., 2009). Así mismo, también se ha observado déficits similares en la actividad de la dopamina en pacientes con TUS, incluida liberación de dopamina, en el núcleo estriado del sistema tegmental ventral, incrementada después de la administración de metilfenidato, así como que el uso de drogas aumentó la liberación de dopamina, y la abstinencia indujo una disminución en los receptores D2 y la liberación de dopamina (Cortese et al., 2012; Volkow et al., 2009). Las reducciones de receptores D2 se asociaron con una disminución de la actividad en la corteza cingulada y orbitofrontal anterior lo que puede explicar el mecanismo para la administración compulsiva de fármacos, aunque este efecto es variable, y algunas sustancias, como el cannabis y los opiáceos, no aumentan de manera importante los niveles de dopamina. La disfuncionalidad de la red de función ejecutiva frontoparietal, también se ha asociado con síntomas de TDAH en muestras demográficas y clínicamente distintas. Podría generalizarse entonces que hay un déficit en la transmisión de dopamina tanto en el TDAH como en el TUS. En los TUS el mecanismo a través del cual se produce este déficit, ya sea con disminuciones en los receptores DAT/Dopamina, o mediante una disminución en la unión y liberación de dopamina, parece complejo y heterogéneo (Crunelle et al., 2018; Volkow et al., 2009).

Dentro de los retos actuales en el estudio del TDAH-TUS, está el hecho de que hay personas que cumplen con todos los criterios del DSM-5 para el TDAH, excepto el inicio a los 12 años. Un 95% de estos individuos eran diagnosticados de novo, es decir que no habían cumplido con los criterios de la infancia (Castellanos, 2015; Moffitt et al., 2015).

Diferencias en este constructo diagnóstico según la edad han sido que los pacientes con TDAH de inicio en la infancia exhibieron síntomas neurocognitivos significativos, mientras

que los pacientes con TDAH de inicio en adultos no. Los pacientes con TDAH de inicio en adultos mostraron un grado comparable o superior de TUS y otras comorbilidades psiquiátricas. Una de las posibles explicaciones es que algunas personas, pueden experimentar síntomas de TDAH como resultado del uso crónico de sustancias, especialmente drogas que liberan dopamina, como la cocaína y la anfetamina. Estos resultados están apoyados por estudios de neuroimagen que han encontrado que las características estructurales de la materia gris de pacientes con TDAH de inicio en la vida adulta (previamente clasificados como TDAH no especificados de otra manera), eran más similares a los controles sanos, a diferencia de pacientes con TDAH de inicio en la infancia (Castellanos & Proal, 2012; Caye et al., 2016; Proal et al., 2011). Estos hallazgos pueden apoyar la hipótesis de que dentro de la cohorte comórbida TDAH-TUS, el inicio de la edad del TDAH es una variable importante a tener en cuenta para ofrecer intervenciones específicas con el objetivo de optimizar la mejora funcional.

2.4.3 Características Clínicas del TUS-TDAH

Un motivo de preocupación actual es el infra o sobrediagnóstico del TDAH en poblaciones adultas con TUS. Anteriormente la rigurosidad de los criterios diagnósticos del DSM IV-TR para el TDAH, asociado a que los adultos con TUS a menudo tienen más dificultades para recordar la historia temprana de los síntomas de TDAH, hacían complejo el proceso diagnóstico llevando a pasar por alto el diagnóstico TDAH en pacientes TUS, con el resultado de infradiagnóstico. Factores relacionados con este infradiagnóstico son: por la presencia de síntomas a lo largo de la vida, los pacientes TDAH han desarrollado estrategias de compensación que limitan el impacto y/o enmascaran los síntomas; la ausencia del diagnóstico de TDAH en la niñez hace menos probable que el comportamiento como adulto esté relacionado con el TDAH, relacionándose los síntomas con la intoxicación, la abstinencia o las consecuencias (interpersonales) del consumo de sustancias; muchas de las consecuencias del TDAH (pérdida de trabajo, bajo rendimiento escolar) también se observan en pacientes con TUS, y pueden atribuirse erróneamente al consumo de sustancias. El TDAH no suele ser la razón por la cual los pacientes con TUS buscan tratamiento, por lo que es tarea del médico abordar y reconocer el TDAH en estos pacientes (Crunelle et al., 2018; Kaye et al., 2016; Slobodin & Crunelle, 2019).

Dentro de esta comorbilidad, es igualmente importante el problema del diagnóstico excesivo de TDAH en pacientes con TUS, es decir, cuando los síntomas de TUS se atribuyen erróneamente al TDAH. Es importante que los síntomas del TDAH también ocurran en entornos, situaciones y etapas de la vida sin consumo de sustancias. El diagnóstico excesivo también puede ocurrir cuando se pasa por alto la continuidad de los síntomas desde la infancia hasta la edad adulta o cuando los síntomas inducidos por sustancias o los síntomas de abstinencia se perciben como síntomas de TDAH. Por lo tanto, se recomienda abordar la historia del desarrollo, la comorbilidad psiquiátrica y la historia familiar. Un factor importante a tener en cuenta es que algunos pacientes pueden exagerar los síntomas del TDAH para obtener medicación de tipo psicoestimulante. Por todas estas razones, se recomienda una evaluación y seguimiento de los síntomas del TDAH durante el tratamiento del TUS, para reducir el riesgo de diagnóstico erróneo y valorar la efectividad real de los tratamientos (Crunelle et al., 2018; Luo & Levin, 2017; Piñeiro-Díez et al., 2016).

El diagnóstico debe ser similar al proceso para el diagnóstico de TDAH en una población adulta sin TUS: un examen de los síntomas actuales de TDAH, síntomas de TDAH durante la infancia, antecedentes familiares, factores ambientales y psicosociales (escolarización,

familia, trabajo, etc.), comorbilidad médica y psiquiátrica. Para el diagnóstico del TDAH de acuerdo con el DSM-5, es necesario que algunos síntomas ocurran antes de los 12 años. Para su confirmación, se puede recurrir a historial médico o entrevista con familiares o cuidadores.

2.4.4 Diagnóstico del TDAH en pacientes con TUS

El proceso diagnóstico de TDAH en pacientes con TUS tiene algunas particularidades, de cara a evitar falsos positivos es necesario tener en cuenta que hay sintomatología común a ambas patologías, por lo que se recomienda que se tome en cuenta las siguientes indicaciones: evaluar cuando no hay síntomas graves de abstinencia y cuando no hay intoxicación grave. Los datos correspondientes a la historia clínica y la observación se pueden recabar antes. Es importante, en la medida de lo posible, poder valorar el funcionamiento del paciente durante períodos de abstinencia, teniendo en cuenta el entorno en el que se trata al paciente. El diagnóstico preliminar debe verificarse en el curso del tratamiento, ya que la presentación de los síntomas del TDAH pueden cambiar como resultado de un tratamiento exitoso para el TUS, el seguimiento cercano evita los falsos diagnósticos o los infradiagnósticos. Las entrevistas diagnósticas de TDAH en adultos Connors (CAADID) se usa a menudo como el estándar de oro para el diagnóstico de TDAH en pacientes con TUS (Ramos-Quiroga et al., 2015). Otra posibilidad para el diagnóstico de TDAH en adultos es la entrevista DIVA, administrada con pareja y/o familiares idealmente para recopilar simultáneamente información de antecedentes, sin embargo aún no está validada en adultos con TUS (Ramos-Quiroga et al., 2012, 2019).

Para la valoración de la comorbilidad psiquiátrica, la entrevista semiestructurada PRISM (Psychiatry Research Interview for Substance and Mental disorders) se centra en diagnósticos psiquiátricos comórbidos y se basa en los criterios DSM-IV para los trastornos del eje I y II, incluido el TDAH. Otros cuestionarios autoaplicados para el diagnóstico del TDAH, como la ASRS, la WURS (Wender Utah Rating Scale) han sido estudiadas en profundidad y han mostrado ser instrumentos útiles y válidos dentro del proceso diagnóstico por otros estudios (Daigre et al., 2015). Es necesario validar más instrumentos diagnósticos para detectar el TDAH en población TUS.

2.4.5 Comorbilidad Psiquiátrica en pacientes TUS con diagnóstico comórbido de TDAH

La concurrencia de otros trastornos psiquiátricos en pacientes con TDAH son frecuentes, trastornos de ansiedad (20–25%) y trastornos del estado de ánimo (15–20%) son comorbilidades comunes; sin embargo esta comorbilidad en los pacientes sólo con el diagnóstico de TDAH varía en comparación con los pacientes TDAH y TUS.

La presencia de otra comorbilidad psiquiátrica además del TDAH y los TUS es la regla más que la excepción. Los trastornos comunes incluyen depresión mayor, distimia, fobia social y trastornos de la personalidad. el 39.7% de las personas con trastorno de consumo de alcohol primario y TDAH también tienen depresión actual, el 34.5% trastorno límite de la personalidad; así como también se ha descrito que hasta un 51.8% de todas las personas con TDAH y cualquier SUD tienen trastorno de personalidad antisocial (Daigre et al., 2013; Hasin & Grant, 2015; Roncero et al., 2015; Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014).

Por un lado el TUS en los pacientes en tratamiento por TDAH se identifica en hasta un 40–50%, mientras que el TDAH es diagnosticado entre un 10 a un 35% de los pacientes adultos con TUS (Daigre et al., 2013; Kessler et al., 2006; Piñeiro-Díez et al., 2016). Hasta ahora, los mecanismos subyacentes a la asociación bidireccional entre TDAH y TUS no están descritos con certeza. El TDAH y el TUS son trastornos familiares con una heredabilidad aproximada del 80% para el TDAH y del 40-80% para el TUS según la droga de consumo, como también contribuciones genéticas y exposición al TUS de los padres (Charach et al., 2011; Cunill et al., 2015; Kronenberg et al., 2015; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012). Otros estudios han sugerido varias vías a través de las cuales se puede transmitir TUS en familias con TDAH que se corresponden a un riesgo asociado al TUS en sí, así como el riesgo asociado por la co-segregación de TDAH y TUS (Yule et al., 2017). El TDAH y el TUS pueden compartir déficits estructurales y funcionales similares, particularmente los relacionados con el proceso de neurotransmisión de dopamina. Además de las vías conductuales, neuropsicológicas y genéticas, la asociación entre el TDAH y el TUS está muy influenciada por factores socioculturales tales como actividades sociales, disponibilidad de las drogas, posibles consecuencias legales, disparidad económica e implementación inadecuada de políticas relacionadas con las drogas (Slobodin & Crunelle, 2019). El uso de drogas y la vulnerabilidad en grupos de alto riesgo pueden tener una gran importancia para comprender el vínculo entre el TDAH y el TUS. Dentro de estos factores culturales encontramos también las percepciones del comportamiento normal y anormal, las

normas de comportamiento y las actitudes y el conocimiento sobre los problemas de salud mental, así como los factores relacionados con la utilización y el acceso a los servicios de salud mental entre ciertas poblaciones (Luo y Levin, 2017). Todos los factores mencionados anteriormente incrementan por lo tanto el riesgo de un aumento en la presencia de otra comorbilidad tanto médica como psiquiátrica.

Las repercusiones de esta comorbilidad, TDAH y TUS, se relacionan con una edad más temprana para el inicio del uso de sustancias y mayor probabilidad de politoxicomanía (Yule et al., 2017); también se ha descrito una mayor probabilidad de intentos de suicidio, más hospitalizaciones, menos probabilidades de lograr la abstinencia, y tasas más bajas de adherencia al tratamiento (Arias et al., 2008; Kooij et al., 2013; Regnart, Truter & Meyer, 2017).

Comorbilidad TDAH-Cannabis

La prevalencia del TDAH en el trastorno por uso de cannabis se sitúa entre el 40% y 58%. Al igual que en población general, el cannabis es la sustancia ilegal consumida con mayor frecuencia por los pacientes con TDAH (67%) (Biederman et al., 1995; Fergusson, Boden, & Horwood, 2011; Hanna et al., 2017; Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014). Se ha descrito una asociación neurobiológica y genética del TDAH y el consumo de cannabis (NIDA, 2017; Sánchez-Niubò et al., 2018; Silva et al., 2014b; Soler Artigas et al., 2019). El consumo de cannabis está más presente en adolescentes con TDAH y un alto porcentaje de sujetos con TDAH inician un consumo precoz de cannabis (Arias et al., 2013; Fergusson & Boden, 2008; Hanna, Perez & Ghose, 2017; Tims et al., 2002). Se ha descrito la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas que podrían solaparse con los del TDAH, como dificultad en la atención, memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información y dificultades en las funciones ejecutivas (Estévez et al., 2016; Fergusson & Boden, 2008; Fergusson et al., 2011; Moreira et al., 2015; Silva et al., 2014b). Asimismo el aumento del consumo de cannabis se asocia a un aumento de los síntomas de TDAH, síntomas mediados igualmente por el consumo de otras drogas (Daigre et al., 2013a; Fergusson & Boden, 2008; Perugi et al., 2019). Se conoce que el consumo de cannabis se asocia a más problemas de salud mental, en general a un incremento en el riesgo de consumo de otras drogas (Hanna et al., 2017; Patel et al., 2018; Rioux et al., 2018).

Comorbilidad TDAH-Cocaína

En pacientes con trastorno por uso de cocaína se evidencia una prevalencia que oscila entre 10 a 35% de TDAH (Daigre, Roncero, et al., 2013a; Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014). En pacientes con un trastorno por uso de cocaína, la presencia de TDAH se asocia, entre otras consecuencias, con un inicio más temprano en el consumo de cocaína, nicotina, alcohol y cannabis, con un consumo más frecuente y más grave de cocaína y con mayor comorbilidad psiquiátrica (Daigre et al., 2013a; Levin et al., 2018). Se ha descrito también una posible relación en el uso de la cocaína como automedicación (Khantzian, 1985; Levin et al., 2018; Silva et al., 2014a). El trastorno por uso de cocaína comórbido con el TDAH genera también dudas a nivel terapéutico, relacionadas principalmente con el uso de tratamiento farmacológico con estimulantes. Ante esto la literatura actual alivia e intenta disminuir esta preocupación al demostrar que el uso no aumenta el riesgo como para desaconsejar su uso, aunque sí recomiendan algunas precauciones y un seguimiento más cercano (Crunelle et al., 2018; Daigre et al., 2013b; Levin et al., 2018; Luo & Levin, 2017; Notzon et al., 2016; Pérez De Los Cobos et al., 2012).

2.4.6 Tratamiento del TDAH en pacientes con TUS

El tratamiento de pacientes TDAH -TUS sigue siendo un desafío. Los ensayos controlados muestran mejoras moderadas en los síntomas de TDAH con el tratamiento farmacológico de esta patología. El tratamiento del TDAH puede ser útil para reducir los síntomas del TDAH sin empeorar los síntomas del TUS. Es necesario tratar tanto el TDAH como el TUS, con el tratamiento farmacológico específico para ambos. Se debe incentivar el uso de fármacos para el TDAH en pacientes con TDAH y TUS, así como el abordaje psicoterapéutico integrado para ambas patologías. Se recomienda también el tratamiento simultáneo o en paralelo de otras comorbilidades en general (Crunelle, van den Brink, et al., 2018; Luo & Levin, 2017b; Pérez de los Cobos et al., 2012).

2.4.6.1 Tratamiento Psicofarmacológico del TDAH en pacientes con TUS

En contraste con lo descrito acerca del efecto positivo del tratamiento farmacológico en pacientes con TDAH en general, los efectos de la farmacoterapia en pacientes con TDAH y TUS comórbido no son concluyentes. Algunos estudios describen que la medicación estimulante tiene efectos pequeños o nulos sobre los síntomas del TDAH, mientras que la farmacoterapia para el TDAH por sí sola generalmente no es efectiva para reducir el uso de sustancias y se asocia con una mayor frecuencia de efectos adversos y la interrupción del tratamiento. Otros estudios muestran un efecto moderado para reducir los síntomas de TDAH en pacientes con comorbilidad de TDAH-TUS (Bihlar et al., 2015; Cunill et al., 2015; Luo & Levin, 2017; Pérez de los Cobos et al., 2014; Perugi et al., 2019). Los estudios en general coinciden en el hecho de que la medicación tiene más efectos positivos cuando se combina con psicoterapia (Levin et al., 2018; Luo & Levin, 2017). Aún con estos resultados se debe de incentivar el uso de fármacos para el tratamiento del TDAH. Algunas sugerencias para optimizar el tratamiento y disminuir riesgos son usar altas dosis de estimulantes de acción prolongada, principalmente en pacientes con trastorno por uso de estimulantes, o atomoxetina en pacientes con trastorno por consumo de alcohol (Crunelle et al., 2018; Luo & Levin, 2017; Perugi et al., 2019).

Los ensayos abiertos en pacientes con TDAH-TUS proporcionaron alguna evidencia de la efectividad del bupropión para reducir los síntomas del TDAH, pero esto se contradice en un pequeño estudio controlado que no muestra ningún efecto sobre el placebo en el tratamiento del TDAH con TUS (Crunelle et al., 2018).

Dos estudios con dosis altas de metilfenidato (hasta 180 mg / día) mostraron una disminución en los síntomas de TDAH, y una disminución en los efectos de refuerzo del uso de cocaína y anfetaminas (y otras drogas) en pacientes adultos con TDAH dependientes de estimulantes (Levin, 2004). Con respecto al uso de anfetamina mixta de liberación prolongada, el uso de dosis altas (60 y 80 mg / día) mostraron reducciones sustanciales tanto en el TDAH, como en el uso de drogas en pacientes con TDAH dependientes de cocaína (Joseph et al., 2016; Levin et al., 2018). La pemolina es un fármaco poco estudiado, y no de elección para el tratamiento, tuvo un efecto significativo sobre los síntomas del TDAH, pero no sobre el consumo de drogas (Luo & Levin, 2017).

Como resumen del tratamiento farmacológico para el TDAH en pacientes TUS, se puede concluir que el metilfenidato de acción prolongada, las anfetaminas de liberación prolongada y la atomoxetina son eficaces, e incrementar la pauta a dosis más altas puede ser considerado en algunos pacientes. El potencial de abuso es bajo con las presentaciones de acción prolongada (Crunelle et al., 2018; Luo & Levin, 2017); sin embargo el mal uso de los psicoestimulantes puede reducirse mediante un monitoreo cercano, y la psicoeducación de los pacientes acerca de la importancia del cuidado de sus medicamentos y los efectos indeseables que pueden provocar en personas sin el diagnóstico del TDAH. Estudios en pacientes con TUS grave demuestran el beneficio del tratamiento psicofarmacológico para disminuir el riesgo de recaída y aumentar la adherencia a los procesos terapéuticos (Bihlar et al., 2015; Kooij et al., 2013; Tamm et al., 2013).

Las combinaciones de tratamiento tendrían que adaptarse a las características individuales de cada paciente. Alternativas a futuro tales como los algoritmos informáticos pueden sugerir vías óptimas de tratamiento psicofarmacológico (estimulante versus no estimulante), basadas en una combinación de fuentes de datos como genética, neuroimagen y características clínicas. Otra opción futura son los biomarcadores, que predicen la respuesta al tratamiento individual y que pueden diseñarse y probarse en base al conocimiento actual de los circuitos neuronales comunes involucrados tanto en el TDAH como en el TUS (Alda et al., 2014; Biederman et al., 1999; Kooij et al., 2019; Luo & Levin, 2017).

Tabla 7: Fármacos descritos para el tratamiento de pacientes con TUS y TDAH

Tratamiento de TDAH en pacientes con TUS	
METILFENIDATO	Resultados positivos en la reducción del craving y consumos. De elección el de vida media prolongada. Idealmente dosis altas.
ATOMOXETINA	Reducción de síntomas del TDAH. Ha demostrado utilidad en TUS de alcohol.
LISDEXANFETAMINA	Resultados positivos en reducción del craving y consumos. De elección el de vida media prolongada. Idealmente dosis altas.
BUPROPION	Probable utilidad, falta de estudios.
MODAFINILO	Escasa evidencia sobre utilidad, falta de estudios.

Nota: Modificado de Cunill et al., 2015; Luo & Levin, 2017 y Perugi et al., 2019.

2.4.6.2 Tratamiento Psicoterapéutico y otros abordajes del TDAH en pacientes con TUS

Dentro de las últimas recomendaciones, se habla de la importancia de hacer un enfoque integrado multimodal, que combina la farmacoterapia con una intervención no farmacológica, ambas dirigidas tanto al TDAH como al TUS (van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2019).

Se describe la terapia cognitiva conductual integrada (ICBT) con la TCC estándar para pacientes con TUS y TDAH (van Emerik-van Oomertsen, 2015). Se han descrito también, el entrenamiento de habilidades dialécticas basadas en la terapia conductual para adultos con TDAH y TUS, con resultados variables con respecto a la eficacia. Otras intervenciones no farmacológicas, como el entrenamiento individual, el entrenamiento de habilidades, la terapia dialéctica conductual y la terapia basada en la atención plena, todavía no se investigan en el contexto de la comorbilidad del TDAH-TUS.

El abordaje familiar o de pares es importante y ampliamente descrito, aunque poco hay descrito de las terapias de grupo, a excepción de las relacionadas con las terapias grupales de alcohol (Crunelle et al., 2018; Simoneau et al., 2018; Weissenberger et al., 2017).

2.4.6.3 Evolución de los Pacientes TUS-TDAH

El TDAH afecta negativamente el pronóstico del TUS; variables como el comienzo a consumir sustancias a una edad más temprana, el uso de múltiples sustancias (politoxicomanía), más frecuencia de hospitalizaciones y más recaídas en el consumo de sustancias después de haber logrado la abstinencia, se han descrito en comparación con pacientes que sólo tienen el diagnóstico de TUS (Arias et al., 2008).

La retención en el tratamiento es una dificultad importante en el tratamiento del TUS, con más afectación particularmente en pacientes con TDAH. El diagnóstico insuficiente de TDAH en pacientes con TUS puede ocasionar problemas de cumplimiento y retención. La medicación que surte efecto sólo después de unas pocas semanas (por ejemplo, atomoxetina) también puede ser una razón para el uso y abandono continuo de sustancias. Los pacientes a menudo consideran el tratamiento del TDAH como un signo de reconocimiento de sus problemas, lo que puede aumentar la retención del tratamiento (Bihlar et al., 2015; Daigre et al., 2019; Jalali et al., 2019; Levin et al., 2018) .

En pacientes con TDAH, la gravedad del TUS, en lugar de la mera presencia de TDAH, es un factor predictivo para el resultado del tratamiento (Tamm, 2013).

Sugerencias del consenso europeo para el tratamiento del TDAH en pacientes con trastornos por consumo de sustancias (Crunelle et al., 2018) son:

- 1) Para el diagnóstico del TDAH en pacientes con trastorno por consumo de sustancias, la ASRS es una herramienta adecuada y ampliamente utilizada; existen igualmente otros instrumentos que también han demostrado ser prometedores en el proceso diagnóstico (WURS, CAADID, DIVA).
- 2) El proceso diagnóstico ante la sospecha de TDAH, debe iniciarse lo antes posible. Un buen seguimiento evita el sobre diagnóstico o el infradiagnóstico de TDAH en pacientes con TUS.
- 3) El médico, psiquiatra o psicólogo clínico pueden hacer el diagnóstico de TDAH, tomando en cuenta que es imprescindible el haber recibido capacitación sobre el diagnóstico diferencial del TDAH, igualmente es indispensable que tenga experiencia en el tratamiento y diagnóstico de adicciones, así como del TDAH del adulto.
- 4) Se debe de considerar el tratamiento del TDAH cuando los síntomas de TDAH en adultos están presentes con suficiente gravedad.
- 5) Es importante en la medida de lo posible incluir, tanto en el proceso diagnóstico, como en el abordaje terapéutico, a los padres y pareja/familiares de los pacientes, para evaluar la

sintomatología anterior y actual y valorar las dificultades en el funcionamiento general. Son de utilidad también los registros escolares.

- 6) Es esencial tener información sobre el uso actual y anterior de drogas de consumo (frecuencia, cantidad, vía, contexto social).
- 7) Durante el proceso diagnóstico, es importante dar énfasis a los períodos libres de drogas y alcohol, asociado al hecho de que el consumo de algunas sustancias puede provocar sintomatología similar a la del TDAH.
- 8) Con respecto al tratamiento, es necesario encontrar aquel que sea adecuado tanto para el TDAH como para el TUS.
- 9) Siempre se ha de considerar el abordaje combinado de psicoterapia y farmacoterapia.
- 10) Tanto los tratamientos para el TDAH, como para la comorbilidad psiquiátrica, han de ser sugeridos y asociados al tratamiento del TUS lo antes posible.
- 11) La psicoterapia idealmente ha de ser dirigida para el abordaje de TDAH y TUS simultáneamente.
- 12) Los fármacos recomendados para el tratamiento de TDAH y TUS son: metilfenidato de acción prolongada, anfetaminas de liberación prolongada y la atomoxetina, ya que han demostrado eficacia; en algunos pacientes puede considerarse la titulación ascendente a dosis más altas. Se ha demostrado que el potencial de abuso es menor con fármacos de acción prolongada.
- 13) Es necesaria la precaución, la observación y seguimiento cercanos para prevenir el abuso y o mal uso de estimulantes prescritos.

Justificación

3. JUSTIFICACIÓN

En el momento actual, hay poco descrito sobre la influencia del TDAH en una peor evolución de los pacientes con trastorno por consumo de sustancias; los estudios actuales son pocos con resultados escasos o poco concluyentes. La comorbilidad del TUS y el TDAH es alta, se describe el TDAH hasta en un 14,2% en la población con TUS, a comparación de un 2,8% en población sin diagnóstico de TUS (van de Glind, et al., 2014; Faraone et al., 2015; Kooij et al., 2019).

La presencia de TDAH en pacientes con TUS, se asocia en general con un peor curso del TUS por un lado, y a la persistencia o incremento en la sintomatología del TDAH por otro. Dentro de los efectos a nivel del TUS se incluyen un inicio más temprano del mismo, mayor tiempo de remisión, pobre recuperación funcional, mayor disfuncionalidad laboral y escolar, así como un aumento del riesgo de mortalidad conferido por el TDAH (Dalsgaard et al., 2015; King & Chassin, 2004; Marel et al., 2019; Schubiner et al., 2000).

Definir o pronosticar la evolución de los pacientes con trastorno por consumo de sustancias es complejo, por un lado por lo multifactorial de todas sus variables, como por la dificultad para la medición de las mismas y si además asociamos el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esta es aún más compleja. En ambas patologías se describen altas tasas de abandono de los tratamientos de cualquier modalidad, así como alto porcentaje de recaída en consumo en el caso del TUS (Gajria et al., 2014; Carroll et al., 2014). Si la evolución es compleja en el TUS, el TDAH potencia esa complejidad.

El identificar los factores implicados en la evolución de los pacientes con TUS y TDAH comórbido es el foco de atención de esta tesis doctoral, el estudio 1 se basa en valorar las diferencias en cuanto a comorbilidad psiquiátrica, gravedad de la adicción y la evolución en función de la presencia o no del TDAH, valorando primordialmente la influencia del TDAH. En tanto que en el estudio 2, al haber detectado que las dos drogas ilegales más frecuentemente detectadas en los pacientes con TUS y TDAH, son el cannabis y la cocaína, se valoran las diferencias en gravedad de la adicción y comorbilidad psiquiátrica, así como las diferencias propias del TDAH, con el foco de atención en la influencia en la comorbilidad TUS-TDAH según la droga consumida.

Hipótesis

4. HIPÓTESIS

Hipótesis general

Se hipotetiza que existirá mayor comorbilidad psiquiátrica, más gravedad del consumo, abandono del seguimiento más temprano y peor respuesta al tratamiento ambulatorio de consumo de sustancias en los pacientes con TDAH y TUS, respecto a los pacientes TUS sin comorbilidad con TDAH. Además, se espera que los pacientes que hayan sido tratados del TDAH presenten mejor resultados de tratamiento.

Hipótesis específicas

- 4.1 Se hipotetiza que los pacientes con TUS y TDAH se caracterizarán por presentar diferencias sociodemográficas, mayor gravedad de la adicción y más comorbilidades psiquiátricas.
- 4.2 Los pacientes con TUS y TDAH recaerán antes en el consumo de la sustancia principal, durante el tratamiento ambulatorio, en comparación con los pacientes sin TDAH.
- 4.3 Los pacientes con TUS y TDAH presentarán menor tiempo de seguimiento al tratamiento ambulatorio, en comparación con los pacientes sin TDAH.
- 4.4 Los pacientes TUS y TDAH que han recibido tratamiento para los síntomas propios del TDAH, tendrán mejor evolución del consumo y mayor tiempo de retención en el seguimiento a los tres meses de tratamiento ambulatorio.
- 4.5 Se hipotetiza que habrán diferencias significativas en las variables sociodemográficas y las características del TDAH entre los pacientes con trastorno por uso de cocaína y cannabis, aún cuando tengan como factor común el TDAH.
- 4.6 Los pacientes con trastorno por consumo de cannabis y TDAH presentaran mayor comorbilidad psiquiátrica en comparación con los pacientes con trastorno por consumo de cocaína y TDAH.
- 4.7 Los pacientes con trastorno por consumo de cocaína y TDAH, tendrán más gravedad del consumo en comparación con los pacientes con trastorno por consumo de cannabis y TDAH.

Objetivos

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar la comorbilidad psiquiátrica, características del consumo y la evolución de los pacientes tratados por TUS y con un TDAH comórbido.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 5.1 Comparar características clínicas y la psicopatología de pacientes con trastornos por uso de sustancias en función de presentar un trastorno por déficit de atención e hiperactividad comórbido.
- 5.2 Identificar si el TDAH se relacionan a un mayor o menor tiempo de abstinencia al tratamiento ambulatorio de los TUS durante 6 meses de seguimiento.
- 5.3 Identificar si el TDAH se relacionan a un mayor o menor tiempo de seguimiento al tratamiento ambulatorio de los pacientes con TUS durante 6 meses de seguimiento.
- 5.4 Comparar las características sociodemográficas, relacionadas con el consumo, comorbilidad psiquiátrica y evolución a los 3 meses de seguimiento de los pacientes con TUS y TDAH en función de haber recibido tratamiento para el TDAH.
- 5.5 Describir las diferencias en las características del TDAH y variables sociodemográficas, en pacientes con TDAH y TUS por cannabis, cocaína o ambas.
- 5.6 Analizar las diferencias en la comorbilidad psiquiátrica de pacientes con TDAH y TUS por cannabis, cocaína o ambas.
- 5.7 Identificar el grupo con TUS y TDAH que presenta mayor gravedad del consumo, en función de la o las drogas consumidas (cannabis, cocaína o ambas).

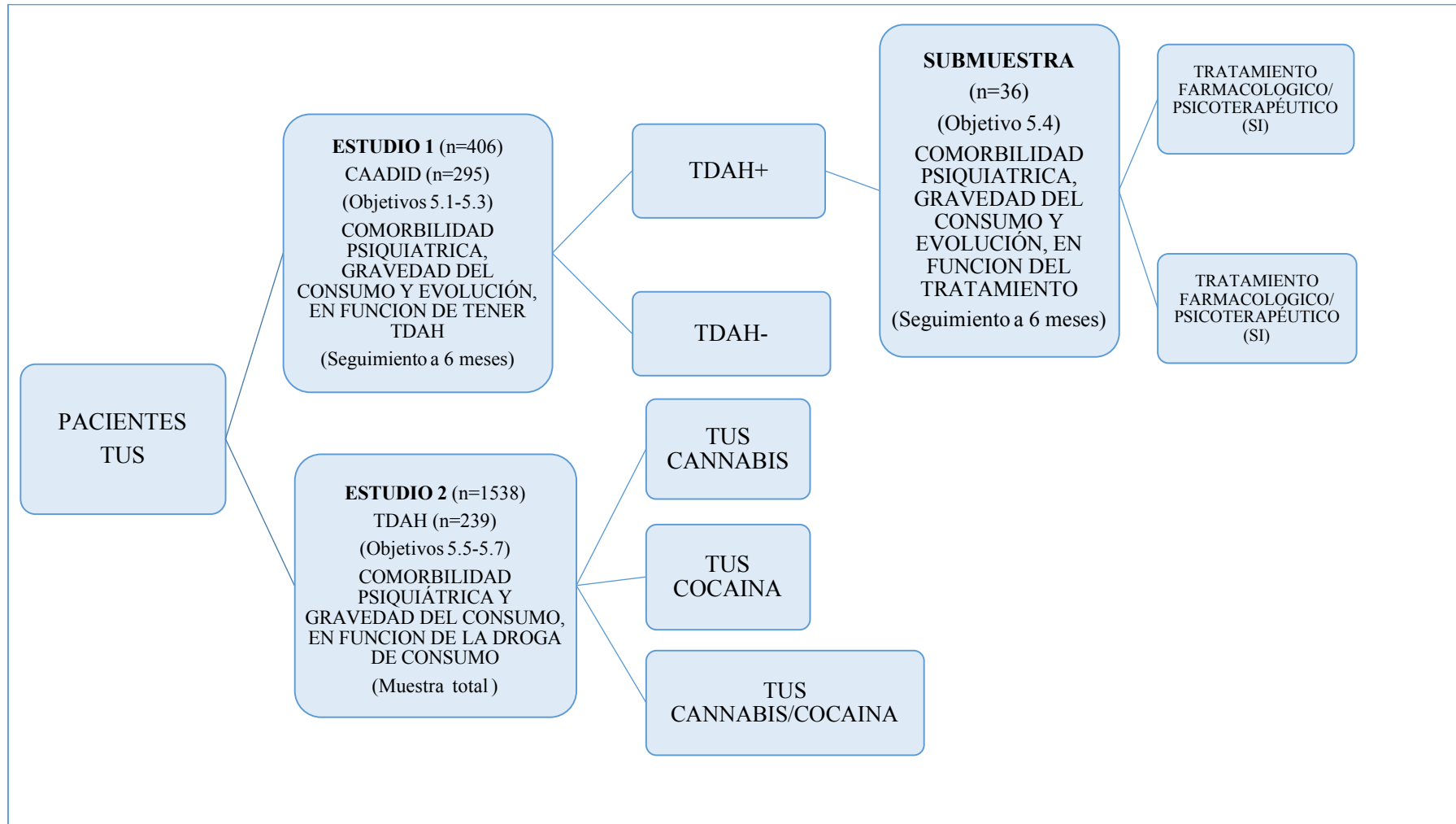
Estudios que Conforman la Tesis

6. Estudios que conforman la tesis doctoral

La presente tesis esta conformada por dos estudios: el estudio 1, permite alcanzar los objetivos específicos 5.1; 5.2; 5.3 y 5.4. Se hizo el seguimiento de pacientes para valorar la evolución (tiempo de seguimiento y abstinencia) del consumo a 6 meses de seguimiento en tratamiento ambulatorio. El tiempo de reclutamiento de pacientes se realizó entre enero 2014 a octubre 2016, forma parte de un estudio mayor de prevalencia y evolución de seguimiento a un año realizado en el centro de atención ambulatoria de drogodependencias (CAS Vall d' Hebrón). El foco de atención del estudio 1 es identificar qué variables pueden influir en la evolución de los pacientes (tiempo de retención en tratamiento y abstinencia), en función de la presencia del TDAH. Dentro de el estudio 1 se realizó un subanálisis que consiste en valorar la influencia de el haber recibido o recibir durante el estudio tratamiento farmacológico para el TDAH, así como la influencia de el recibir durante el estudio algún tipo de intervención psicoterapéutica (psicoterapia individual, psicoterapia de grupo, grupos de terapia familiar, psicoeducación). Los tiempos de seguimiento variaron desde la muestra inicial (6 meses) del estudio 1, a la muestra para el subanálisis (3 meses), en función de la cantidad de pacientes identificados y de que reunieran los criterios para el estudio, y con el fin de obtener análisis estadísticos fiables. Se descartaron a todos los pacientes con: abandono temprano (antes del mes), seguimiento en otra unidad de tratamiento por TUS o centro cerrado (grupo de proyecto hombre), así como a los pacientes que consumían medicaciones analgésicas no opioides.

El estudio 2 permite alcanzar los objetivos específicos 5.5; 5.6 y 5.7. El foco de atención del estudio 2 es identificar las diferencias entre pacientes con diagnósticos TUS y TDAH en función de la droga de consumo. Se hizo un corte transversal de toda la muestra de pacientes con evaluación completa del CAS Vall d'Hebron, valorados desde el 2006 hasta el 2018 y que cumplieran los criterios diagnósticos del TDAH (DSM-IV-TR y DSM-5). La comparación se realizó en base a las drogas ilegales que demostraron más frecuencia de consumo en este grupo, la cocaína y el cannabis.

Figura 7: Diagrama de estudios que conforman la tesis



6.1 ESTUDIO 1: Características clínicas, psicopatológicas y evolución de pacientes con trastornos por uso de sustancias en función de presentar un trastorno por déficit de atención e hiperactividad comórbido en una muestra de seguimiento a 6 meses.

6.1.1 Descripción

El estudio 1 responde a los objetivos 5.1 a 5.4, siendo la variable principal el diagnóstico de TDAH y su asociación a variables de consumo, comorbilidad y evolución del TUS. La muestra total correspondió con una $n=406$, de estos pacientes se seleccionaron a los pacientes que habían realizado la evaluación completa, que tenían valorado el TDAH por medio de la entrevista CAADID y que no abandonaron el tratamiento antes del mes, así como que no estaban en modalidades terapéuticas como proyecto hombre, comunidades terapéuticas o centros de internamiento que pudieran sesgar la información correspondiente a la evolución, por lo que la muestra final ha sido una $n=295$. El subanálisis corresponde a pacientes con diagnóstico de TDAH y se dividió en los que durante el estudio o previo al mismo, refirieron recibir algún tipo de tratamiento farmacológico para el TDAH y los que no; así como el tener o no, algún tipo de intervención psicoterapéutica durante el período de seguimiento. El objetivo de este subanálisis es valorar a tres meses de seguimiento ($n=36$), la asociación de un tratamiento farmacológico previo o actual para el TDAH, o alguna modalidad de tratamiento psicoterapéutico, y su asociación en el tiempo de seguimiento y la abstinencia.

6.1.2 Material y métodos

Tipo de estudio

Corresponde a un estudio de tipo observacional y longitudinal comparativo con respecto al seguimiento de la muestra durante un período de 6 meses.

Selección de muestra de pacientes

Pacientes en seguimiento durante 6 meses, en el CAS Vall d'Hebrón, mayores de 18 años y que cumplen criterios de TDAH y TUS según criterios DSM-IV-TR y DSM-5 en el período comprendido entre enero 2014 a octubre 2016.

Criterios de inclusión y exclusión

Pacientes mayores de 18 años con diagnósticos de Trastorno por consumo de sustancias y diagnóstico de TDAH, ambos diagnósticos según criterios DSM-IV-TR y DSM-5. Se excluyeron menores de 18 años, pacientes con deterioro cognitivo grave, barrera lingüística, proceso de evaluación incompleto o estado grave de intoxicación o abstinencia.

Instrumentos de Evaluación

VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS/CONSUMO/COMORBILIDAD

HOJA DE ENTRADA: Registro de variables diseñado adhoc para el seguimiento de los pacientes de la Sección de Adicciones y Patología Dual del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d' Hebrón (CAS Vall d' Hebron): Registra variables sociodemográficas (género, edad y estado civil) y clínicas relacionadas con el consumo, antecedentes familiares y médicos, comorbilidad médica y psiquiátrica (véase Anexo 1).

COMORBILIDAD:

SCID-I (Entrevista clínica semi-estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV). Se utilizaron los apartados referentes a los trastornos depresivos, de ansiedad, psicóticos, de la conducta alimentaria, bipolar I y trastornos por consumo de sustancias.

SCID-II (Entrevista clínica semi-estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV) (First et al., 1997).

TDAH:

WURS (Wender-Utah Rating Scale): sirve para identificar TDAH en la infancia de una manera retrospectiva en pacientes adultos. Contiene 61 ítems, de los cuales 25 se utilizan para discriminar la presencia de TDAH en la infancia (Ward et al., 1993; Wender et al, 1993; Rodriguez-Jimenez et al, 2001). ASRS-v1.1: Adult ADHD Self-Report Scale; escala de autoevaluación del TDAH en Adultos: compuesta por 18 ítems que siguen criterios del DSM-IV-TR y que ha sido adaptada al español (Kessler et al., 2005; Daigre et al, 2009).

CAADID: Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM- IV; entrevista semiestructurada que evalúa síntomas tanto de la niñez como la etapa adulta, siguiendo criterios DSM-IV (Ramos-Quiroga et al., 2012).

CONSUMO:

Europ-ASI: Índice Europeo de Gravedad de la Adicción. Entrevista clínica estructurada y heteroaplicada que explora las siguientes seis áreas: salud física, situación laboral/soportes, consumo de alcohol/drogas, situación legal, relaciones sociofamiliares y salud mental. (Bobes et al., 2007).

IMPULSIVIDAD Y SINTOMAS PSICOLÓGICOS:

BIS-11: Escala de Impulsividad de Barrat. La versión adaptada y validada para población de habla castellana de la Barratt Impulsiveness Scale. Es una medición de la impulsividad como rasgo. Tiene tres subescalas: impulsividad cognitiva, impulsividad motora e impulsividad no planificada (Oquendo et al., 2001) .

FIDI: Inventario de Impulsividad de Dickman; cuestionario que consta de 23 ítems divididos en dos subescalas: 11 miden impulsividad funcional y 12 la impulsividad disfuncional. (Adan et al., 2012; Dickman, 1990).

BECK: Inventario de Depresión de Beck. Cuestionario autoaplicado de 21 ítems que evalúa los síntomas característicos de la depresión durante las dos últimas semanas (Beck et al., 1961).

STAI: Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Cuestionario que mide la ansiedad estado y rasgo, con 20 ítems para cada tipo de ansiedad (Spielberger et al., 1970).

Variables principales

- Variables Sociodemográficas: Sexo, edad, estado civil, nivel educativo, antecedentes legales, estado laboral y vivienda.
- TDAH: Presencia o ausencia del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, diagnóstico validado ante el cumplimiento de los criterios diagnósticos medidos por la escala CAADID.
- Comorbilidad Psiquiátrica: Presencia de algún diagnóstico psiquiátrico correspondientes a los clasificados dentro del Eje I o Eje II en la clasificación DSM-IV-TR o los Trastornos Mentales y Trastornos de la Personalidad del DSM-5.
- Variables de Consumo: Tipo, cantidad, frecuencia y vía de consumo de la sustancia principal y de otras sustancias asociadas. Edad de inicio del consumo y edad de inicio del trastorno por consumo de sustancias. Años de consumo, tratamientos previos recibidos y consumo de otras sustancias a lo largo de la vida.
- Gravedad de la Adicción: Medida por las escalas correspondientes al Europ-ASI.
- Tiempo de Seguimiento: evaluado en meses de tratamiento ambulatorio, medidos por la asistencia o comparecencia a visitas médicas o psicológicas registradas por medio de el historial médico escrito, o por el sistema informático oficial de la Agencia de Salud Pública de Cataluña (SICAS).
- Abstinencia: medida en tiempo en meses hasta la recaída en consumo de la sustancia que motivó la consulta (sustancia principal), información reportada por parte del paciente al médico y/o psicólogo, y registrada en el control evolutivo del paciente dentro del historial clínico escrito o el historial médico del sistema informático oficial de la Agencia de Salud Pública de Cataluña (SICAS).

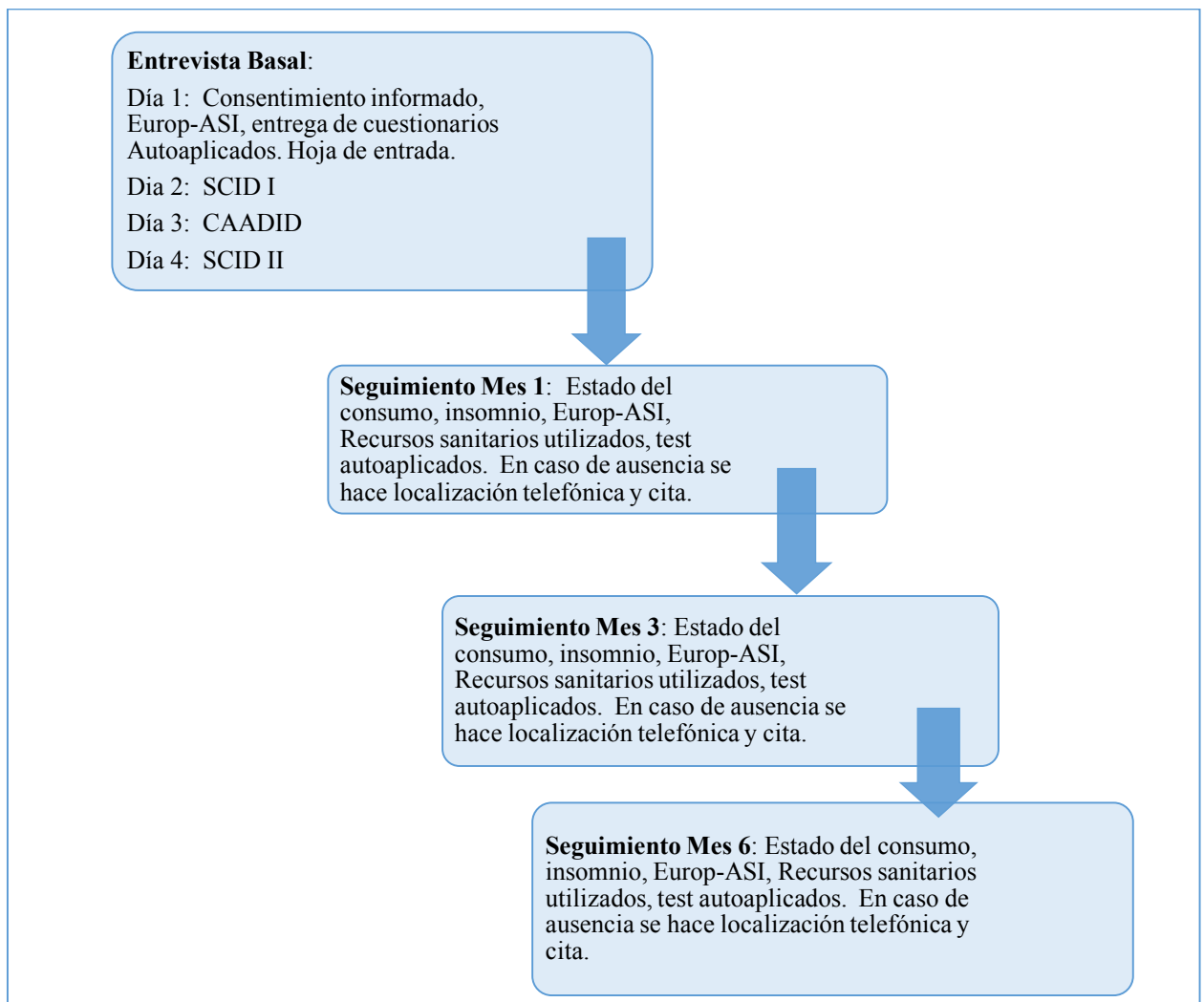
Procedimiento

El proceso de evaluación se realizó en cuatro entrevistas, que duraron aproximadamente una hora cada una. Por lo general, el proceso de evaluación psicológica se lleva a cabo al comienzo del proceso de tratamiento, lo realizan psiquiatras y psicólogos con capacitación previa en adicciones. La secuencia de las entrevistas ocurrió de la siguiente manera: la primera entrevista consistió en explicar los objetivos del estudio, firmar el consentimiento informado y realizar la evaluación de las características sociodemográficas y clínicas; la segunda entrevista fue una entrevista de diagnóstico en la que se utilizaron EuropASI y

CAADID para evaluar el TDAH en adultos; las entrevistas tercera y cuarta consistieron en utilizar SCID-I y SCID-II para evaluar la comorbilidad psiquiátrica.

Durante la primera evaluación, el personal entregó cuestionarios autoadministrados, ASRS, WURS, BIS-11 y FIDI, que fueron devueltos durante los primeros 15 días de tratamiento. La fiabilidad del proceso de diagnóstico es la de las entrevistas semiestructuradas y los criterios DSM-5 para el diagnóstico. Para promover el seguimiento y evaluar las variables de evolución (abstinencia y seguimiento clínico) se realizó un mecanismo en el cual se recopilaban datos como número telefónico de paciente y familiares, para poder realizar la continuidad en caso de no asistencia en los tiempos establecidos de 1, 3 y 6 meses. La siguiente figura esquematiza el proceso llevado a cabo para el reclutamiento y seguimiento de estos pacientes:

Figura 8: Proceso de seguimiento y evaluación de pacientes del estudio 1



Análisis de los datos

Con el objetivo de comparar las variables incluidas en el estudio en función de la comorbilidad con el TDAH, se realizó, en primer lugar, un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio, incluyendo el cálculo de las medias, desviación estándar y porcentajes en las tablas de frecuencia. Posteriormente se realizó un análisis bivariado, utilizando la prueba estadística Chi Cuadrado para comparar variables categóricas y t de Student para variables continuas cuando se compararon dos grupos. Para identificar las variables que se encontraban independientemente asociadas a la comorbilidad con el TDAH se realizó un análisis multivariante incluyendo las variables que mantuvieron su significación estadística después de aplicar la corrección de Bonferroni para la utilización de múltiples test. Estas variables fueron incluidas en un análisis de regresión logística bivariado, el método Enter fue utilizado para analizar las variables en el modelo. La variable dependiente fue la presencia de comorbilidad con el TDAH (0 = NO TDAH y 1 = TDAH).

Por otro lado, para analizar los datos sobre la adherencia y consumo a lo largo del seguimiento hasta los seis meses, se realizó un análisis de supervivencia utilizando el estadístico Kaplan Meier. Para comparar las curvas de supervivencia de abstinencia y adherencia en función de la comorbilidad con TDAH se utilizó la prueba de Log-Rank.

Con el objetivo de analizar la submuestra de pacientes con diagnóstico de TDAH, se compararon las características de los pacientes con TDAH que habían recibido o no tratamiento farmacológico específico para el TDAH. Debido a que el tamaño muestral fue reducido, se optó por utilizar la U de Mann Whitney para variables continuas.

El valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó la versión 20 del SPSS para Windows.

6.1.3 Resultados

Características Sociodemográficas:

Dentro de los resultados de variables sociodemográficas Tabla 8, se destaca la significación estadística en la edad, siendo más jóvenes los pacientes en el grupo con diagnóstico TDAH. Otras características como sexo, estado civil, nacionalidad, nivel académico no presentaron diferencias significativas. En cuanto a antecedentes legales se observa un mayor porcentaje en el grupo con diagnóstico de TDAH, sin embargo esta diferencia no llega a presentar significancia estadística.

Tabla 8. Características Sociodemográficas de los Pacientes con Trastornos por Uso de Sustancias en función de la comorbilidad con el TDAH

		Total (n=295)		TDAH + (n=36)		TDAH- (n=259)		χ^2	p
Edad (M±DE)		45,59±14,63		36,38±13,59		47,42±14,45		4,209	0,0001
		n	%	n	%	n	%		
Sexo	Hombre	198	67,1	27	75	171	66	1,154	0,283
	Mujer	97	32,9	9	25	88	34		
Estado Civil	Soltero	166	57	22	62,9	144	56,3	0,549	0,459
	casado/pareja	125	43	13	37,1	112	43,8		
Nacionalidad	Español	258	87,5	34	94,4	224	86,5	1,825	0,177
	Otras	37	12,5	2	5,6	35	13,5		
Nivel Académico	Primaria o menos	129	45,3	17	48,6	112	44,8	0,176	0,675
	Secundaria o más	156	54,7	18	51,4	138	55,2		
Antecedentes Legales	Si	87	32,1	15	44,1	72	30,4	2,575	0,109

Nota: TDAH+ (Diagnóstico de TDAH), TDAH- (No diagnóstico de TDAH), M±DE (Media/Desiación Estándar)

Características del Consumo

Al analizar las características del consumo Tabla 9, la edad de inicio de consumo, así como la edad de inicio de la dependencia a cualquier sustancia son estadísticamente significativas en el grupo con diagnóstico de TDAH. Cannabis y cocaína son las sustancias más prevalentes; siendo el cannabis la más prevalente cuando se analiza la comparativa en función de la presencia de TDAH. La sustancia con menos frecuencia de diagnóstico de TDAH es el alcohol, paradójicamente ya que es la sustancia que generó más motivos de consulta en este grupo. La utilización de tratamientos previos para la deshabituación del TUS en general no presentó diferencias significativas. Se observó una tendencia a haber hecho tratamiento previo en comunidad terapéutica en el grupo sin diagnóstico de TDAH. Diferencias en porcentajes según la modalidad de tratamiento previos recibidos, el más utilizado con diferencia es el ambulatorio, siendo los menos utilizados el uso de una unidad hospitalaria de desintoxicación y la comunidad terapéutica.

Tabla 9. Características de Consumo de Pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias en función de la comorbilidad con el TDAH

		Total (n=295)		TDAH + (n=36)		TDAH- (n=259)			
		Media±DE		Media±DE		Media±DE		t	p
Edad de inicio de consumo		17,6±10,59		15,43±3,5		18,23±11,52		2,905	0,004
Edad de inicio de dependencia		23,42±12,6		19,46±6,89		24,78±13,31		3,429	0,001
SUSTANCIA PRINCIPAL DE TRATAMIENTO									
		n	%	n	%	n	%	χ ²	p
Sustancia Motivo de Consulta	Alcohol	136	46,1	4	11,1	132	51	37,956	0,0001
	Cannabis	35	11,9	13	36,1	22	8,5		
	Cocaína/ Anfetaminas	60	20,3	12	33,3	48	18,5		
	Opiáceos	44	14,9	7	19,4	37	14,3		
TRATAMIENTOS PREVIOS									
		n	%	n	%	n	%	χ ²	p
Ambulatorio	Si	147	53,1	21	60	126	52,1	0,773	0,379
	No	130	46,9	126	85,7	116	89,2		
UHD	Si	52	18,5	7	20	45	18,3	0,059	0,808
	No	229	81,5	28	80	201	81,7		
CT	Si	51	18,1	10	19,6	41	80,4	2,966	0,085
	No	231	81,9	25	71,4	206	83,4		

Nota: UHD (Unidad Hospitalaria de Desintoxicación), CT (Comunidad Terapéutica), M±DE (Media/Desviación Estándar)

Otros Trastornos por Consumo de Sustancias a lo Largo de la Vida:

Los resultados correspondientes al consumo de otras sustancias a lo largo de la vida Tabla 10, demuestran un menor consumo de alcohol en el grupo con diagnóstico de TDAH y un mayor consumo de cannabis en este mismo grupo, ambos resultados con significación estadística. El resto de sustancias no presenta una tendencia específica por uno u otro grupo.

Tabla 10. Otros Trastornos por consumo de sustancias a lo largo de la vida

	Total	TDAH +	TDAH-		
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Tabaco	222 (76,6%)	28 (80%)	194 (76,1%)	0,264	0,608
Alcohol	178 (60,3%)	12 (33,3%)	166 (64,1%)	12,496	0,0001
Cannabis	83 (28,2%)	22 (61,1%)	61 (23,6%)	21,889	0,0001
Cocaína	100 (34,0%)	16 (44,4%)	84 (32,6%)	1,989	0,158
Opiáceos	52 (17,7%)	7 (19,4%)	45 (17,4%)	0,087	0,768
Hipnosedantes	28 (9,5%)	4 (11,1%)	24 (9,3%)	0,12	0,729
Policonsumo	54 (18,3%)	10 (27,8%)	44 (17,0%)	2,46	0,117

Nota: Policonsumo para utilidad de este estudio es considerado por el uso de 3 o más sustancias

Gravedad de la Adicción:

La medición de la gravedad de la adicción por medio de la escala Europ-ASI Tabla 11, presenta resultados con diferencia estadísticamente significativa en las escalas de perfil de empleo y perfil de drogas, demostrando mayor afectación en el grupo con diagnóstico de TDAH. Se evidencia una tendencia a tener menor afectación en la escala de alcohol en este mismo grupo.

Tabla 11. Gravedad de la Adicción según el EuropASI

	Total (n=295)	TDAH + (n=36)	TDAH- (n=259)		
EuropASI	M±DE	M± DE	M± DE	t	p
Perfil Médico	2,09±2,542	1,73±2,50	2,14±2,53	0,868	0,386
Perfil Empleo	3,12±2,589	3,88±2,12	2,85±2,54	2,244	0,026
Perfil Alcohol	3,30±3,915	2,03±2,50	3,39±4,25	1,824	0,069
Perfil Drogas	2,95±2,769	4,35±2,28	2,54±2,65	4,256	0,0001
Perfil Legal	0,80±1,751	1,12±1,87	0,65±1,61	1,561	0,12
Perfil Familiar/social	3,22±2,408	3,26±2,50	3,09±2,39	0,406	0,685
Perfil Psicológico	4,10±2,307	3,85±2,04	3,95±2,32	0,242	0,809

Nota: EuropASI (Inventario Europeo de Severidad de la Adicción), M±DE (Media/Desviación Estándar)

Comorbilidad Psiquiátrica:

Los resultados correspondientes a la comorbilidad psiquiátrica Tabla 12, presentan significancia estadística sólo en la presencia de trastornos de la personalidad, siendo más prevalentes los trastornos clúster A y clúster B, en el grupo con diagnóstico de TDAH. En general existe en este mismo grupo una tendencia a presentar trastornos de personalidad .

Tabla 12. Comorbilidad Psiquiátrica en Pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias en función de la comorbilidad con el TDAH

	Total		TDAH +		TDAH-		χ^2	<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%		
Enfermedad Mental (Eje I)	171	62,9	21	63,6	150	62,8	0,01	0,922
Trastorno Adaptativo	21	7,8	2	6,1	19	8	0,155	0,694
T. Estado del ánimo	123	46,4	16	50	107	45,9	0,188	0,665
T. Depresivo	117	43,7	16	50	101	42,8	0,594	0,441
T. Ansiedad	63	24,4	9	27,3	54	24	0,167	0,683
T. Psicótico Primario	15	5,7	1	3,1	14	6	0,438	0,508
T. Conducta Alimentaria	12	4,4	2	6,1	10	4,2	0,231	0,631
Trastornos de la Personalidad (Eje II)	82	30,9	15	45,5	67	28,9	3,715	0,054
Cluster A	10	3,8	4	11,8	6	2,6	6,814	0,009
Cluster B	58	22,1	13	39,4	45	19,7	6,523	0,011
Cluster C	25	9,5	3	8,8	22	9,6	0,019	0,89
T. Limite	30	11,4	6	18,2	24	10,4	1,714	0,19
T. Antisocial	25	9,5	8	24,2	17	7,4	9,527	0,002
Trastorno de Conducta (Infancia)	36	11,5	9	21,4	27	9,9	4,742	0,029

Nota: TDAH+: Diagnóstico de TDAH, TDAH-: No diagnóstico de TDAH

Características Psicológicas:

En la valoración de las características psicológicas Tabla 13, mediante las escalas BDI y STAI no se observaron diferencias significativas en ambos grupos. En cuanto a la medición de la impulsividad con la escala de Barrat, se observó diferencia significativa tanto en la impulsividad cognitiva, en la impulsividad motora, impulsividad no planificada y en la valoración total con puntuaciones más altas en el grupo con el diagnóstico de TDAH. En relación a la FIDI sólo se observó diferencia significativa en la escala de impulsividad disfuncional en el grupo con diagnóstico de TDAH, siendo la impulsividad funcional bastante similar en ambos grupos.

Tabla 13. Características Psicológicas en Pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias en función de la presencia del TDAH

		Total (n=295)	TDAH+ (n=36)	TDAH- (n=259)		
		M±DE	M± DE	M± DE	<i>t</i>	<i>p</i>
Síntomas Depresivos	BDI	18,85±11,98	21,70±12,70	18,14±11,60	1,47	0,143
Síntomas de Ansiedad	STAI-estado	65,94±31,30	68,69±30,90	64,93±31,54	0,56	0,570
	STAI-rasgo	72,69±29,80	78,40±26,40	70,70±30,92	1,18	0,238
Impulsividad						
Barrat (BIS)	Barrat Impulsividad Cognitiva	16,95±5,507	20,65±3,87	16,39±5,50	4,93	0,0001
	Barrat Impulsividad Motora	19±7,92	22,31±8,07	18,39±7,89	2,35	0,019
	Barrat Impulsividad No Planificada	21,95±8,82	24,38±5,47	21,39±9,23	2,34	0,023
	Barrat Total	57,31±17,77	67,35±14,75	55,41±17,89	3,73	0,001
FIDI	Impulsividad Funcional FIDI	31,48±6,08	32,26±5,50	31,54±6,08	0,57	0,568
	Impulsividad Disfuncional FIDI	34,67±7,69	39,53±6,59	33,66±7,76	3,65	0,0001

Nota: BDI (Beck Depression Inventory), STAI (State and Trait Anxiety Inventory), BIS (Barrat Impulsivity Scale), FIDI (Functional and Disfunctional Impulsivity), M±DE (Media/Desviación Estándar)

Análisis Multivariante de las Variables Significativas:

Para el análisis multivariante Tabla 14. Para realizar el análisis multivariante se incluyeron las siguientes variables: sociodemográficas: **edad**; relacionadas al consumo: **edad de inicio de la dependencia**, consumo a lo largo de la vida de **cannabis y alcohol**, sustancias que motivaron la consulta **cannabis**; comorbilidad psiquiátrica: **trastorno antisocial de la personalidad, trastorno de conducta en la niñez**; gravedad del consumo por EuropASI: **escala de empleo y escala de drogas**; características Psicológicas: **Barrat Total, FIDI disfuncional**. Las variables que se mantuvieron significativas después de la corrección de Bonferroni ($p < 0,003$) fueron: **sustancia principal de tratamiento, edad, edad de inicio de la dependencia, trastorno antisocial de la personalidad y escala de drogas del EuropASI**.

Finalmente el análisis multivariante Tabla 14, identificó la **edad** y la **puntuación en la escala de drogas del EUROPASI** como las variables que permanecían significativas y se asocian independientemente a la comorbilidad del TDAH en pacientes con TUS.

Tabla 14. Análisis multivariante de las variables significativas asociadas a comorbilidad con TDAH en pacientes con TUS

	Wald	Exp(B)	95% CI	p
Sustancia Principal de Tratamiento	0,689	1,193	0,212	0,406
Edad	11,755	0,127	0,601	0,001
Edad de Inicio de TUS	0,113	0,841	0,515	0,737
Trastorno Antisocial de la Personalidad	0,013	1,086	0,735	0,911
Escala Drogas EuropASI	7,239	4,150	0,529	0,007

Nota: EuropASI (Inventario Europeo de Severidad de la Adicción)

Valoración de la Evolución (Tiempo de Seguimiento y Abstinencia) de los pacientes con TUS en función de la comorbilidad con un TDAH:

Al comparar las variables relacionadas a la evolución Tabla 15, en relación con el tiempo de seguimiento medido en meses de retención al tratamiento ambulatorio, se hayó menor tiempo de seguimiento en el grupo con diagnóstico de TDAH. Asimismo hay menor tiempo de abstinencia medida en número de meses sin consumo de la sustancia que motivó la vinculación al tratamiento, siendo más temprana la recaída en consumo en el grupo con diagnóstico de TDAH.

Tabla 15. Evolución de pacientes con TUS en función de la presencia de TDAH (Tiempo de Seguimiento y Abstinencia a 6 meses)

	Global n=295	TDAH + n=36	TDAH- n=259	χ^2	<i>p</i>
Seguimiento					
Frecuencia	70,50%	55,60%	72,60%	5,21	0,022
M±DE	4,88±0,10	4,22±0,34	4,97±0,10		
Abstinencia					
Frecuencia	29,80%	16,70%	31,70%	5,67	0,017
M±DE	2,34±0,15	1,44±0,37	2,46±0,16		

Nota: TDAH+ (Diagnóstico de TDAH), TDAH- (No diagnóstico de TDAH), M±DE (Media/Desviación Estándar)

Analisis de Supervivencia Kaplan Meier

Se pueden observar en la Figura 9 las diferencias en el tiempo de seguimiento, así como en la Figura 10 los meses de abstinencia entre los grupos de seguimiento, los resultados se presentan en función de presentar o no el diagnóstico de TDAH. Tanto en el tiempo de seguimiento, como en el tiempo de abstinencia el grupo con diagnóstico de TDAH resulto ser más afectado.

Figura 9. Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de seguimiento de pacientes con TUS en función de presentar TDAH

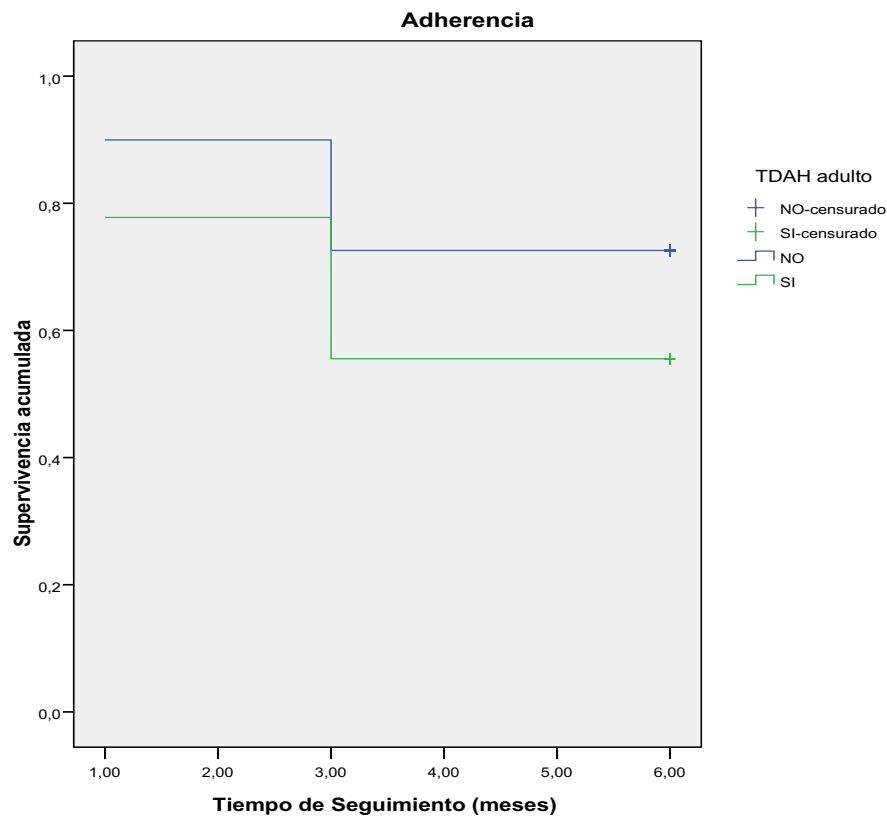
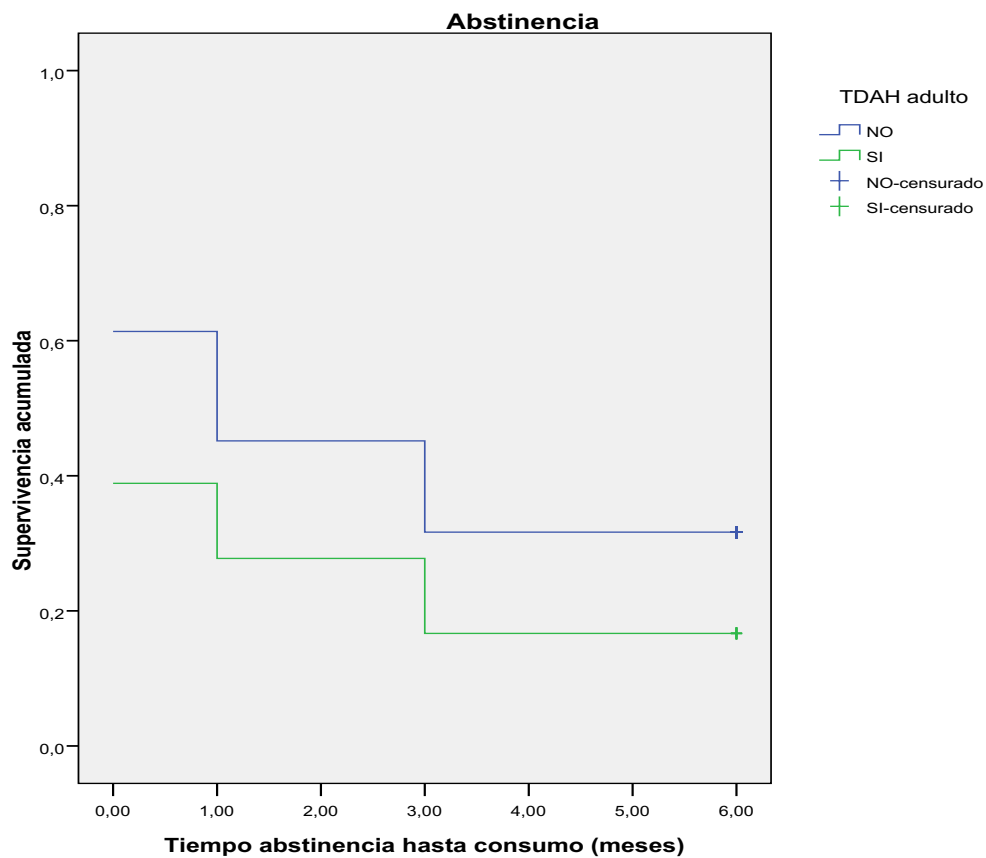


Figura 10. Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de abstinencia de pacientes con TUS en función de presentar TDAH



6.1.3.2 Resultados de Submuestra de Seguimiento

Características Sociodemográficas:

Dentro de los resultados sociodemográficos Tabla 16, no destaca significación estadística en ninguna de las variables entre los dos grupos comparados. Se observa una tendencia a tener más presencia sólo de estudios primarios en el grupo que no ha llegado a recibir en algún momento tratamiento farmacológico previo para el TDAH.

Tabla 16. Características Sociodemográficas de los Pacientes con Trastornos por Uso de Sustancias y TDAH en función de Tratamiento Farmacológico actual o previo para el TDAH

		Total (n=34)		TDAH Tx Farmacológico (n=11)		TDAH No Tx Farmacológico (n=23)		z/χ^2	p
Edad (Media)		36,38		34,73		37,17		98.5	0,300
		n	%	n	%	N	%		
Sexo	Hombre	27	75	9	75	18	75	0	1
	Mujer	9	25	3	25	6	25		
Estado Civil	Soltero	22	62,9	6	27,3	16	72,7	0,475	0,491
	casado/pareja	13	37,1	5	38,5	8	61,5		
Nacionalidad	Español	34	94,4	11	32,4	23	67,6	0,265	0,607
	Otras	2	5,6	1	50	1	50		
Nivel Académico	Primaria o menos	17	48,6	3	17,6	14	82,4	2,913	0,088
	Secundaria o más	18	51,4	8	44,4	10	55,6		
Antecedentes Legales	Si	15	44,1	4	36,4	11	47,8	0,397	0,529

Nota: TDAH Tx (Tratamiento Farmacológico previo o actual para el TDAH)
TDAH No Tx (No Tratamiento Farmacológico previo o actual para el TDAH)
z (Estadístico U de ManWithney), χ^2 (chi cuadrado)

Características del Consumo

Al analizar las características del consumo Tabla 17, no destaca significación estadística en ninguna de las variables entre los dos grupos comparados.

Tabla 17. Variables de Consumo de los Pacientes con TUS y TDAH en función de Tratamiento Farmacológico actual o previo para el TDAH

	Total		TDAH Tx Farmacológico		TDAH No Tx Farmacológico		z	p
	n	M±DE	n	Media	n	Media		
Edad de inicio consumo de sustancias	32	15,43±3,50	10	15,6	22	15,36	98	0,646
Edad de inicio de dependencia de sustancias	30	19,46±6,89	10	19,5	20	19,45	97,5	0,914

Nota: M (media), DE (Desviación Estándar), Tx (Tratamiento)

Otros trastornos por consumo de sustancias a lo Largo de la Vida:

Con respecto al trastorno por consumo de sustancias a lo largo de la vida Tabla 18, se observa en el grupo con historia de haber recibido o recibir en la actualidad algún tratamiento farmacológico para el TDAH, más consumo de cannabis con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 18. Otros trastornos por consumo de sustancias a lo largo de la vida de pacientes TUS y TDAH en función de presentar o no tratamiento farmacológico para el TDAH

	Total	TDAH Tx Farmacológico	TDAH No Tx Farmacológico	χ^2	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
Alcohol	4 (11,1%)	0 (0%)	4(16,7%)	8,172	0,043
Cannabis	13(36,1%)	8(66,7%)	5(20,8%)		
Cocaína/ Anfetaminas	12(33,3%)	3(25%)	9(37,5%)		
Opiáceos	7(19,4%)	1(8,3%)	6(25%)		

Nota: TDAH+ (Diagnóstico de TDAH), TDAH- (No diagnóstico de TDAH)

Gravedad de la Adicción:

La medición de la gravedad de la adicción por medio de la entrevista Europ-ASI Tabla 19, presenta únicamente tendencia a mayor afectación en la escala de perfil médico en el grupo que no reporta haber recibido o estar recibiendo tratamiento farmacológico para el TDAH, así como una tendencia a tener mayor afectación en la escala de perfil psicológico en el grupo que reporta el haber recibido o estar recibiendo algún tratamiento farmacológico para el TDAH.

Tabla 19. Gravedad de la adicción de el EuropASI de pacientes TUS y TDAH en función de presentar tratamiento farmacológico o no para el TDAH

Total (n=34)	TDAH Tx Farmacológico (n=11)	TDAH No Tx Farmacológico (n=23)		
	M±DE	M±DE	<i>z</i>	<i>p</i>
Perfil Médico	0,70±1,63	2,17±2,70	69	0,074
Perfil Empleo	3,73±1,90	3,96±2,38	122	0,885
Perfil Alcohol	1,64±1,80	2,22±2,75	118,5	0,772
Perfil Drogas	4,55±2,29	4,26±2,32	116,5	0,717
Perfil Legal	0,64±1,28	1,35±2,08	100	0,344
Perfil Familiar/social	4,27±2,93	2,78±2,17	88	0,164
Perfil Psicológico	4,64±1,91	3,48±2,04	81	0,098

Nota: M (media), DE (Desviación Estándar)

Comorbilidad Psiquiátrica:

Los resultados correspondientes a la comorbilidad psiquiátrica Tabla 20, no presentan significancia estadística en ninguna de la variables correspondientes.

Tabla 20. Comorbilidad de los Pacientes con TUS y TDAH en función de Tratamiento Farmacológico actual o previo para el TDAH

	Total		Tx Farmacológico para el TDAH (n=11)		No Tx Farmacológico para el TDAH (n=23)		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Trastorno Adaptativo	2	6,1	1	10	1	4,3	0,391	0,532
T. Estado del ánimo	16	50	4	44,4	12	52,2	0,155	0,694
T. Depresivo	16	50	4	44,4	12	52,2	0,155	0,694
T. Ansiedad	9	27,3	2	20	7	30,4	0,383	0,536
T. Psicótico Primario	1	3,1	1	10	0	0	2,271	0,132
T. Conducta Alimentaria	2	6,1	0	0	2	8,7	0,926	0,336
Trastornos de la Personalidad	15	45,5	6	54,5	9	40,9	0,55	0,458
Cluster A	4	11,8	2	18,2	2	8,7	0,645	0,422
Cluster B	13	39,4	5	45,5	8	36,4	0,254	0,614
Cluster C	3	8,8	1	9,1	2	8,7	0,001	0,97
T. Limite	6	18,2	3	27,3	3	13,6	0,917	0,338
T. Antisocial	8	24,2	2	18,2	6	27,3	0,33	0,566
Trastorno de la Conducta en la Infancia	6	20	2	20	4	20	0	1

Nota: Tx: tratamiento

Características Psicológicas:

En la valoración de las características mediante las escalas BDI y STAI Tabla 21, no se observaron diferencias significativas en ambos grupos. En cuanto a la medición de la impulsividad con la escala de Barrat y la escala FIDI tampoco se observó algún resultado con diferencia significativa en ambos grupos.

Tabla 21. Características Psicológicas en Pacientes con TUS y TDAH en función de Tratamiento Farmacológico actual o previo para el TDAH

		Tx Farmacológico para el TDAH (n=11)		No Tx Farmacológico para el TDAH (n=23)		z	p
		n	M±DE	n	M±DE		
Variables Psicométricas	BDI	11	22,18±11,43	16	21,38±13,86		
						81,5	0,753
Depresión	STAI-e	10	77,50±16,84	16	63,19±36,57	70	0,623
Ansiedad	STAI-r	9	87,22±10,66	16	73,44±31,33	64	0,677
Impulsividad	Barrat Total	11	70,36±17,28	15	65,13±12,76	66	0,413
	Impulsividad Funcional FIDI	11	33,54±5,97	15	31,33±5,13	66,5	0,413
	Impulsividad Disfuncional FIDI	11	40,18±8,17	15	39,06±5,43	78,5	0,838

Nota: BDI (Beck Depression Inventory), STAI (State and Trait Anxiety Inventory), BIS (Barrat Impulsivity Scale), FIDI (Functional and Disfunctional Impulsivity), M±DE (Media/Desviación Estándar)

Valoración de la Evolución (Seguimiento y Abstinencia):

En la Tabla 22, se incluyen las comparativas de historia o tratamiento actual farmacológico, así como el estar actualmente recibiendo algún tipo de seguimiento psicoterapéutico. Con respecto al haber recibido o estar recibiendo actualmente tratamiento farmacológico para el TDAH, se observa únicamente una tendencia a menor tiempo de abstinencia en este grupo. Con respecto al estar recibiendo durante el tiempo de seguimiento algún tipo de seguimiento psicoterapéutico se observa una tendencia en tener mayor tiempo de abstinencia (tiempo hasta la recaída en consumo de la sustancia motivo de consulta) en el grupo con algún tipo de tratamiento psicoterapéutico y con respecto a la variable relacionada con el tiempo de seguimiento medido en meses de retención al tratamiento ambulatorio, se halló mayor tiempo de seguimiento con diferencia significativamente estadística en este mismo grupo.

Tabla 22. Abstinencia y Seguimiento de pacientes TUS y TDAH en Función del Tratamiento Farmacológico o Psicoterapéutico

Total (n=36)	Tx Farmacológ ico para el TDAH (n=12)	No Tx Farmaco- lógico para el TDAH (n=24)	χ^2	<i>p</i>	Tx Psicoterapéu- tico (n=22)	No Tx Psicotera- péutico (n=14)	χ^2	<i>p</i>
Abstinencia								
16,7%	8,3%	20,8%	2,824	0,093	27,3%	0%	2,824	0,073
M±DE 1,44±0,37	M±DE 0,58±0,47	M±DE 1,87±0,48			M±DE 1,95±0,55	M±DE 0,64±0,28		
Adherencia								
55,6%	66,7%	50,0%	1,155	0,283	72,7%	28,6%	9,081	0,003
M±DE 4,22±0,34	M±DE 4,83±0,49	M±DE 3,91±0,44			M±DE 5,09±0,32	M±DE 2,85±0,57		

Nota: Tx: tratamiento

Analisis de Supervivencia Kaplan Meier

Abstinencia y Adherencia en función de tener algún tratamiento farmacológico

Se pueden observar las diferencias en la Figura 11 en cuanto a los meses de abstinencia así como en la Figura 12, las diferencias en el tiempo de seguimiento entre los grupos de seguimiento, el grupo con historia o tratamiento actual farmacológico para el TDAH.

Figura 11. Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de abstinencia de pacientes con TUS en función de tener tratamiento farmacológico previo o actual para el TDAH.

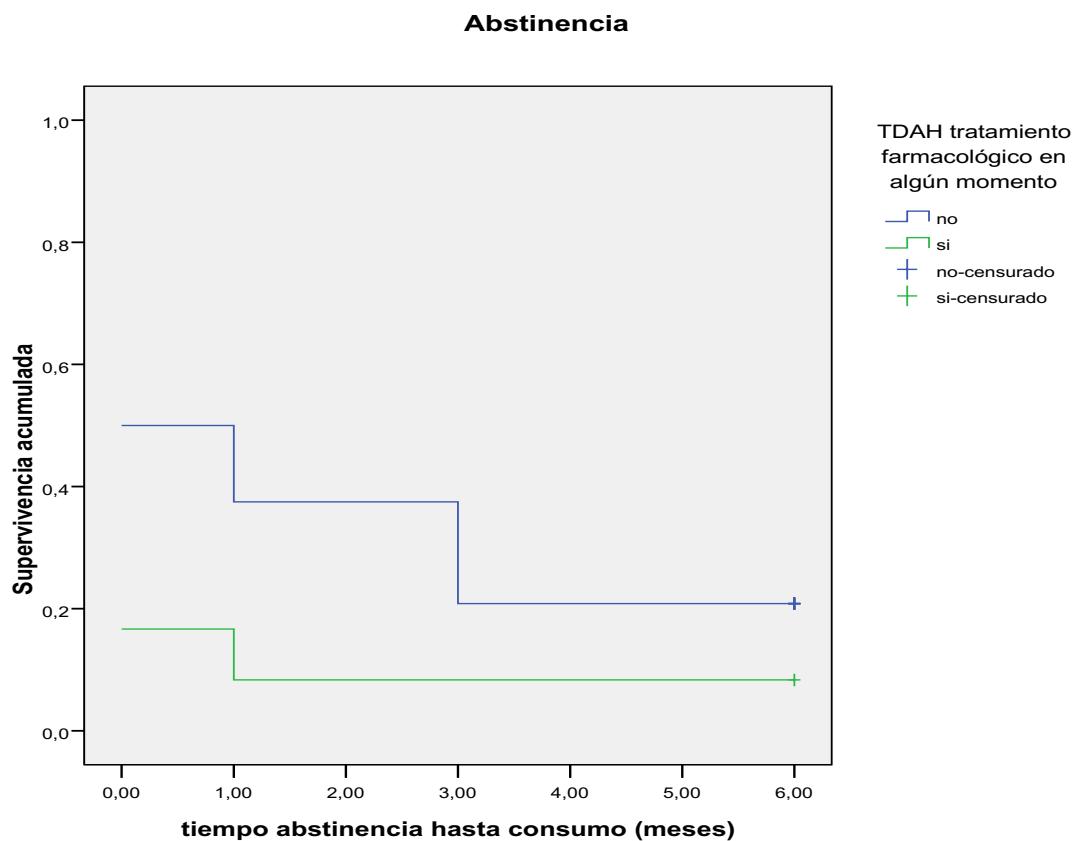
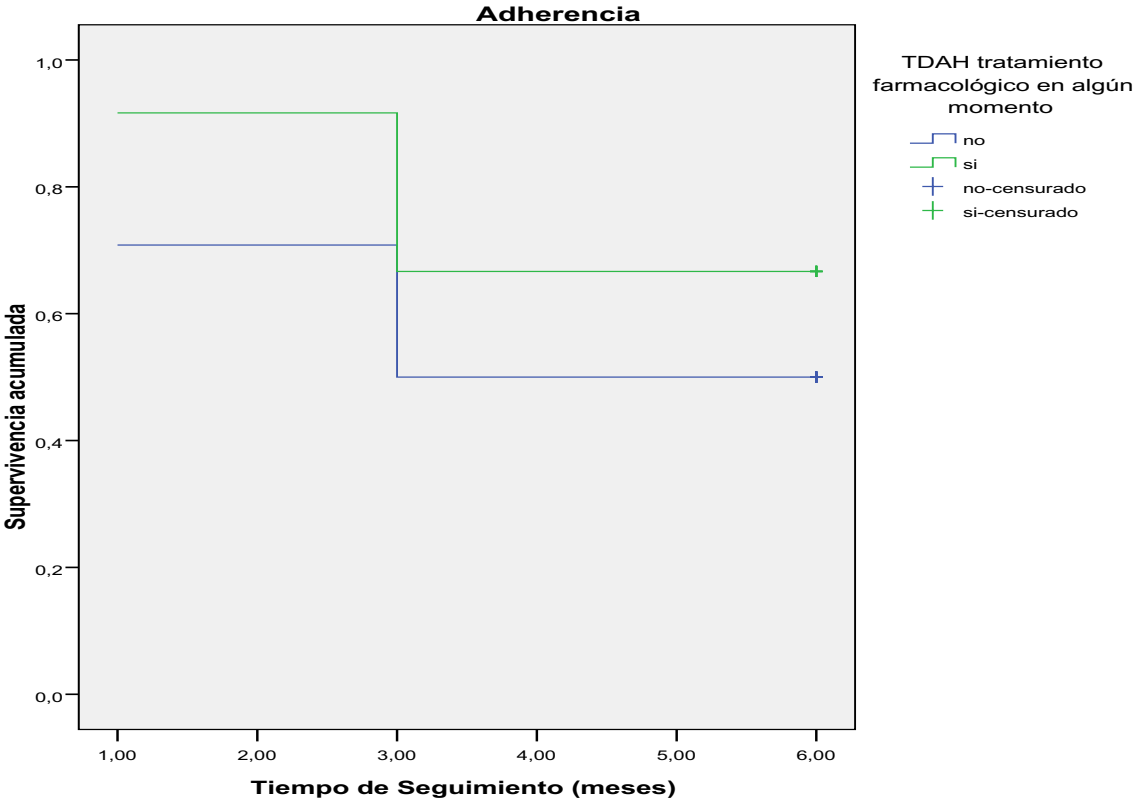


Figura 12. Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de seguimiento (adherencia) de pacientes con TUS en función de tener tratamiento farmacológico previo o actual para el TDAH.



Abstinencia y Adherencia en función de tener algún tratamiento Psicoterapéutico

Se pueden observar las diferencias en la Figura 13 en cuanto a los meses de abstinencia, así como en la Figura 14 las diferencias en el tiempo de seguimiento entre los grupos de seguimiento, el grupo con algún tipo de tratamiento psicoterapéutico.

Figura 13. Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de abstinencia de pacientes con TUS en función de tener algún tipo de tratamiento psicoterapéutico.

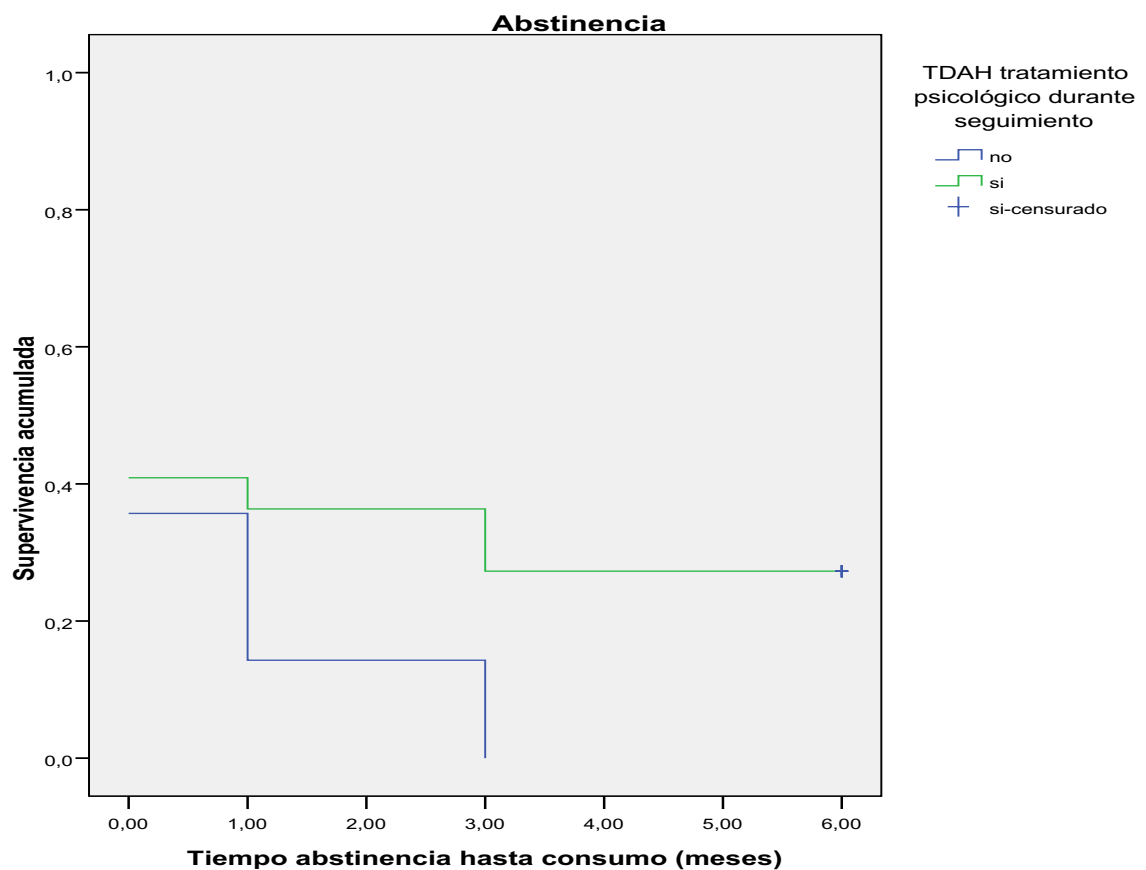
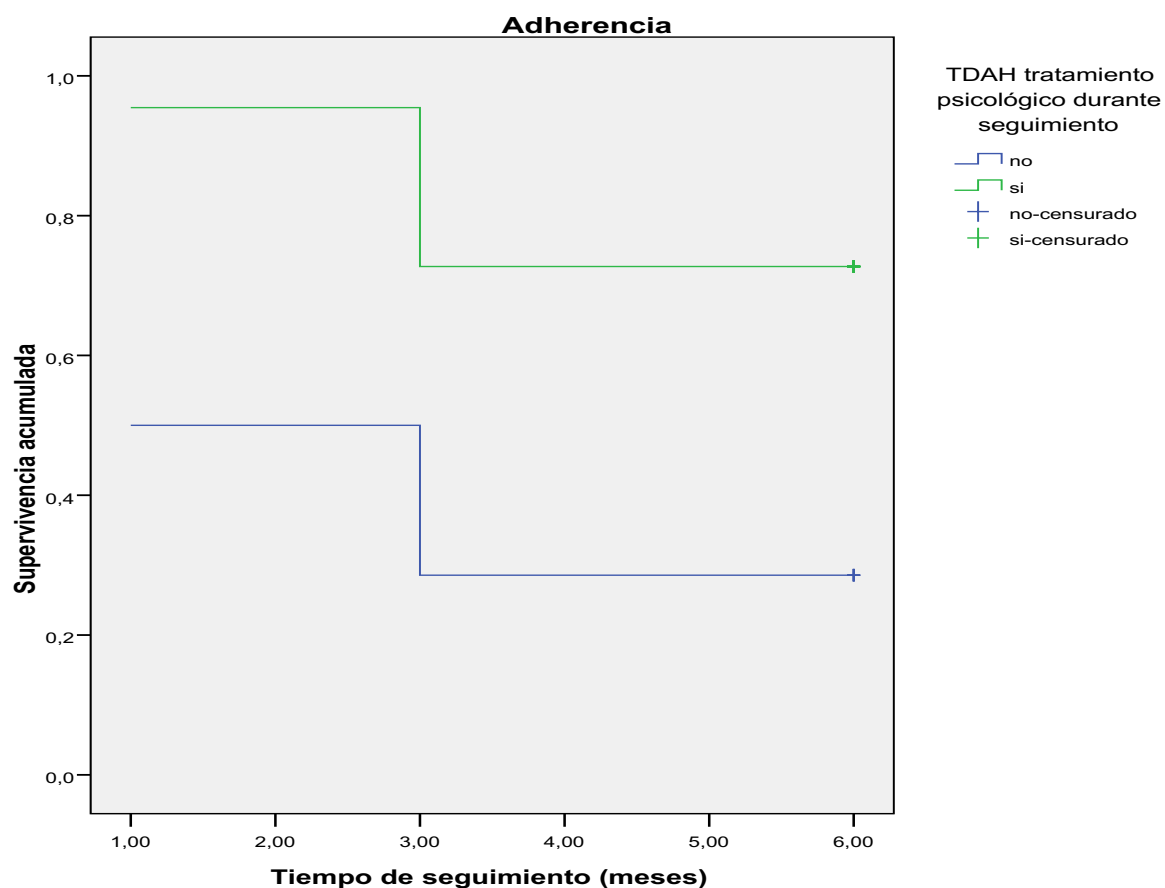


Figura 14. Análisis de supervivencia de Kaplan Meier correspondiente a los meses de seguimiento (adherencia) de pacientes con TUS en función de tener algún tipo de tratamiento psicoterapéutico.



6.2 ESTUDIO 2: Estudio Comparativo de las Características de TDAH, Gravedad del Consumo y Comorbilidad Psiquiátrica en pacientes con TDAH y TUS Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína

6.2.1 Descripción

Considerando que las dos drogas ilegales más consumidas por los pacientes con TDAH del CAS Vall d'Hebron son cocaína y cannabis, se comparan las características del TDAH, gravedad de consumo y comorbilidad psiquiátrica en pacientes con TDAH y trastorno por uso de estas sustancias y que consumen cannabis, cocaína o ambas.

6.2.2 Material y métodos

Tipo de estudio

Por la naturaleza del estudio se relaciona con los de tipo descriptivo transversal.

Selección de muestra de pacientes

Pacientes que consultan al CAS Vall d'Hebrón, mayores de 18 años y que cumplan criterios de TDAH y TUS Cannabis y/o Cocaína, según criterios DSM V en el período comprendido entre Enero 2007 a junio 2017.

Criterios de inclusión y exclusión e Instrumentos de Evaluación son similares a los descritos en el Estudio 1.

Variables principales

- Variables Sociodemográficas: Sexo, edad, estado civil, nivel educativo, antecedentes legales, estado laboral y vivienda.
- TDAH: Presencia o ausencia del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
- Comorbilidad Psiquiátrica: Presencia de algún diagnóstico psiquiátrico correspondientes a los clasificados dentro del EJE I o EJE II en la clasificación DSMIV-TR.
- Variables de Consumo: Tipo de Sustancia, edad de inicio y dependencia del consumo de la sustancia principal, años de consumo, tratamientos previos recibidos, consumo de otras sustancias a lo largo de la vida.
- Gravedad de la Adicción: Medida por las escalas correspondientes al Europ-ASI.

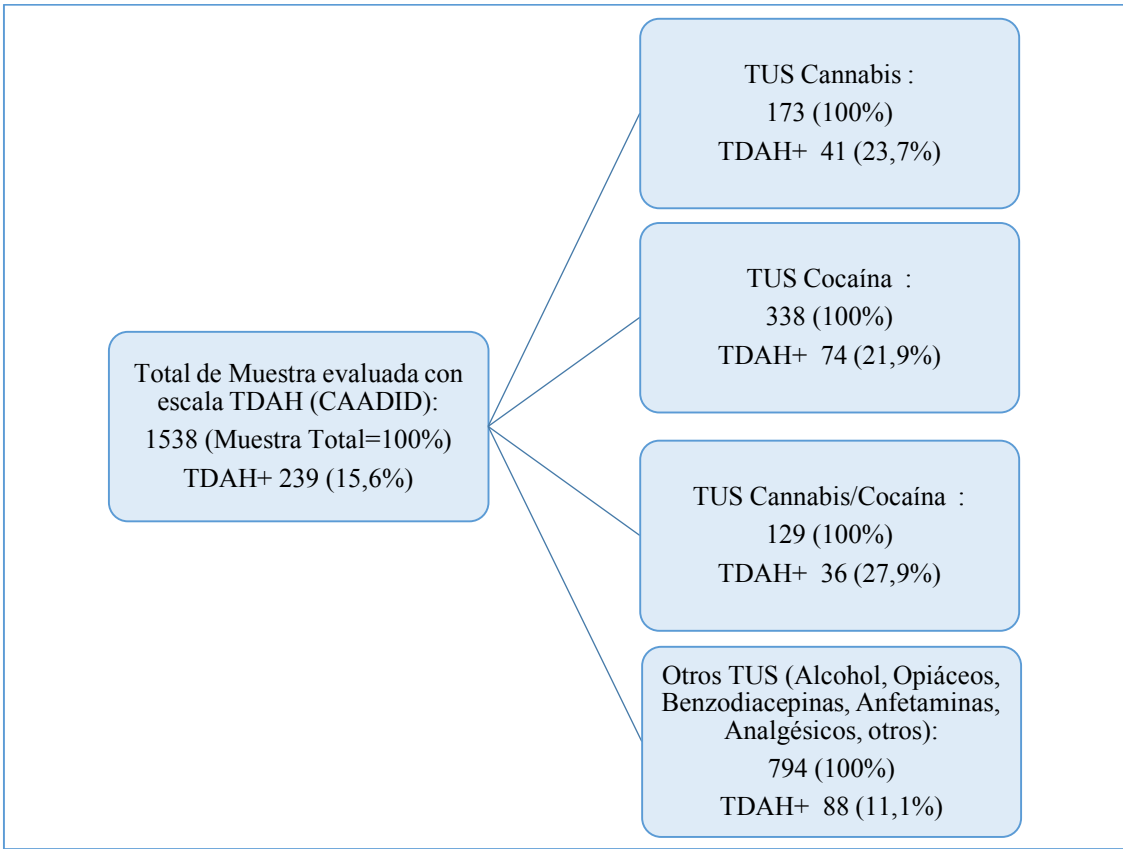
Procedimiento

El proceso de evaluación se realizó en cuatro entrevistas, que tomaron aproximadamente una hora para cada una. Por lo general, el proceso de evaluación psicológica se lleva a cabo al comienzo del proceso de tratamiento por psiquiatras y psicólogos con capacitación previa en adicciones. La secuencia de las entrevistas ocurrió de la siguiente manera: la primera entrevista consistió en explicar los objetivos del estudio, firmar el consentimiento informado y realizar la evaluación de las características sociodemográficas y clínicas; la segunda entrevista fue una entrevista de diagnóstico en la que se utilizaron EuropASI y CAADID para evaluar el TDAH en niños y adultos; Las entrevistas tercera y cuarta consistieron en utilizar SCID-I y SCID-II para evaluar la comorbilidad psiquiátrica. Durante la primera evaluación, el personal entregó cuestionarios autoadministrados, ASRS, WURS, BIS-11 y FIDI, que fueron devueltos durante el proceso de evaluación. La fiabilidad del proceso de diagnóstico es la de las entrevistas semiestructuradas y los criterios DSM para el diagnóstico; cuando hubo dudas diagnósticas, la información se comparó con el terapeuta del paciente.

Análisis de los datos

Se realizaron análisis bivariados y multivariados. La relación entre los grupos de comparación y las variables continuas se probó mediante el análisis de varianza (ANOVA) o la prueba t de Student según el número de grupos comparados. La prueba de Chi-cuadrado se utilizó para comparar variables categóricas. Sólo las variables estadísticamente significativas en los análisis bivariados, y que permitieron la comparación entre los tres grupos, se incluyeron en el modelo de regresión multinomial. El método enter se usó para construir modelos y se utilizó una variable polinómica dependiente para los grupos de comparación (grupo de cannabis, grupo de cocaína, grupo de cocaína / cannabis). Todas las hipótesis estadísticas fueron de dos colas. SPSS, versión 20 para Windows, se utilizó para todos los análisis.

Figura 15. Flujo de pacientes para el estudio 2



Nota: CAADID (Conner's Adult ADHD Interview), TDAH+ (Diagnóstico de TDAH), TUS (Trastorno por Uso de Sustancias)

6.2.3 Resultados

Variables Sociodemográficas y Muestra Total

De los 3208 pacientes que inician tratamiento, 1538 pacientes fueron evaluados y cumplieron los criterios de inclusión. La muestra final consistió en 239 (15,5%) pacientes que cumplieron con los criterios de TDAH para adultos, según lo medido por la entrevista de CAADID. De estos pacientes con TDAH, el uso de sustancias fue el siguiente: cannabis TUS 41 (23,7%), cocaína TUS 74 (21,9 %), cannabis / cocaína TUS 36 (27,9%,) y otras drogas TUS 88 (11,1%).

En cuanto a las variables sociodemográficas (Tabla 23), la muestra estaba compuesta principalmente por hombres, con una edad media de $32,9 \pm 10$ años. El grupo de cannabis era significativamente más joven que los otros grupos. Otras características sociodemográficas no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 23. Variables sociodemográficas de pacientes con TUS y Trastorno por Uso de Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.

	Total n=151 %	Cannabis TUS N=41 %	Cannabis/Cocaína TUS N=36 %	Cocaina TUS N=74 %	χ^2/F	<i>p</i>
Variables Sociodemográficas						
Masculino	80	73,2	86,1	80,8	2,066	0,356
Edad (M $\pm$ DE)	32,9 $\pm$ 10	29,3 $\pm$ 13	33,3 $\pm$ 11	34,9 $\pm$ 7	4,591	0,012
Soltero	69,6	80,5	61,1	67,6	3,656	0,161
Educación Primaria	54,5	50	66,7	50,7	2,872	0,238
Secundaria o Más	45,5	50	33,3	49,3		
Trabajo Activo	23,1	17,9	22,2	26,5	1,034	0,596
Desempleado o Ayudas	76,9	82,1	77,8	73,5		
Antecedentes Legales	45,6	42,1	74,4	33,3	5,314	0,072
Alguna vez en prisión	17,3	13	28,6	13,5	2,529	0,282

Nota: TUS (Trastorno por Uso de Sustancias), M $\pm$ DE (Media/Desviación Estándar), *F* (Prueba Anova de Fisher)

Variables de TDAH e Impulsividad

En cuanto a las características clínicas del TDAH descritas en la Tabla 24, el subtipo combinado fue el más frecuente en todos los grupos (64,2%). Aunque hubo algunas diferencias en los porcentajes entre WURS y ARSS, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de criterios de TDAH entre grupos y escalas. No hubo diferencias en los síntomas de falta de atención entre ninguno de los grupos. Se encontraron algunas diferencias en porcentaje sobre el número de hiperactividad de los criterios de la infancia ($6,4 \pm 2,1$) en todos los grupos. Con respecto a la impulsividad, se encontraron algunas diferencias porcentuales en las escalas de impulsividad cognitiva y motora en la prueba BIS-11, entre los grupos de cannabis y cocaína, con más impulsividad cognitiva en el grupo de cannabis ($22,3 \pm 11,1$ vs. $20,9 \pm 4,9$) y más impulsividad motora en el grupo de cocaína ($25,6 \pm 6,9$ vs. $26,3 \pm 6,8$). La escala de impulsividad FIDI mostró más impulsividad disfuncional en el grupo de cocaína ($42,9 \pm 7,1$) en comparación con el grupo de cannabis ($38,7 \pm 6,8$), pero no se encontraron diferencias significativas en el análisis estadístico.

Tabla 24. Variables relacionadas con TDAH e Impulsividad de pacientes TUS-TDAH Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína

	Total n=151	Cannabis TUS n=41	Cannabis/Coca ína TUS n=36	Cocaína TUS n=74	χ^2/F	p
Presentación TDAH según CAADID						
Inatento	19%	15,2%	26,5%	17,1%	2,87	0,579
Hyperactivo/Impulsivo	16,8%	12,1%	14,7%	20,0%		
Combinado	64,2%	72,7%	58,8%	62,9%		
Puntuación WURS (M $\pm$ DE)	56,8 $\pm$ 17,8	57,1 $\pm$ 15,7	55,5 $\pm$ 18,8	57,3 $\pm$ 18,8	0,10	0,902
Puntuación ASRS (M $\pm$ DE)	15,8 $\pm$ 4,2	16,1 $\pm$ 4,2	15,6 $\pm$ 3,7	15,8 $\pm$ 4,4	0,14	0,87
Número de Criterios CAADID (M $\pm$DE)						
Inatención: Niñez	5,9 $\pm$ 2,4	6,3 $\pm$ 2,1	5,8 $\pm$ 2,5	5,8 $\pm$ 2,5	0,48	0,617
Hiperactividad: Niñez	6,4 $\pm$ 2,1	6,6 $\pm$ 2,1	5,8 $\pm$ 2,6	6,5 $\pm$ 1,8	1,45	0,238
Inatención: Adulto	5,9 $\pm$ 2,4	5,8 $\pm$ 2,3	6,1 $\pm$ 2,6	5,9 $\pm$ 2,5	0,20	0,813
Hiperactividad: Adulto	5,9 $\pm$ 2,5	5,8 $\pm$ 2,4	5,5 $\pm$ 2,9	6,1 $\pm$ 2,3	6,63	0,531
Escala Barrat (M $\pm$DE)						
Impulsividad Cognitiva	21,1 $\pm$ 7,2	22,3 $\pm$ 11,1	19,9 $\pm$ 4,6	20,9 $\pm$ 4,9	0,90	0,409
Impulsividad Motora	25,6 $\pm$ 6,9	25,6 $\pm$ 6,9	24,3 $\pm$ 6,7	26,3 $\pm$ 6,8	0,81	0,444
Impulsividad No Planificada	26,8 $\pm$ 7,4	25,1 $\pm$ 5,4	26,0 $\pm$ 6,7	28,1 $\pm$ 8,6	1,98	0,142
Total	72,4 $\pm$ 14,9	70,2 $\pm$ 13,2	69,2 $\pm$ 15,6	75,3 $\pm$ 14,9	2,17	0,119
Escala Impulsividad FIDI (M $\pm$DE)						
Impulsividad Funcional	33,1 $\pm$ 7,4	30,6 $\pm$ 7,4	33,2 $\pm$ 7,5	34,6 $\pm$ 7,1	1,93	0,151
Impulsividad Disfuncional	41,4 $\pm$ 7,6	38,7 $\pm$ 6,8	41,4 $\pm$ 8,9	42,9 $\pm$ 7,1	2,06	0,134

Nota. TUS (Trastorno por Uso de Sustancias), TDAH (Trastorno por Deficit de Atención con Hiperactividad), CAADID (Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview), FIDI (Functional and dysfunctional impulsivity of Dickman), M $\pm$ DE (Media/Desviación Estándar)

Variables de Consumo

Las variables de consumo recogidas en la Tabla 26, demuestran que la edad al inicio del consumo de cualquier droga y la edad al inicio del TUS fue anterior en el grupo de cannabis. En el análisis de otras drogas, se encontró tendencia en la historia de consumo de alcohol y de opiáceos en el grupo de cannabis/cocaína y cocaína, y significación estadística en politoxicomanía (uso de más de tres sustancias) en grupo cannabis/cocaína. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los años de consumo regular de cannabis, edad más joven al comienzo del consumo de cocaína y el comienzo del consumo regular de cocaína en el grupo de cannabis/cocaína.

Tabla 25. Variables relacionadas con consumo de pacientes TUS-TDAH Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína

	Total n=151	Cannabis TUS n=41	Cannabis/ Cocaína TUS n=36	Cocaína TUS n=74	χ^2/F	<i>p</i>
Edad de Inicio de Consumo de cualquier sustancia (M $\pm$ DE)	16,5 $\pm$ 4,5	14,7 $\pm$ 2,0	15,9 $\pm$ 2,6	18,1 $\pm$ 5,5	9,732	0,0001
Edad de Inicio de cualquier TUS (M $\pm$ DE)	19,7 $\pm$ 6,6	16,3 $\pm$ 2,8	16,7 $\pm$ 3,8	23,2 $\pm$ 7,5	23,324	0,0001
TUS a lo largo de la vida	%	%	%	%	χ^2	<i>p</i>
Alcohol	43,3	27,5	50	48,6	5,587	0,061
Sedantes	9,3	5	16,7	8,1	3,307	0,191
Opiáceos	14	5	22,2	14,9	4,758	0,093
Politoxicomanía	30,7	12,5	66,7	23	30,212	0,0001
Variables de Consumo		(M $\pm$ DE)	(M $\pm$ DE)	(M $\pm$ DE)	χ^2/F	<i>p</i>
Unidades de Cannabis por día en los últimos 6 meses		9,1 $\pm$ 6,5	8,4 $\pm$ 5,1		0,311	0,757
Unidades de Cannabis por día en el último mes		7,6 $\pm$ 7,1	9,8 $\pm$ 5,5		0,866	0,392
Edad de Inicio del consumo de Cannabis		14,6 $\pm$ 3,3	14,1 $\pm$ 1,9		0,658	0,513
Edad de Inicio del TUS de Cannabis		15,8 $\pm$ 6,3	21,7 $\pm$ 24,3		1,388	0,171
Años de Consumo regular de Cannabis		9,7 $\pm$ 8,2	15,9 $\pm$ 6,8		2,712	0,009
Cantidad de cocaína utilizada en los últimos 6 meses (gr/ semana)			5,5 $\pm$ 4,3	5,9 $\pm$ 7,6	0,173	0,863
Cantidad de cocaína utilizada en el último mes (gr/ semana)			3,8 $\pm$ 3,4	4,7 $\pm$ 7,1	0,477	0,636
Edad de inicio del consumo de Cocaína			17,6 $\pm$ 3,1	20,1 $\pm$ 6,3	2,268	0,007
Edad de inicio del TUS de Cocaína			21,5 $\pm$ 7,2	24,4 $\pm$ 6,8	2,02	0,046
Años de consumo regular de Cocaína			10,4 $\pm$ 5,8	9,7 $\pm$ 7,6	0,425	0,672

Nota: TUS (trastorno por consumo o uso de sustancias), M $\pm$ DE (Media/Desviación Estándar)

Gravedad del Consumo

Los resultados de la severidad de la adicción basados en la escala EuropASI recogidos en la Tabla 26, mostraron que el grupo de cannabis tenía significativamente más problemas con respecto al estado de trabajo, y el grupo de cocaína tenía una tendencia a sufrir más problemas de alcohol.

Tabla 26. Variables relacionadas con gravedad del consumo de pacientes TUS-TDAH Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.

	Total n=151	Cannabis TUS n=41	Cannabis/ Cocaína TUS n=36	Cocaína TUS n=74	t/F	p
EuropASI	(M ±DE)	(M ±DE)	(M ±DE)	(M ±DE)		
Médico	0,22 ±0,32	0,24±0,35	0,25 ±0,30	0,20 ±0,31	0,315	0,73
Laboral	0,59 ±0,28	0,67 ±0,28	0,63 ±0,27	0,52 ±0,28	4,221	0,017
OH	0,19 ±0,21	0,14 ±0,19	0,19 ±0,21	0,23 ±0,21	2,392	0,095
Drogas	0,21±0,14	0,19 ±0,09	0,22 ±0,13	0,20 ±0,17	0,276	0,759
Legal	0,16 ±0,24	0,13 ±0,23	0,23 ±0,25	0,14 ±0,23	1,89	0,155
Familiar/Social	0,39 ±0,26	0,40 ±0,25	0,35 ±0,23	0,42 ±0,27	0,938	0,394
Psicológico	0,45 ±0,23	0,44 ±0,24	0,50 ±0,24	0,42 ±0,22	1,573	0,211

Nota: EuropASI (Inventario Europeo de Severidad de la Adicción), M±DE (Media/Desviación Estándar)

Comorbilidad Psiquiátrica

Con respecto a la comorbilidad psiquiátrica Tabla 27, el grupo de cannabis tendió a tener más trastornos del eje I y trastornos psicóticos, pero solo se encontró una diferencia significativa en los trastornos de ansiedad. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en presencia de trastornos de la personalidad, con el grupo A (26.3% vs. 16.7% y 13.9%) en el grupo de cannabis, el grupo B en el grupo de cannabis / cocaína (50.0% vs. 44.7% y 38,9%), y el grupo C en el grupo de cannabis y cannabis / cocaína (18,4 y 19,4% frente a 9,6%). Los resultados de la presencia del trastorno de conducta infantil mostraron que hubo mayor porcentaje en los grupos de cannabis / cocaína y cocaína (48,6% y 42,6%) en comparación con el grupo de cannabis (34,2%).

Tabla 27. Variables relacionadas con la comorbilidad psiquiátrica de pacientes TUS-TDAH Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.

	Total n=151 %	Cannabis TUS n=41 %	Cannabis / Cocaína TUS n=36 %	Cocaína TUS n= 74 %	χ^2	<i>p</i>
Eje I	63,0	72,5	47,2	66,2	5,736	0,057
Depresión Mayor	43,2	46,2	37,1	44,6	0,720	0,698
Trastorno de Ansiedad	25,5	40,0	13,9	23,3	7,169	0,028
Trastorno Psicótico	6,8	7,5	14,3	2,7	5,014	0,080
TCA	7,3	5,0	8,3	8,1	0,439	0,803
Trastornos de Personalidad (Eje II)	56,2	63,2	62,1	50,0	2,224	0,329
Clúster A	17,8	26,3	16,7	13,9	2,667	0,264
Clúster B	43,2	44,7	50,0	38,9	1,261	0,532
Clúster C	14,3	18,4	19,4	9,6	2,628	0,269
Trastorno Límite de la Personalidad	24,7	23,7	30,6	22,2	0,923	0,630
Trastorno Antisocial de la Personalidad	28,8	26,3	38,9	25,0	2,410	0,300
Trastorno de Conducta en la niñez	41,8	34,2	48,6	42,6	1,579	0,454

Note. TUS (trastorno por consumo de sustancias), TCA (trastorno de la conducta alimentaria)

Análisis Multivariante

El análisis multivariado permite la comparación por pares de grupos. En la Tabla 28, se presenta el modelo resultante fue estadísticamente significativo ($\chi^2 = 79.285$, $p \leq 0.0001$; Cox = 0.454). Las principales variables que se mantuvieron significativas fueron: el grupo de cannabis en comparación con el grupo de cocaína mostró una edad significativamente menor al inicio de cualquier TUS, más frecuencia de trastorno de ansiedad a lo largo de la vida y más discapacidades laborales evaluadas por EuropASI. El grupo de cannabis en comparación con el grupo de cocaína / cannabis mostró una mayor prevalencia de trastorno de ansiedad de por vida y una mayor frecuencia de uso de polisustancias. Finalmente, el grupo de cocaína / cannabis mostró un inicio más temprano de cualquier SUD y una mayor prevalencia de uso de polisustancias que el grupo de cocaína (ver Tabla 28).

Tabla 28: Análisis Multivariante de las variables significativas de pacientes TUS-TDAH Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína.

Análisis Multivariante															
	Cannabis vs Cocaína TUS					Cannabis vs Cocaine/Cannabis TUS (2 cnn)					Cocaína vs Cocaína/ Cannabis TUS				
	Wald	p	Exp (B)	95% CI		Wald	p	Exp (B)	95% IC		Wald	p	Exp (B)	95% CI	
Ansiedad (a lo largo de la vida)	4.582	0.032	0.265	0.078	0.894	6.095	0.014	6.111	1.452	25.720					
Edad de Inicio de cualquier TUS	5.603	0.018	0.752	0.595	0.952						6.161	0.013	0.810	0.687	0.957
Escala laboral de EuropASI	4.149	0.042	7.458	1.079	51.555										
Policonsumo						15.143	0,0001	0.071	0.019	0.270	8.459	0.004	0.210	0.073	0.601

Note. TUS (trastorno por consumo de sustancias)

Discusión General

7. Discusión General

Características clínicas y psicopatológicas de pacientes con trastornos por uso de sustancias en función de presentar un trastorno por déficit de atención e hiperactividad comórbido en una muestra de seguimiento a 6 meses

Comorbilidad TUS-TDAH

Este estudio confirma la alta prevalencia de TDAH en pacientes con TUS descrita previamente en otros estudios. Esta alta prevalencia ha sido explicada por varios factores, dentro de estos se encuentran variables neurobiológicas, genéticas y psicosociales, como factores causales y estrechamente relacionadas en la comorbilidad TDAH y TUS (Soler Artigas et al., 2019; Lisdahl et al., 2016).

Algunas teorías relacionan el desequilibrio entre el control inhibitorio y la red de procesamiento de motivación y recompensa como responsables del aumento del riesgo de TUS en el TDAH (Adisetiyo, 2018). Las teorías de la automedicación explican que las personas con trastornos mentales eligen drogas específicas dependiendo de la interacción entre la acción psicofarmacológica de la droga y el alivio que esta provoca al malestar psicofísico que presentan.

Se describe también la influencia de factores de riesgo psicosocial, incluidos los estilos de crianza, la tolerancia familiar sobre el uso de drogas, el abuso sexual infantil, el desempleo y la presión de grupo. (Danielsson et al., 2016; Hines et al., 2016; Kosty et al., 2015; Lehn et al., 2007).

La evolución de los pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias es una variable compleja, por un lado por lo multifactorial de todos los factores implicados, como por la dificultad para la medición de la misma. Varios estudios han recopilado información importante al respecto de la evolución en el TUS, tomando en cuenta el alto porcentaje de abandono de cualquier modalidad de tratamiento, así como el alto porcentaje de recaída en consumo de los pacientes con alguna adicción (Carroll et al., 2014; Jalali et al., 2019). Si la evolución es compleja en el TUS, el presentar comórbido un trastorno por déficit de atención con hiperactividad aumenta la complejidad, con el agravante de que también se describen altas tasas de abandono del tratamiento en la población con TDAH (Gajria et al., 2014).

Variables Sociodemográficas y de Consumo

Las variables que han presentado relevancia al demostrar significancia estadística en los resultados son: la edad, siendo más jóvenes los pacientes con diagnóstico de TDAH, el consumo de cannabis como droga que motivo la consulta así como por su consumo a lo largo de la vida, y paradójicamente un menor consumo de alcohol en el grupo con diagnóstico comórbido de TDAH. Varios estudios han descrito al TDAH como un factor de riesgo para el inicio temprano de consumo de sustancias (Chang, Lichtenstein & Larsson, 2012; Charach et al., 2011). Al ser en general, el TDAH el primer diagnóstico, se puede deducir que factores intrínsecos al TDAH podrían explicar en parte este riesgo; dentro de estos factores se menciona a nivel biológico: un sistema dopaminérgico y circuito de recompensa disfuncionales (Koob & Volkow, 2016; Volkow et al., 2012); a nivel genético: la presencia de genes comunes para ambas patologías, (Skoglund et al., 2015; Yule et al., 2017); a nivel conductual: búsqueda de sensaciones, dificultades neurocognitivas que influyen en la percepción real de los riesgos y de sus posibles consecuencias y más impulsividad e hiperactividad en la niñez y adolescencia. Asimismo y sin ser menos importante se encuentran otros factores ambientales y sociales (Chang et al., 2012; Kaye et al., 2016; Slobodin & Crunelle, 2019).

Con respecto al cannabis como la droga más frecuentemente consumida, hay mucha literatura que relaciona la comorbilidad TDAH-consumo de cannabis como muy frecuente (Charach et al., 2011; Patel et al., 2018); esta frecuente comorbilidad se podría relacionar tanto con factores psicosociales como neurobiológicos. Se ha descrito que el TDAH comórbido podría relacionarse con más gravedad del trastorno por uso de cannabis, esta gravedad en algunos estudios se traduce en consumo más frecuente, con mayores cantidades de la sustancia y con períodos de uso más largos; el TDAH de tipo combinado es el más frecuentemente descrito en los consumidores de cannabis, así como grados más altos de hiperactividad e impulsividad en este grupo (Brandt, Rehm & Lev-Ran, 2018; Mannuzza et al., 1993). Estudios recientes han identificado una alta correlación genética así como cuatro nuevos loci significativos en todo el genoma humano que relacionan TDAH y TUS por cannabis (Soler Artigas et al., 2019).

Cuando se valoran las variables relacionadas con el consumo, destacan el ser más jóvenes para el inicio del consumo así como para el inicio de la dependencia los pacientes TDAH; una de las variables con más impacto de la comorbilidad TDAH-TUS es la edad más

temprana tanto para el inicio como para la dependencia de cualquier sustancia en comparación con grupos sin TDAH (Arias et al., 2008; Chang et al., 2012; Charach et al., 2011). El iniciar más joven una adicción implica más tiempo de exposición y daño en el SNC, más cronicidad y más impacto negativo tanto en la salud mental como física, así como la disfuncionalidad y riesgo social que implica el consumo de sustancias. Se ha relacionado el inicio temprano en el consumo de sustancias con el TDAH, por la dificultad en la autorregulación, “búsqueda de novedades”, inquietud e impulsividad, dificultades en el control de la conducta y "desinhibición" (Crunelle et al., 2018). Los déficits neurocognitivos y la disfunción ejecutiva, se relacionan con dificultades en la infancia para el desarrollo en los ámbitos académicos y sociales, con un aumento del riesgo para presentar conductas desafiantes, incumplimiento de normas y comportamiento antisocial, conductas consideradas como factores de riesgo y/o favorecedoras para el inicio del consumo de sustancias (Charach et al., 2011).

Comorbilidad Psiquiátrica

En la valoración de la comorbilidad psiquiátrica no se encontraron diferencias en las patologías incluidas en el Eje I (Trastornos depresivos, ansiosos, psicóticos primarios o psicóticos inducidos), contrario a lo esperado este resultado no mostró diferencias. Varios estudios describen la frecuente comorbilidad entre TUS-TDAH y depresión, e incluso ansiedad, aunque muchos de estos están descritos en relación al uso de una droga en específico (Levin et al., 2018; Levin et al., 2004; Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014), no obstante nuestro resultado está en línea con estudios que incluso han encontrado índices más bajos de depresión y psicosis en consumidores de cannabis con TDAH hospitalizados (Patel et al., 2018), aún cuando hay que tomar en cuenta el momento y lugar en donde se realizan estos estudios.

En el Eje II, los trastornos de personalidad, los resultados presentaron diferencias estadísticamente significativas; trastornos del clúster A y clúster B fueron más prevalentes en el grupo de pacientes con diagnóstico de TDAH. Varios estudios describen alta comorbilidad con los trastornos del clúster B tanto en el TUS como en el TDAH (Daigre et al., 2013a; Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014; Weissenberger et al., 2017); incluso se ha descrito que la comorbilidad entre el TDAH y el trastorno antisocial incrementan significativamente el riesgo para consumo de sustancias en adolescentes (Charach et al., 2011; Faraone et al., 2015; Kessler et al., 2006; Looby, 2008).

Dentro de los trastornos del clúster B destaca el trastorno antisocial de la personalidad, esta relación esta ampliamente descrita en varios estudios (Biederman et al., 2012; Daigre et al., 2013b; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014). Son varias las teorías alrededor de esta comorbilidad; déficits neurocognitivos y disfunción ejecutiva, se relacionan con dificultades en la infancia para el desarrollo en los ámbitos académicos y sociales, con un aumento del riesgo para presentar conductas desafiantes, incumplimiento de normas y comportamiento antisocial. Estudios describen prevalencias de 34.5% del trastorno límite de la personalidad en consumidores de alcohol; así como también se ha descrito hasta un 51.8% de trastorno antisocial de la personalidad en personas con TDAH y cualquier TUS (Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014). Esta comorbilidad también ha sobrepasado la especificidad del consumo de una u otra droga, ya que ha sido relacionado en el consumo de cocaína, cannabis, OH y opiáceos (Barkley, 2015; Daigre, Terán, et al., 2013; Roncero et al., 2019).

Poco se ha descrito sin embargo con respecto a la alta prevalencia de trastornos de personalidad del clúster A en la comorbilidad TUS-TDAH; se podría deducir que esta prevalencia esta más relacionada en función a la droga de consumo y no a la comorbilidad TUS-TDAH en general. Se ha descrito más prevalencia de rasgos internalizantes en el consumo de cannabis y/o drogas depresoras (Fergusson et al., 2011) en los que el consumo de cannabis puede ser utilizado para disminuir el malestar relacionado con este tipo de trastornos; o como una consecuencia del consumo a largo plazo de cannabis, en donde se describe sintomatología paranoide, autoreferencial o cuadros psicóticos similares a los descritos en personas con trastornos de personalidad del clúster A sin historial de consumo, la coincidencia con este estudio es la mayor prevalencia de uso de cannabis en comparación con otras drogas (Fergusson et al., 2011), factor que podría relacionarse con este resultado.

Otro diagnóstico significativamente más presente en el grupo de pacientes con TDAH, es el trastorno de conducta durante la infancia. Algunos estudios sugieren que el riesgo de presentar a futuro un trastorno por uso de sustancias en niños y adolescentes con TDAH, puede estar mediado por el trastorno de conducta infantil, con factores precipitantes como la asociación con un grupo de pares desviado, aún cuando es necesario tomar en cuenta la sustancia de consumo y la presencia de otros factores psiquiátricos y sociales (Charach et al., 2011; Looby, 2008).

Gravedad de la Adicción

En la medición de la gravedad de la adicción por la escala Europ-ASI, el perfil de empleo y el perfil de drogas presentan mayor puntuación en el grupo con TDAH. Este hallazgo coincide con los resultados de varios estudios en donde se describe que el TDAH a largo plazo produce disfuncionalidad a nivel laboral, esto en relación a dificultades en el desarrollo neurocognitivo, adaptación social e impacto a nivel familiar (Fergusson & Boden, 2008; Patel et al., 2018); así mismo la presencia de TDAH en consumidores de drogas infiere un peor pronóstico o mayor gravedad para el TUS, se describen factores como más hospitalizaciones, más recaída en consumo, o períodos cortos de abstinencia y pobre adherencia a los tratamientos tanto farmacológicos como psicoterapéuticos (Crunelle et al., 2018; Estévez et al., 2016; Levin et al., 2004). Así mismo si relacionamos que los pacientes con TDAH empiezan con un consumo problemático a más temprana edad y tienen más comorbilidad psiquiátrica con trastornos de personalidad, la relación con más gravedad de consumo es más consistente.

Sintomatología Psicológica

Se pasaron cuestionarios y entrevistas para valorar la presencia de síntomas depresivos, ansiosos así como para la medición de la impulsividad. Con relevancia estadística se encontró la impulsividad, con diferencia en prácticamente todas las subescalas de los dos instrumentos utilizados, BIS (Barrat Impulsivity Scale) y la FIDI (Functional and Disfunctional Impulsivity Inventory). En la escala de Barrat destacaban la impulsividad cognitiva y motora, y en la escala FIDI destacaba únicamente la impulsividad disfuncional. La impulsividad es una de las características comunes de varios trastornos mentales, siendo un síntoma prototipo tanto en el TDAH como en el trastorno por uso de sustancias. Los pacientes con trastorno por uso de sustancias ya presentan altos niveles de impulsividad, que sumado a la impulsividad propia del TDAH, hacen que esta sea un factor de riesgo grave al juntar ambas patologías. Esto es concordante con estudios previos que establecen una relación entre la impulsividad elevada con patología dual (Loree, Lundahl & Ledgerwood, 2015). El TUS como el TDAH coexisten frecuentemente con otros trastornos mentales tales como el trastorno límite, trastorno antisocial de la personalidad y ansiedad, mismos que tienen relación con la impulsividad (Daigre et al., 2013a; Rodríguez-Cintas et al., 2016a). Se ha demostrado que resultados alterados en la FIDI se relacionan con una peor adherencia al tratamiento en pacientes con trastorno por uso de sustancias (Rodríguez-Cintas, 2018). Es

importante destacar que en la escala FIDI en este estudio, sólo sea significativa la presencia de impulsividad disfuncional en el grupo comórbido TUS-TDAH; en parte es de esperar que el sumar dos patologías en las que la impulsividad es un sustrato esencial, lo que prevalece es la versión negativa de la misma, es decir la impulsividad que genera disfuncionalidad, explicando así las dificultades a largo plazo para el correcto desarrollo laboral, familiar y social; ensombreciendo el pronóstico y la evolución del TUS (policonsumo, gravedad de la adicción, dificultad para la abstinencia y adherencia a los tratamientos) y del TDAH (incrementando las dificultades neurocognitivas y del control de los impulsos).

En la valoración de síntomas como la depresión y la ansiedad, por medio de pruebas como el inventario de Beck y el STAI, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, podríamos relacionar este hallazgo como lo encontrado en la comorbilidad psiquiátrica del Eje I en este mismo grupo. La valoración de características psicopatológicas tales como la ansiedad y depresión, es importante a la hora de identificar comorbilidad con otras enfermedades mentales o el posible riesgo del desarrollo de las mismas, así como el impacto de la presencia de estas alteraciones en el curso evolutivo de ambos diagnósticos.

Análisis Multivariante

En el análisis multivariante de regression logística, tras la corrección de Bonferroni, se decidió incluir las variables relacionadas con gravedad de consumo y comorbilidad psiquiátrica, de tal manera que pudiera existir un punto de comparación lógico. Se analizaron la sustancia principal de consumo, edad, edad de inicio del TUS, el Trastorno Antisocial y la escala del perfil de drogas del EuropASI. El análisis detectó que la edad así como la escala de drogas, seguían permaneciendo significativas en el grupo con diagnóstico de TDAH. En lo que corresponde a la edad, se confirma a la influencia del TDAH en el inicio más temprano en el ámbito de las drogodependencias, hay varias posibles vías que explican este resultado. Por un lado el TDAH y el TUS son trastornos familiares con una heredabilidad aproximada del 80% para el TDAH y del 40-80% para el TUS según la droga de consumo, se describen también contribuciones genéticas y exposición al TUS de los padres (Charach et al., 2011; Cunill et al., 2015; Kronenberg et al., 2015). Se ha descrito el riesgo de transmitir TUS en familias con TDAH que se corresponden a un riesgo asociado al TUS en sí, así como el riesgo asociado por la coexistencia de TDAH y TUS (Yule et al., 2017).

Por otro lado el inicio del consumo a edades más tempranas se puede correlacionar en ambos trastornos, por factores socioculturales tales como: actividades sociales, disponibilidad de las drogas, posibles consecuencias legales, disparidad económica e implementación inadecuada de políticas relacionadas con las drogas (Crunelle et al., 2018; Slobodin & Crunelle, 2019). El uso de drogas y la vulnerabilidad en grupos de alto riesgo pueden tener una gran importancia para comprender el vínculo entre el TDAH y el TUS en determinadas culturas (Luo & Levin, 2017), el entender e identificar estos factores es básico a la hora de establecer medidas preventivas y terapéuticas en los grupos de riesgo (Weissenberger et al., 2017).

Con respecto a la mayor gravedad en la escala de drogas del Europ-ASI para el grupo con TDAH, se demuestra que el consumo es más grave en general, relacionado posiblemente con una edad más temprana para el inicio del uso de sustancias y mayor probabilidad de politoxicomanía (Yule et al., 2017); también se han descrito mayor probabilidad de intentos de suicidio, más hospitalizaciones, menos probabilidades de lograr la abstinencia, y tasas más bajas de adherencia al tratamiento. Tomando en cuenta que el índice Europ-ASI mide el impacto de la adicción en las áreas: médica, socio-familiar, laboral, consumo de alcohol y otras drogas, legal y psicológica (Bobes et al., 2007); se deduce que la afectación en la escala de consumo de alcohol y otras drogas empobrece las expectativas de una evolución favorable, tanto del TUS como del TDAH (Arias et al., 2008; Wilens & Morrison, 2012).

Evolución del Consumo

En la valoración de la evolución a lo largo de 6 meses de seguimiento, se encontró que los pacientes con diagnóstico de TDAH tenían menos meses de abstinencia en comparación con los no TDAH; este grupo presentó recaída más temprana en el consumo de la sustancia principal de consulta (menos meses de abstinencia respecto al inicio del tratamiento). Existen múltiples variables relacionadas con las recaídas en pacientes con TUS, características sociodemográficas, antecedentes personales, gravedad de la adicción, motivación hacia el cambio y la actitud general ante el tratamiento se describen como básicas a la hora de alcanzar la abstinencia (Grau-López et al., 2012). Otras variables relacionadas son: ser policonsumidor, tiempo acumulado de consumo y factores de riesgo como el uso de la vía endovenosa. Con respecto a la presencia del TDAH comórbido con TUS se ha

descrito variables como el inicio de consumo a una edad temprana, el uso de múltiples sustancias (policonsumo), más frecuencia de hospitalizaciones y recaídas más tempranas y frecuentes después de haber logrado la abstinencia (Arias et al., 2013; Crunelle et al., 2013; Hagen et al., 2017). Variables como la comorbilidad psiquiátrica y médica, antecedentes legales, pobre motivación hacia el tratamiento y una escasa implicación familiar, son factores de riesgo para la recaída (Daigre, Roncero, et al., 2013b; Dalsgaard et al., 2015; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014).

Se ha relacionado que la impulsividad, las dificultades neurocognitivas relacionadas con la planificación de tareas, ambas presentes tanto en el TDAH como en el TUS, podrían relacionarse con un aumento de la recaída ante la dificultad de el autocontrol durante los períodos de craving, tomando en cuenta la droga de consumo (Hanna et al., 2017; Perugi et al., 2019; Viola et al., 2014).

El grupo con diagnóstico comórbido de TDAH, presentó menos meses de seguimiento en el tratamiento ambulatorio del TUS, con abandono más temprano al mismo (menos meses de seguimiento o retención en tratamiento a partir del inicio). Son varios los estudios previos que describen dificultades en el seguimiento a largo plazo tanto en pacientes TDAH como en pacientes TUS. En el TDAH, se describen dificultades tanto en el seguimiento como en la adherencia a los tratamientos farmacológicos (Gajria et al., 2014), con tasas de hasta un 50% de mala adherencia al tratamiento farmacológico (Kooij et al., 2013). Se describe el vínculo estrecho entre la retención en tratamiento y la adherencia al tratamiento farmacológico, siendo el éxito de este último el que puede influir en mejorar la retención; estudios han objetivado que dosis más altas de metilfenidato se asociaron con mejor adherencia al tratamiento a largo plazo (Levin et al., 2018). Otros estudios describen que a mayor gravedad del TDAH menos adherencia existe a los tratamientos psicofarmacológicos.

Con respecto al TUS y la retención en el seguimiento terapéutico, se han descrito tasas de abandono de tratamiento del 23,6% al 30,5% en pacientes con mayor impulsividad (Rodríguez-cintas, 2018). Las estimaciones de tasas de abandono de los programas de tratamiento en centros de tratamiento para el trastorno por uso de sustancias van desde un 20% hasta un 70%, comparativamente con centros de salud mental en donde las tasas de abandono varían entre el 35 y el 55% (Cramer y Rosecheck, 1998). Existen programas para promover la adherencia como grupos de autoayuda como los 12-Pasos de Narcóticos Anónimos (NA), no han podido asegurar la retención del tratamiento adecuadamente. En el

momento actual no se ha detectado un perfil consistente de "abandono del tratamiento", desde una perspectiva clínica. Este estudio demuestra que la comorbilidad TDAH-TUS es de riesgo para el abandono más temprano al seguimiento terapéutico en un centro especializado para el tratamiento de las adicciones.

La combinación de menor abstinencia y poco tiempo de retención el seguimiento terapéutico ambulatorio, en el grupo con diagnóstico de TDAH, es un hallazgo importante principalmente por que es la evidencia de que el pronóstico a largo plazo, o las expectativas de éxito terapéutico en este grupo son más pobres. Varios estudios demuestran que casi la mitad de los pacientes que inician el tratamiento y no logran la abstinencia, o se mantienen en consumo activo, presentan poca retención o seguimientos más cortos en los tratamientos ambulatorios, con tasas de abandono a los seis meses de hasta un 53% (Ortal et al., 2015).

Subanálisis de los pacientes con diagnóstico de TDAH, en función de tratamientos previos y actuales recibidos

El subanálisis del grupo en los pacientes con diagnóstico de TDAH presentó más retos a la hora de realizar un análisis estadístico, se compararon las características sociodemográficas, comorbilidad psiquiátrica, gravedad del consumo y evolución en función haber recibido previamente o durante el tiempo de seguimiento, algún tratamiento psicofarmacológico para el TDAH; así como en función de recibir durante este mismo período, algún tipo de intervención psicoterapéutica (psicoterapia individual, abordaje familiar, grupal, psicoeducativa).

Variables Sociodemográficas y de Consumo

El grupo de pacientes con tratamiento farmacológico previo o actual para el TDAH, presentó tendencia a tener mayor nivel educativo (secundaria o más), hay poco descrito sobre este hallazgo. Se puede deducir que el tener más nivel educativo podría implicar más oportunidad de acceso a servicios de salud especializados, y por los mismo más posibilidad de tratamiento; si que se ha descrito que factores socioculturales pueden influir en la evolución del TUS-TDAH (Slobodin & Crunelle, 2019), no obstante otros estudios han identificado que la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con mayor nivel académico influyó en menor adherencia, explicado desde el peso de más estigma, menor tolerancia a los efectos secundarios farmacológicos o poca mejoría percibida (Gajria et al., 2014).

En el grupo de tratamiento psicofarmacológico la droga más consumida tanto como motivo de consulta, como a lo largo de la vida, fué el cannabis; mientras que en el grupo sin tratamiento fueron las drogas estimulantes (cocaína/anfetaminas). Hay dos posibles maneras de relacionar estos hallazgos, uno es que los consumidores de cannabis crónicos inician a más temprana edad el contacto con los servicios de salud, y que el mismo cannabis potencia los déficits neurocognitivos provocando mayor gravedad del TDAH, por lo que se precisa más el tratamiento (Hanna et al., 2017; Patel et al., 2018). En esta misma línea podríamos decir que el consumo de cocaína al ser un psicoestimulante, produce una relativa mejoría o menor percepción de la sintomatología del TDAH, lo que a su vez influye a largo plazo en menor contacto sanitario para tratamiento del mismo (Herrero et al., 2008; Silva et al., 2014b; Young & Sedgwick, 2015).

Gravedad del consumo, comorbilidad psiquiátrica y sintomatología psicológica

Estos dos grupos no presentaron diferencias significativas en las variables relacionadas con gravedad del consumo, comorbilidad psiquiátrica, impulsividad o pruebas psicométricas; este dato nos sugiere que ambos grupos comparten características similares a nivel psicopatológico, y que en general lo que hace la diferencia es la droga de consumo.

Evolución del Consumo

Al valorar la evolución de los pacientes, se identificó tendencia en más tiempo de abstinencia en el grupo de pacientes sin tratamiento para el TDAH, tomando en cuenta que en este grupo la mayoría de pacientes son consumidores de estimulantes (cocaína/anfetaminas) y que en el grupo con tratamiento farmacológico, la mayoría son consumidores de cannabis, relacionándose el cannabis con más dificultad a la hora de mantener la abstinencia a largo plazo (Fergusson & Boden, 2008; Hanna et al., 2017; Patel et al., 2018).

El recibir o no algún tipo de apoyo psicoterapéutico, identificó que el grupo con algún tipo de apoyo psicoterapéutico presentó más tiempo de abstinencia medido en meses hasta la recaída a la droga que ha motivado la consulta. Varios estudios describen que el abordaje integral en el que se asocia la psicoterapia, presenta resultados más favorables en la evolución del tratamiento. La psicoterapia como parte de un tratamiento integral, se ha relacionado con mayor retención en tratamiento, mismo que a su vez se relaciona con más tiempo de abstinencia, con lo que este estudio confirma lo expuesto, ya que el tiempo de seguimiento o de retención en tratamiento fue más largo en el grupo con algún tipo de apoyo

psicoterapéutico (Luo & Levin, 2017; Torrens et al., 2012; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2019).

Limitaciones y fortalezas

Las limitaciones que se observaron a lo largo del estudio han sido las relacionados con las dificultades de la retención en tratamiento inherentes ya de por sí a los pacientes con TUS, así mismo la no verificación por medios objetivos biológicos de la abstinencia reportada por los pacientes. Otra limitante es la no valoración de la motivación (Prochaska & DiClemente, 1983) de los pacientes, de cara a que este factor puede influenciar la retención en tratamiento y la abstinencia, así como la creencia y las actitudes de los pacientes ante el tratamiento. Limitaciones propias del subanálisis de los pacientes con diagnóstico de TDAH fueron asociadas al tamaño pequeño de la muestra y a un abandono más temprano del seguimiento. Hubo la necesidad de limitar el análisis a tres meses de seguimiento para poder tener un análisis más completo y realista. Otras limitaciones que se han de tomar en cuenta es el uso de otros psicofármacos incluyendo el número de estos. Se realizaron análisis estadísticos de el uso de otros psicofármacos, sin embargo al ser una muestra pequeña las comparaciones entre grupos perdían sentido estadístico, razón por la cual no se tomaron en cuenta y quedan como tarea para una futura investigación con una muestra mayor de pacientes.

Las fortalezas de el estudio están relacionadas con el hecho de ser un estudio naturalístico, se excluyeron del análisis a los pacientes que fueron evaluados pero que hacían seguimiento en centros de internamiento o comunidades terapéuticas, así como también que el porcentaje de pacientes con dependencia de opiáceos o de fármacos de prescripción médica fue bajo, ya que en este grupo la adherencia al tratamiento o la retención en seguimiento terapéutico puede estar sesgada por la inminente necesidad de los tratamientos para esos padecimientos. Se debe de considerar que la evolución en este estudio es más a corto plazo; por lo que se cuenta con la información necesaria para identificar los riesgos asociados a un abandono temprano del tratamiento, sin embargo se carece de los beneficios de hacer seguimientos longitudinales largos, en los que variables como la abstinencia pueden ser más integralmente analizadas, así como los efectos de tratamientos que producen efectos a largo plazo. Estudios a largo plazo en población TDAH-TUS grave demuestran el beneficio del tratamiento psicofarmacológico para disminuir el riesgo de recaída y aumentar la adherencia a los procesos terapéuticos (Bihlar Muld et al., 2015).

No obstante, este tipo de estudios es complejo y un reto para los investigadores, al realizarlos en población de consumidores o de pacientes con diagnóstico de TDAH.

La aparición de TDAH antes de los TUS, así como la persistencia de los síntomas del TDAH durante el curso de un TUS, se asocia con un peor curso de TUS, incluido un inicio más temprano de TUS, una probabilidad reducida y un mayor tiempo de remisión, así como una peor recuperación funcional, mayor disfuncionalidad laboral y escolar así como un aumento del riesgo de mortalidad conferido por el TDAH (Dalsgaard et al., 2015; King & Chassin, 2004; Marel et al., 2019; Schubiner et al., 2000).

El iniciar el consumo y la dependencia más jóvenes, presentar alta puntuación en la escala de drogas en el EuropASI, recaída en el consumo y abandono del tratamiento más tempranos, y mayor prevalencia de trastornos de la personalidad como enfermedades más crónicas a lo largo del tiempo, posicionan al grupo de pacientes con TDAH como de alto riesgo para presentar más gravedad, pobres respuestas terapéuticas y peor pronóstico en general. Planificar un abordaje terapéutico adaptado e integral es necesario para cubrir las necesidades particulares de los pacientes TDAH +TUS.

Estudio Comparativo de las Características de TDAH, Gravedad del Consumo y Comorbilidad Psiquiátrica en pacientes con TDAH y TUS Cannabis, Cannabis/Cocaína o Cocaína

Considerando que las dos drogas ilegales más consumidas por los pacientes con TDAH del CAS Vall d'Hebron son cocaína y cannabis, se realizó este estudio.

El trastorno de ansiedad a lo largo de la vida, la gravedad del consumo de sustancias, el perfil laboral y la politoxicomanía, mostraron resultados significativos cuando se compararon los grupos. Los grupos que presentaron más severidad fueron aquellos que tenían el consumo de cannabis como factor común.

Características del TDAH y Variables Sociodemográficas y de Consumo

Con respecto a la prevalencia del TDAH en adultos y sus características clínicas, el TDAH fue más frecuente en pacientes con consumo de cannabis y / o cocaína en comparación con los pacientes que buscan tratamiento para otros TUS. Este resultado está en línea con otros estudios que describen una prevalencia similar de TDAH en el cannabis y cocaína, con un porcentaje un poco más alto en este estudio (Daigre et al., 2015; Daigre et al., 2013; Faraone et al., 2000; Mannuzza et al., 1993; van de Glind et al., 2014; van Oortmerssen et al., 2014). El subtipo combinado de TDAH fue el más frecuente como lo describen otras investigaciones (De Alwis et al., 2014). No encontramos diferencias en cuanto a las características del TDAH tales como subtipo de TDAH, impulsividad, rasgos de atención o número de criterios, incluso en las escalas ASRS, WURS o CAADID. Por lo tanto, este resultado sugiere que las características del TDAH podrían ser homogéneas entre los pacientes con TUS independientemente de la sustancia utilizada (Kaye et al., 2016). Nuestros resultados no respaldan algunas investigaciones que describen diferencias en la droga utilizada según el subtipo de TDAH (Liebrenz et al., 2016), aunque es necesario realizar estudios con muestras más grandes para poder hacer este tipo de afirmación

Análisis Multivariante

Para realizar el análisis multivariante, se hicieron tres grupos de comparación, con el objetivo de valorar las diferencias clínicas y psicopatológicas relacionadas con las drogas del estudio. Primero, comparamos el grupo de cannabis versus cocaína, segundo

comparamos el grupo de cannabis/cocaína (como grupo intermedio) versus el grupo de cocaína y por último el grupo de cannabis/cocaína versus el grupo de cannabis.

Edad de consumo

Los resultados de este análisis demuestran que el grupo de cannabis tenía un inicio más temprano del consumo de cualquier sustancia, así como un inicio más temprano del inicio de cualquier TUS. Muchos estudios describen cómo el cannabis se está convirtiendo en la primer droga de consumo en edades tempranas, probablemente relacionado con el bajo riesgo percibido de esta sustancia y la más fácil accesibilidad a la misma en comparación con otras drogas ilegales (Sánchez-Niubò et al., 2018). El cannabis se ha descrito como la puerta de entrada para el uso de otras sustancias en la adolescencia y como un factor de riesgo para la progresión a cualquier otro TUS o a la misma politoxicomanía (Otten, Mun & Dishion, 2017b; Rioux et al., 2018; Swift et al., 2012; Viola et al., 2014). El inicio a temprana edad de un TUS aumenta el riesgo de cronicidad, que a su vez comórbido con el TDAH suman para el aumento del impacto negativo en la salud mental (Lisdahl et al., 2016b; Silva et al., 2014; Soler Artigas et al., 2019; Tamm et al., 2013).

Comorbilidad psiquiátrica

La mayor frecuencia de trastornos de ansiedad a lo largo de la vida en el grupo de cannabis, se puede relacionar con dos posibles factores, por un lado, la frecuente comorbilidad descrita entre ansiedad y TDAH (Asherson, 2017; Faraone et al., 2015; van Oortmerssen et al., 2014), y por otro lado, la alta prevalencia de ansiedad en pacientes con trastorno por consumo de cannabis (Arias et al., 2013; Buckner et al., 2012; Danielsson et al., 2016; Hanna et al., 2017; Marel et al., 2019). La ansiedad a lo largo de la vida fue significativamente mayor para el grupo de cannabis en comparación con los otros dos grupos. El sistema endocannabinoide es clave en el desarrollo de el trastorno por consumo de cannabis, así como también estudios previos describen la influencia del sistema endocannabinoide como un modulador de ansiedad. Es posible que las alteraciones o la influencia del cannabis en este sistema expliquen la mayor prevalencia de ansiedad en estos pacientes (Moreira et al., 2015; Volkow et al., 2012).

Las comorbilidad del trastorno por consumo de cannabis, el TDAH y la ansiedad, por lo tanto, incrementan la gravedad y el impacto en la salud de cada una de las tres entidades nosológicas. Se describen también, al respecto de la ansiedad, en el trastorno por uso de

cannabis, una asociación con las características de internalización de la personalidad descritas en consumidores de cannabis, presentando más miedo o precaución en el uso de drogas como la cocaína, considerada socialmente como una sustancia más dañina (Fergusson et al., 2011; Kedzior & Laeber, 2014; Temple, Driver & Brown, 2014).

Gravedad de la adicción

El grupo de cannabis en comparación con el grupo de cocaína mostró más afectación en la escala de trabajo del Europ-ASI. Estudios previos sobre TDAH y TUS también han descrito más dificultades en las áreas de empleo (Daigre et al., 2013a; Martínez-Gras et al., 2016; van de Glind et al., 2014). Sin embargo con respecto a la mayor afectación en el grupo consumidor de cannabis podríamos relacionar como factores igualmente importantes, el inicio del consumo a edades más tempranas, la ansiedad a lo largo de la vida y los efectos cognitivos y sociales del cannabis, dificultando la estabilidad laboral en este grupo (Fergusson & Boden, 2008).

El grupo con trastorno por uso de cannabis/cocaína presentó con mayor frecuencia el uso de tres o más sustancias (politoxicomanía para nuestro estudio), era un resultado esperable por múltiples factores descritos a lo largo de la literatura en los que el uso de dos sustancias es exponencialmente más peligroso para el uso de una tercera, que el consumo de sólo una. Varios estudios han descrito una mayor gravedad de la psicopatología cuando se consumen ambas sustancias (O'Brien et al., 2012; Swift et al., 2012; Viola et al., 2014). El grupo de cannabis/cocaína mostró una mayor severidad en las variables relacionadas con el uso de drogas a lo largo de la vida (menor edad al inicio de cualquier SUD, menor edad para el inicio del consumo de cocaína y el inicio del trastorno por uso de cocaína) en comparación con el grupo de cocaína. Existe evidencia consistente de que el inicio del cannabis es un desencadenante próximo para el consumo de cocaína, con influencias genéticas, e influencias de procesos psicosociales (O'Brien et al., 2012; Swift et al., 2012).

Limitaciones y Fortalezas

Este estudio debe analizarse enfocándose en algunas limitaciones. Debido al período de reclutamiento, fué necesario adaptar los criterios para DSM-IV-TR a DSM-5, esto fue posible porque la evaluación psicológica fue exhaustiva. El trastorno por uso de otras sustancias (por ejemplo, nicotina, alcohol) no fue un criterio de exclusión, por lo tanto, podría influir en el curso de la adicción. Sin embargo, otros trastornos por uso de sustancias

fueron controlados en el análisis de datos, así como también que la muestra representa la realidad de la práctica clínica diaria. Dentro de las fortalezas, señalamos que este es un estudio de enfoque naturalista en la comparación entre dos sustancias frecuentemente utilizadas en pacientes con TDAH, representa la práctica diaria real en un centro de tratamiento ambulatorio de drogas.

Finalmente, confirmamos que en la muestra seleccionada para este estudio, el TDAH fue más frecuente en pacientes con consumo de cannabis y/o cocaína en comparación con los pacientes que buscan tratamiento para otros TUS, que existe una alta comorbilidad con otras enfermedades mentales y dentro de esta comorbilidad los trastornos de ansiedad fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con trastorno por uso de cannabis. Por lo tanto, este resultado destaca la necesidad de realizar intervenciones específicas en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cannabis.

Resumen y conclusión

Se podría deducir que el mayor impacto negativo de la comorbilidad entre el TUS y el TDAH es intrínseca a la evolución de estas patologías y no tanto a la presencia de otra comorbilidad psiquiátrica. Igualmente es importante tomar en cuenta como un agravante, que tanto el TDAH como el TUS, presentan alta comorbilidad con otros trastornos mentales (Barkley, 2015; Sobanski, 2006; Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014).

El tratamiento de pacientes con TUS y TDAH aún cuando presenta dilemas y complejidad, necesita de el abordaje simultáneo de los dos trastornos, así como la experiencia de los profesionales en el abordaje de los mismos. Ante estos dilemas es necesario hacer un enfoque integral y adaptado a las necesidades particulares de cada paciente (Pérez de los Cobos et al., 2014).

Es importante remarcar que en la comparación del consumo del cannabis y la cocaína, la evolución y la gravedad de la adicción, así como la edad más temprana del inicio del consumo y del inicio del trastorno por uso de sustancias, fue peor en los grupos con el uso de cannabis como factor común. Se puede concluir que las personas que buscan ayuda médica o psicoterapéutica por problemas de consumo de cannabis, tienden a tener una adicción más grave y crónica y un impacto negativo mayor en la salud mental en

comparación con aquellos que consumen cannabis y no buscan tratamiento o que hacen un uso más bien recreativo del mismo.

Al valorar los dos estudios en su conjunto se pueden identificar vías comunes de relación entre el TUS y el TDAH, algunas descritas y otras poco mencionadas. La aparición de TDAH antes de los TUS, así como la persistencia de los síntomas del TDAH, se asocia con un peor curso y pronóstico del trastorno por consumo de sustancias. Factores que explican esta gravedad o vulnerabilidad en este grupo son el inicio más temprano de TUS, mayor tiempo de remisión de los síntomas de ambas patologías, con la repercusión en mayor disfuncionalidad laboral y escolar así como un aumento del riesgo de mortalidad conferido por el TDAH (Dalsgaard et al., 2015; King & Chassin, 2004; Marel et al., 2019a; Schubiner et al., 2000; Wilens et al., n.d.) y por el TUS (OMS, Global Burden of Disease, 2015).

El iniciar el consumo y la dependencia más jóvenes, presentar una más alta puntuación en la escala de drogas en el EuropASI, recaída en el consumo y abandono al tratamiento más tempranas, más prevalencia de trastornos de la personalidad y de ansiedad, posicionan al grupo de pacientes con TUS y TDAH como de alto riesgo para presentar más gravedad, pobres respuestas terapéuticas y peor pronóstico en general.

Este estudio abre la posibilidad a varias líneas de investigación futura con respecto al tema, se evidencia que las influencias del TDAH en el TUS, no sólo están dadas por el TDAH, sino que también la droga de consumo será clave en incidir en la evolución a largo plazo de este grupo de pacientes.

Es necesario que el personal sanitario que atiende a personas con trastorno por consumo de sustancias, evalúe sistemáticamente la presencia del TDAH y se haga consciente de la importancia del tratamiento integral de ambas patologías, sólo así se podrá disminuir el impacto bilateral en negativo que tiene el TDAH sobre el TUS, o viceversa.

Conclusiones

8. Conclusiones

- Los pacientes con trastorno por uso de sustancias y diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad son más jóvenes, e inician tanto el uso como la dependencia a cualquier sustancia a más temprana edad.
- El cannabis es la droga con mayor prevalencia de consumo en los pacientes con TUS y TDAH, esta prevalencia es representada como la sustancia que ha motivado la consulta, así como mayor prevalencia en consumo a lo largo de la vida.
- El alcohol se identificó como la droga con menor prevalencia como sustancia que ha motivado la consulta en el grupo de TUS y TDAH, así como en su consumo a lo largo de la vida en este mismo grupo.
- El grupo con TUS y TDAH presentó niveles más altos de impulsividad tanto en las escalas de Barrat (impulsividad cognitiva, motora, no planificada y total) como en la FIDI (impulsividad disfuncional).
- No se observaron diferencias en la comorbilidad psiquiátrica correspondiente al EJE I en función de presentar o no el diagnóstico de TDAH.
- Existe mayor prevalencia en la presencia de trastornos de la personalidad en general (más eje II), siendo los más encontrados los correspondientes al clúster A y B en el grupo de pacientes TUS y TDAH.
- El grupo de pacientes con TUS y TDAH presenta mayor prevalencia del Trastorno Antisocial de la Personalidad y del antecedente de Trastorno de Conducta en la Infancia.
- El grupo de pacientes con TUS y TDAH presentaron mayor afectación en el perfil de empleo y de drogas correspondientes a la valoración de la gravedad de la adicción que los pacientes con sólo TUS.
- Los pacientes con TUS y TDAH presentaron menor tiempo de abstinencia a la sustancia motivo de consulta, medida en meses hasta la recaída.
- Los pacientes con TUS y TDAH presentaron menos tiempo de seguimiento en el tratamiento ambulatorio, medido en meses de retención al mismo.
- Los pacientes con diagnóstico TUS y TDAH, con algún tipo de apoyo psicoterapéutico durante el tiempo del estudio presentaron más tiempo de seguimiento en el tratamiento ambulatorio.

-El grupo de pacientes con TDAH y Trastorno por Uso de Cannabis presentó mayor prevalencia de trastorno de ansiedad a lo largo de la vida.

-El perfil laboral de el índice de gravedad de la adicción, muestra mayor afectación en los pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno por uso de cannabis, así como el grupo de trastorno por uso de cannabis y cocaína.

-Los pacientes que presentan TDAH y trastorno por uso de cannabis y cocaína presentan mayor prevalencia de policonsumo a lo largo de la vida, entendiéndose como policonsumo en este estudio, el consumo de tres o más sustancias.

-El grupo de pacientes TDAH y con trastorno por uso de cannabis fue más joven y presentó un inicio más temprano para el uso y dependencia de cualquier sustancia; el grupo de cannabis/cocaína presentó menor edad de inicio de consumo y dependencia de cocaína, así como más años de consumo regular de cocaína.

Referencias Bibliográficas

9. Referencias bibliográficas

- Adinoff, B. (2004, November). Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harvard Review of Psychiatry*, Vol. 12, pp. 305–320.
<https://doi.org/10.1080/10673220490910844>
- Adisetiyo, V. (2018). Revealing the Structural Neural Circuitry of Attention Deficit Hyperactivity Disorder With Diffusion MRI: Implications for Future Diagnosis and Treatment. *American Journal of Roentgenology*, 210(4), 731–733.
<https://doi.org/10.2214/AJR.17.18983>
- Alda, J. A., Soutullo, C., Ramos-Quiroga, J. A., Quintero, J., Hervás, A., Hernández-Otero, I., ... Sánchez, J. (2014). Expert recommendation: contributions to clinical practice of the new prodrug lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 42 Suppl, 1–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644658>
- American Psychiatric Association., & American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. (2018). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales : DSM-5*. Editorial Médica Panamericana.
- Anker, E., Bendiksen, B., & Heir, T. (2018). Comorbid psychiatric disorders in a clinical sample of adults with ADHD, and associations with education, work and social characteristics: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 8(3), e019700.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019700>
- Arias, A. J., Gelernter, J., Chan, G., Weiss, R. D., Brady, K. T., Farrer, L., & Kranzler, H. R. (2008). Correlates of co-occurring ADHD in drug-dependent subjects: Prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders. *Addictive Behaviors*, 33(9), 1199–1207. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2008.05.003>
- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesias, B., Basurte, I., Morant, C., ... Babin, F. (2013a). Abuse or dependence on cannabis and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology prevalence. *Actas Españolas de Psiquiatria*, 41(2), 122–129.
- Asherson, P. (2017). Drug Treatments for ADHD Reduce Risk of Substance Use Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 174(9), 827–828.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17070733>
- Balhara, Y. P. S., Kuppili, P. P., & Gupta, R. (2017). Neurobiology of Comorbid Substance Use Disorders and Psychiatric Disorders. *Journal of Addictions Nursing*, 28(1), 11–26. <https://doi.org/10.1097/JAN.0000000000000155>
- Barkley, R. A. (2002). International consensus statement on ADHD. January 2002. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 5(2), 89–111. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093014>
- Barkley, R. A. (2015). Comorbid psychiatric disorders and psychological maladjustment in adults with ADHD. In *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. (pp. 343–355). Retrieved from <http://ezproxy.library.dal.ca/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psych&AN=2014-57877-013&site=ehost-live>
- Barral, C., Daigre, C., Bachiller, D., Calvo, N., Ros-Cucurull, E., Gancedo, B., ... Roncero, C. (2017). Severity factors associated with borderline personality disorder among misusers in an outpatient sample in Spain. *Journal of Addictive Diseases*, 36(2), 93–96. <https://doi.org/10.1080/10550887.2016.1274594>
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Spencer, T., & Faraone, S. V. (1999). Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.104.2.e20>

- Biederman, J., Petty, C., Fried, R., Fontanella, J., Doyle, A. E., Seidman, L. J., & Faraone, S. V. (2006). Impact of Psychometrically Defined Deficits of Executive Functioning in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1730–1738. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.10.1730>
- Biederman, J., Petty, C. R., Woodworth, K. Y., Lomedico, A., Hyder, L. L., & Faraone, S. V. (2012). Adult Outcome of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled 16-Year Follow-Up Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(07), 941–950. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07529>
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Milberger, S., Spencer, T. J., & Faraone, S. V. (1995). Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.11.1652>
- Bihlar Muld, B., Jokinen, J., Bölte, S., & Hirvikoski, T. (2015). Long-Term Outcomes of Pharmacologically Treated Versus Non-Treated Adults with ADHD and Substance Use Disorder: A Naturalistic Study. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 51, 82–90. <https://doi.org/10.1016/J.JSAT.2014.11.005>
- Bobes, J., Bascarán, M. T., Bobes-Bascarán, M. T., Carballo, J. L., Diaz Mesa, E. M., Flórez, G., ... Sáiz, P. A. (2007). Valoración De La Gravedad De La Adicción. In *Plan Nacional de Salud y Drogas*. Retrieved from <http://www.pnsd.mpsi.es/en/Categoria2/publica/pdf/ValoracionGravedadAdiccion.pdf>
- Brandt, A., Rehm, J., & Lev-Ran, S. (2018). Clinical Correlates of Cannabis Use among Individuals with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 206(9), 726–732. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000877>
- Buckner, J. D., Heimberg, R. G., Schneier, F. R., Liu, S.-M., Wang, S., & Blanco, C. (2012). The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*, 124(1–2), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.12.023>
- Carroll, K. M. (2004). Behavioral therapies for co-occurring substance use and mood disorders. *Biological Psychiatry*, 56(10), 778–784. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.010>
- Carroll, K. M., Kiluk, B. D., Nich, C., DeVito, E. E., Decker, S., LaPaglia, D., ... Ball, S. A. (2014). Toward empirical identification of a clinically meaningful indicator of treatment outcome: Features of candidate indicators and evaluation of sensitivity to treatment effects and relationship to one year follow up cocaine use outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 137, 3–19. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.01.012>
- Carroll, K. M., Kosten, T. R., & Rounsaville, B. J. (2004). Choosing a behavioral therapy platform for pharmacotherapy of substance users. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(2), 123–134. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.02.007>
- Casas, M., Roncero, C., Rubio, G. (2002). *Esquizofrenia y abuso de drogas* (Edipharma, Ed.). Madrid, España.
- Casas, Mi., Prat, G., Santís, R. (2000). *Trastornos por dependencia de sustancias psicótropas* (C. Cervilla, J.A., García-Ribera, Ed.). Barcelona, España: Masson.
- Castellanos, F. X. (2015). Is Adult-Onset ADHD a Distinct Entity? *The American Journal of Psychiatry*, 172(10), 929–931. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15070988>
- Castellanos, F. X., & Proal, E. (2012). Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 17–26.

- <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.007>
- Caye, A., Rocha, T. B.-M., Anselmi, L., Murray, J., Menezes, A. M. B., Barros, F. C., ... Rohde, L. A. (2016). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry*, 73(7), 705–712. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0383>
- Chang, Z., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2012). The effects of childhood ADHD symptoms on early-onset substance use: a Swedish twin study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 40(3), 425–435. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9575-6>
- Charach, A., Yeung, E., Climans, T., & Lillie, E. (2011). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(1), 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.09.019>
- Clark, D. B., Jones, B. L., Wood, D. S., & Cornelius, J. R. (2006). Substance use disorder trajectory classes: Diachronic integration of onset age, severity, and course. *Addictive Behaviors*, 31(6), 995–1009. <https://doi.org/10.1016/J.ADDBEH.2006.03.016>
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, 169(10), 1038–1055. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>
- Cramer, J. A., & Rosenheck, R. (1998). Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 49(2), 196–201. <https://doi.org/10.1176/ps.49.2.196>
- Crunelle, C. L., Van Den Brink, W., Moggi, F., Konstenius, M., Franck, J., Levin, F. R., ... Matthys, F. (2018, March 1). International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *European Addiction Research*, Vol. 24, pp. 43–51. <https://doi.org/10.1159/000487767>
- Crunelle, C. L., Veltman, D. J., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Booij, J., & van den Brink, W. (2013). Impulsivity in adult ADHD patients with and without cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 129(1–2), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.09.006>
- Cunill, R., Castells, X., Tobias, A., & Capellà, D. (2015). Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *Journal of Psychopharmacology*, 29(1), 15–23. <https://doi.org/10.1177/0269881114544777>
- Daigre, C., Roncero, C., Rodríguez-Cintas, L., Ortega, L., Lligoña, A., Fuentes, S., ... Casas, M. (2015). Adult ADHD Screening in Alcohol-Dependent Patients Using the Wender–Utah Rating Scale and the Adult ADHD Self-Report Scale. *Journal of Attention Disorders*, 19(4). <https://doi.org/10.1177/1087054714529819>
- Daigre, C., Grau-López, L., Rodríguez-Cintas, L., Ros-Cucurull, E., Sorribes-Puertas, M., Esculies, O., ... Roncero, C. (2017). The role of dual diagnosis in health-related quality of life among treatment-seeking patients in Spain. *Quality of Life Research*, 26(12), 3201–3209. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1668-4>
- Daigre, C., Perea-Ortueta, M., Berenguer, M., Esculies, O., Sorribes-Puertas, M., Palma-Alvarez, R., ... Grau-López, L. (2019). Psychiatric factors affecting recovery after a long term treatment program for substance use disorder. *Psychiatry Research*, 276, 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.026>
- Daigre, C., Roncero, C., Grau-López, L., Martínez-Luna, N., Prat, G., Valero, S., ... Casas, M. (2013a). Attention deficit hyperactivity disorder in cocaine-dependent adults: A

- psychiatric comorbidity analysis. *The American Journal on Addictions*, 22(5), 466–473. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12047.x>
- Daigre, C., Terán, A., García-Vicent, V., & Roncero, C. (2013). Attention deficit hyperactivity disorder and central nervous system depressants dependence. A review. *Adicciones*, 25(2), 171–186.
- Dalsgaard, S., Østergaard, S. D., Leckman, J. F., Mortensen, P. B., & Pedersen, M. G. (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet (London, England)*, 385(9983), 2190–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61684-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61684-6)
- Danielsson, A.-K., Lundin, A., Agardh, E., Allebeck, P., & Forsell, Y. (2016). Cannabis use, depression and anxiety: A 3-year prospective population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 193, 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.045>
- De Alwis, D., Agrawal, A., Reiersen, A. M., Constantino, J. N., Henders, A., Martin, N. G., & Lynskey, M. T. (2014). ADHD symptoms, autistic traits, and substance use and misuse in adult Australian twins. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 75(2), 211–221. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24650814>
- De Alwis, D., Lynskey, M. T., Reiersen, A. M., & Agrawal, A. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and substance use and use disorders in NESARC. *Addictive Behaviors*, 39(8), 1278–1285. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.04.003>
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51(1), 63–75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- Dickman, S. J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(1), 95–102. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2308076>
- EMCDDA. (2017). European Drug Report. In *European Union Publications Office*. <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31802b4fda>
- Estévez, N., Dey, M., Eich-Höchli, D., Foster, S., Gmel, G., & Mohler-Kuo, M. (2016). Adult attention-deficit/hyperactivity disorder and its association with substance use and substance use disorders in young men. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 25(3), 255–266. <https://doi.org/10.1017/S2045796015000360>
- Estrada, R. V., Bosch, R., Nogueira, M., Gómez-Barros, N., Valero, S., Palomar, G., ... Ramos-Quiroga, J. A. (2013). Psychoeducation for adults with attention deficit hyperactivity disorder vs. cognitive behavioral group therapy: A randomized controlled pilot study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 201(10), 894–900. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182a5c2c5>
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., ... Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Wilens, T., Seidman, L. J., Mick, E., & Doyle, A. E. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biological Psychiatry*, 48(1), 9–20. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00889-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00889-1)
- Fergusson, D. M., & Boden, J. M. (2008). Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*, 103(6), 969–976. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02221.x>
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2011). Structural models of the comorbidity of internalizing disorders and substance use disorders in a longitudinal birth cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 46(10), 933–942.

- <https://doi.org/10.1007/s00127-010-0268-1>
- First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, B. L. (1997). *Use's Guide for the Strcuted Clinical Interview for DSM-IV Axis II. Personality Disorders*. Retrieved from washington: American Psychiatric Press, Inc
- Fredriksen, M., Dahl, A. A., Martinsen, E. W., Klungsoyr, O., Faraone, S. V, & Peleikis, D. E. (2014). Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(2), 87–99. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0126-1>
- Gajria, K., Lu, M., Sikirica, V., Greven, P., Zhong, Y., Qin, P., & Xie, J. (2014). Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1543–1569. <https://doi.org/10.2147/NDT.S65721>
- George, O., & Koob, G. F. (2010). Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(2), 232–247. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.05.002>
- Grau-López, L., Daigre, C., Granell, A., Grau-López, L., Fadeuilhe, C., Calcedo-Barba, A., & Roncero, C. (2016). Risk factors for temporary work disability. *Actas Españolas de Psiquiatria*, 44(4), 119–124. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388103>
- Grau-López, L., Daigre, C., Mercado, N., Casas, M., & Roncero, C. (2017). Dystonia in methylphenidate withdrawal: A case report. *Journal of Addiction Medicine*, 11(2), 154–156. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000279>
- Grau-López, L., Roncero, C., Daigre, C., Gonzalvo, B., Bachiller, D., Rodriguez-Cintas, L., ... Casas, M. (2012). [Risk factors for relapse in drug-dependent patients after hospital detoxification]. *Adicciones*, 24(2), 115–122. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648314>
- Hagen, E., Erga, A. H., Nesvåg, S. M., McKay, J. R., Lundervold, A. J., & Walderhaug, E. (2017). One-year abstinence improves ADHD symptoms among patients with polysubstance use disorder. *Addictive Behaviors Reports*, 6, 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2017.08.005>
- Hall, D. H., & Queener, J. E. (2007). Self-Medication Hypothesis of Substance Use: Testing Khantzian's Updated Theory. *Journal of Psychoactive Drugs*, 39(2), 151–158. <https://doi.org/10.1080/02791072.2007.10399873>
- Hanna, R. C., Perez, J. M., & Ghose, S. (2017). Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(4), 442–455. <https://doi.org/10.1080/00952990.2016.1213273>
- Hasin, D. S., & Grant, B. F. (2015). The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: review and summary of findings. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50(11), 1609–1640. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1088-0>
- Haug, S., Núñez, C. L., Becker, J., Gmel, G., & Schaub, M. P. (2014). Predictors of onset of cannabis and other drug use in male young adults: results from a longitudinal study. *BMC Public Health*, 14(1), 1202. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1202>
- Herrero, M. J., Domingo-Salvany, A., Torrens, M., Brugal, M. T., De Hoz, L. D. L. F., Gómez, R. B., ... Silva, T. C. (2008). Psychiatric comorbidity in young cocaine users: Induced versus independent disorders. *Addiction*, 103(2), 284–293. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.02076.x>
- Hines, L. A., Morley, K. I., Strang, J., Agrawal, A., Nelson, E. C., Statham, D., ... Lynskey, M. T. (2016). Onset of opportunity to use cannabis and progression from

- opportunity to dependence: Are influences consistent across transitions? *Drug and Alcohol Dependence*, 160, 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.12.032>
- Jalali, R., Moradi, A., Dehghan, F., Merzai, S., & Alikhani, M. (2019). The exploration of factors related to treatment retention in Narcotics Anonymous members: a qualitative study. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 14(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13011-019-0205-6>
- Joseph, A., Cloutier, M., Guérin, A., Nitulescu, R., & Sikirica, V. (2016). Treatment outcomes after methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with lisdexamfetamine dimesylate or atomoxetine. *Patient Preference and Adherence*, 10, 391–405. <https://doi.org/10.2147/PPA.S98498>
- Kaye, S., Ramos-Quiroga, J. A., van de Glind, G., Levin, F. R., Faraone, S. V., Allsop, S., ... van den Brink, W. (2016). Persistence and Subtype Stability of ADHD Among Substance Use Disorder Treatment Seekers. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1087054716629217>
- Kedzior, K. K., & Laeber, L. T. (2014). A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population- a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry*, 14(1), 136. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-136>
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., ... Walters, E. E. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine*, 35(2), 245–256. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841682>
- Kessler, R. C., Adler, L., Berkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., ... Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163(4), 716–723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142(11), 1259–1264. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.11.1259>
- King, K. M., & Chassin, L. (2004). Mediating and moderated effects of adolescent behavioral undercontrol and parenting in the prediction of drug use disorders in emerging adulthood. *Psychology of Addictive Behaviors : Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 18(3), 239–249. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.18.3.239>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016, August 1). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, Vol. 3, pp. 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kooij, J. J. S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balázs, J., ... Asherson, P. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry*, 56, 14–34. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>
- Kooij, J. J. S., Rösler, M., Philipsen, A., Wächter, S., Dejonckheere, J., van der Kolk, A., ... Schäuble, B. (2013). Predictors and impact of non-adherence in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder receiving OROS methylphenidate: Results from a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-36>
- Kosty, D. B., Farmer, R. F., Seeley, J. R., Gau, J. M., Duncan, S. C., & Lewinsohn, P. M. (2015). Parental transmission of risk for cannabis use disorders to offspring. *Addiction*, 110(7), 1110–1117. <https://doi.org/10.1111/add.12914>
- Kreek, M. J., LaForge, K. S., & Butelman, E. (2002). Pharmacotherapy of addictions.

- Nature Reviews. Drug Discovery*, 1(9), 710–726. <https://doi.org/10.1038/nrd897>
- Kronenberg, L. M., Verkerk-Tamminga, R., Goossens, P. J. J., van den Brink, W., & van Achterberg, T. (2015). Personal Recovery in Individuals Diagnosed with Substance use Disorder (SUD) and Co-Occurring Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) or Autism Spectrum Disorder (ASD). *Archives of Psychiatric Nursing*, 29(4), 242–248. <https://doi.org/10.1016/J.APNU.2015.04.006>
- Lammel, S., Lim, B. K., Ran, C., Huang, K. W., Betley, M. J., Tye, K. M., ... Malenka, R. C. (2012). Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature*, 491(7423), 212–217. <https://doi.org/10.1038/nature11527>
- Lehn, H., Derks, E. M., Hudziak, J. J., Heutink, P., van Beijsterveldt, T. C. E. M., & Boomsma, D. I. (2007). Attention problems and attention-deficit/hyperactivity disorder in discordant and concordant monozygotic twins: evidence of environmental mediators. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(1), 83–91. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000242244.00174.d9>
- Levin, F. R., Choi, C. J., Pavlicova, M., Mariani, J. J., Mahony, A., Brooks, D. J., ... Grabowski, J. (2018). How treatment improvement in ADHD and cocaine dependence are related to one another: A secondary analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 188, 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.043>
- Levin, F. R., Evans, S. M., Vosburg, S. K., Horton, T., Brooks, D., & Ng, J. (2004). Impact of attention-deficit hyperactivity disorder and other psychopathology on treatment retention among cocaine abusers in a therapeutic community. *Addictive Behaviors*, 29(9), 1875–1882. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.03.041>
- Liebrenz, M., Gamma, A., Ivanov, I., Buadze, A., & Eich, D. (2016). Adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Associations between subtype and lifetime substance use – a clinical study. *F1000Research*, 4, 407. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6780.2>
- Lisdahl, K. M., Tamm, L., Epstein, J. N., Jernigan, T., Molina, B. S. G., Hinshaw, S. P., ... MTA Neuroimaging Group. (2016). The impact of ADHD persistence, recent cannabis use, and age of regular cannabis use onset on subcortical volume and cortical thickness in young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 161, 135–146. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.01.032>
- Looby, A. (2008). Childhood attention deficit hyperactivity disorder and the development of substance use disorders: valid concern or exaggeration? *Addictive Behaviors*, 33(3), 451–463. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2007.10.006>
- Loree, A. M., Lundahl, L. H., & Ledgerwood, D. M. (2015). Impulsivity as a predictor of treatment outcome in substance use disorders: Review and synthesis. *Drug and Alcohol Review*, 34(2), 119–134. <https://doi.org/10.1111/dar.12132>
- Luo, S. X., & Levin, F. R. (2017). Towards Precision Addiction Treatment: New Findings in Co-morbid Substance Use and Attention-Deficit Hyperactivity Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 19(3), 14. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0769-7>
- M.B. First, R.L. Spitzer, M. Gibbon, J. B. W. W. (n.d.). Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders (SCID-I/P). In N. Y. New York State Psychiatric Institute (Ed.), *Research version* (Patient Ed). 2002.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., Malloy, P., & LaPadula, M. (1993). Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry*, 50(7), 565–576.
- Marel, C., Sunderland, M., Mills, K. L., Slade, T., Teesson, M., & Chapman, C. (2019). Conditional probabilities of substance use disorders and associated risk factors: Progression from first use to use disorder on alcohol, cannabis, stimulants, sedatives

- and opioids. *Drug and Alcohol Dependence*, 194, 136–142.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.10.010>
- Martínez-Gras, I., Ferre Navarrete, F., Pascual Arriazu, J., Peñas Pascual, J., de Iceta Ruiz de Gauna, M., Fraguas Herráez, D., ... GIPA, O. (2016). Psychiatric comorbidity in a sample of cocaine-dependent outpatients seen in the Community of Madrid drug addiction care network. *Adicciones*, 28(1), 6. <https://doi.org/10.20882/adicciones.785>
- Martínez-Luna, N. G., Rodríguez-Cintas, L., Esojo, A., Palma-Alvarez, R. F., Robles-Martínez, M., Grau-López, L., ... Roncero, C. (2018). Harm reduction program use, psychopathology and medical severity in patients with methadone maintenance treatment. *Adicciones*, 30(3), 197–207. <https://doi.org/10.20882/adicciones.897>
- Martínez-Raga, J., Ferreros, A., Knecht, C., de Alvaro, R., & Carabal, E. (2017). Attention-deficit hyperactivity disorder medication use: factors involved in prescribing, safety aspects and outcomes. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 8(3), 87–99. <https://doi.org/10.1177/2042098616679636>
- McKernan, L. C., Nash, M. R., Gottdiener, W. H., Anderson, S. E., Lambert, W. E., & Carr, E. R. (2015). Further evidence of self-medication: personality factors influencing drug choice in substance use disorders. *Psychodynamic Psychiatry*, 43(2), 243–275. <https://doi.org/10.1521/pdps.2015.43.2.243>
- MeSH Browser. (n.d.). Retrieved September 20, 2019, from <https://meshb.nlm.nih.gov/search>
- Ministerio de Sanidad, C. y B. S. (n.d.). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Plan Nacional sobre Drogas - Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). Retrieved September 2, 2019, from <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/home.htm>
- Moffitt, T. E., Houts, R., Asherson, P., Belsky, D. W., Corcoran, D. L., Hammerle, M., ... Caspi, A. (2015). Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(10), 967–977. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101266>
- Mojarrad, M., Samet, J. H., Cheng, D. M., Winter, M. R., & Saitz, R. (2014). Marijuana use and achievement of abstinence from alcohol and other drugs among people with substance dependence: A prospective cohort study. *Drug and Alcohol Dependence*, 142, 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.06.006>
- Moreira, F. A., Jupp, B., Belin, D., & Dalley, J. W. (2015). Endocannabinoids and striatal function. *Behavioural Pharmacology*, 26(1–2), 59–72. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000109>
- Murphy, K., & Barkley, R. A. (1996). Attention deficit hyperactivity disorder adults: Comorbidities and adaptive impairments. *Comprehensive Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(96\)90022-X](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(96)90022-X)
- Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Progress in Brain Research*, 143, 461–466. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43043-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43043-4)
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neuroscience Research*, 43(2), 111–117. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12067746>
- NIDA. (2014). Drugs and the Brain | National Institute on Drug Abuse (NIDA). Retrieved September 2, 2019, from <https://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drugs-brain>
- NIDA. (2018). Principles of Effective Treatment | National Institute on Drug Abuse (NIDA). Retrieved September 2, 2019, from <https://www.drugabuse.gov/publications/principles-drug-addiction-treatment->

- research-based-guide-third-edition/principles-effective-treatment
- NIDA, N. I. on D. A. (2017). National Institute on Drug Abuse (NIDA) - Marijuana. *National Institute on Drug Abuse (NIDA)*. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200111>
- Notzon, D. P., Mariani, J. J., Pavlicova, M., Glass, A., Mahony, A. L., Brooks, D. J., ... Levin, F. R. (2016). Mixed-amphetamine salts increase abstinence from marijuana in patients with co-occurring attention-deficit/hyperactivity disorder and cocaine dependence. *The American Journal on Addictions*, 25(8), 666–672. <https://doi.org/10.1111/ajad.12467>
- O'Brien, M. S., Comment, L. A., Liang, K. Y., & Anthony, J. C. (2012). Does cannabis onset trigger cocaine onset? A case-crossover approach. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 21(1), 66–75. <https://doi.org/10.1002/mpr.359>
- OEA (Organización de los Estados Americanos), C. (Comisión I. para el control del abuso de drogas) O. (O. M. de la S. O. (Organización P. de la S. (2005). Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. In *Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas-resumen* (Edición tr). <https://doi.org/ISBN 92 4 156235 8>
- Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito. (2018). Informe mundial sobre las drogas 2018. In *UNODC Research*. Retrieved from http://fileserv.idpc.net/library/WDR18_ExSum_Spanish.pdf
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive Reinforcement Produced by Electrical Stimulation of Septal Area and Other Regions of Rat Brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6), 419–427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>
- Oquendo, M. A., Baca-García, E., Graver, R., Morales, M., Montalvan, V., & Mann, J. (2001). Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). In *European journal of psychiatry*, ISSN 0213-6163, Vol. 15, N° 3, 2001, págs. 147-155 (Vol. 15). Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2993960>
- Ortal, S., van de Glind, G., Johan, F., Itai, B., Nir, Y., Iliyan, I., & van den Brink, W. (2015). The Role of Different Aspects of Impulsivity as Independent Risk Factors for Substance Use Disorders in Patients with ADHD: A Review. *Current Drug Abuse Reviews*, 8(2), 119–133. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26373850>
- Ostojic, D., Charach, A., Henderson, J., McAuley, T., & Crosbie, J. (2014). Childhood ADHD and Addictive Behaviours in Adolescence: A Canadian Sample. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 23(2), 128–135. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872828>
- Otten, R., Mun, C. J., & Dishion, T. J. (2017a). The social exigencies of the gateway progression to the use of illicit drugs from adolescence into adulthood. *Addictive Behaviors*, 73, 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.05.011>
- Patel, R. S., Patel, P., Shah, K., Kaur, M., Mansuri, Z., & Makani, R. (2018). Is Cannabis Use Associated With the Worst Inpatient Outcomes in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Adolescents? *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.2033>
- Pérez de los Cobos, J., Siñol, N., Pérez, V., & Trujols, J. (2012). *Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction*. <https://doi.org/10.1111/bcp.12045>
- Perugi, G., Palluchini, A., Rizzato, S., De Rossi, P., Sani, G., Maremmani, A. G. I., ... Maremmani, I. (2019, February 11). Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder with comorbid substance-use disorder (SUD). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, Vol. 20, pp. 343–355. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1551878>

- Pineda-Cirera, L., Cabana-Domínguez, J., Roncero, C., Cozar, M., Grau-López, L., Abad, A. C., ... Cormand, B. (2018). Evaluation of previous substance dependence genome-wide significant findings in a Spanish sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 187. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.013>
- Piñeiro-Diequez, B., Balanzá-Martínez, V., García-García, P., Soler-López, B., Domingo, M. A., Labarra, J. D. A., ... Ramos, J. M. Z. (2016). Psychiatric Comorbidity at the Time of Diagnosis in Adults With ADHD: The CAT Study. *Journal of Attention Disorders*, 20(12), 1066–1075. <https://doi.org/10.1177/1087054713518240>
- Proal, E., Reiss, P. T., Klein, R. G., Mannuzza, S., Gotimer, K., Ramos-Olazagasti, M. A., ... Castellanos, F. X. (2011). Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1122–1134. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.117>
- Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1983). Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51(3), 390–395. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.51.3.390>
- Proulx, C. D., Hikosaka, O., & Malinow, R. (2014). Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nature Neuroscience*, 17(9), 1146–1152. <https://doi.org/10.1038/nn.3779>
- Ramos-Quiroga, J. A., Chalita, P. J., Vidal, R., Bosch, R., Palomar, G., Prats, L., & Casas, M. (2012). Ramos-Quiroga.2012. Diagnóstico y Tratamiento del TDAH adulto. *Neurología*, 54(Supl 1), 105–115.
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Richarte, V., Valero, S., Gómez-Barros, N., Nogueira, M., ... Casas, M. (2012). Criterion and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 5(4), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2012.05.002>
- Ramos-Quiroga, J., Vidal, R., & Casas, M. (2013, February). Toward a better understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(2), 119–120. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.11.011>
- Ramos-Quiroga, J. A., Nasillo, V., Richarte, V., Corrales, M., Palma, F., Ibáñez, P., ... Kooij, J. J. S. (2019). Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 23(10), 1126–1135. <https://doi.org/10.1177/1087054716646451>
- Ramos-Quiroga, J. A., Picado, M., Mallorquí-Bagué, N., Vilarroya, O., Palomar, G., Richarte, V., ... Casas, M. (2013). [The neuroanatomy of attention deficit hyperactivity disorder in adults: structural and functional neuroimaging findings]. *Revista de Neurología*, 56 Suppl 1, S93-106. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446729>
- Ramos Quiroga, J. A., Daigre Blanco, C., Valero Ventura, S., Bosch Munsó, R., Gómez Barros, N., Nogueira Morais, M., ... Casas Brugué, M. (2009). Validación al español de la escala de cribado del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos (ASRS v. 1.1): una nueva estrategia de puntuación. *Revista de Neurología*, 48(09), 449. <https://doi.org/10.33588/rn.4809.2008677>
- Regnart, J., Truter, I., & Meyer, A. (2017, May 4). Critical exploration of co-occurring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, mood disorder and Substance Use Disorder. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, Vol. 17, pp. 275–282. <https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1351878>

- Rioux, C., Castellanos-Ryan, N., Parent, S., Vitaro, F., Tremblay, R. E., & Séguin, J. R. (2018). Age of Cannabis Use Onset and Adult Drug Abuse Symptoms: A Prospective Study of Common Risk Factors and Indirect Effects. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 63(7), 457–464. <https://doi.org/10.1177/0706743718760289>
- Rodríguez-Cintas, L., Daigre, C., Braquehais, M. D., Palma-Alvarez, R. F., Grau-López, L., Ros-Cucurull, E., ... Roncero, C. (2018). Factors associated with lifetime suicidal ideation and suicide attempts in outpatients with substance use disorders. *Psychiatry Research*, 262, 440–445. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.021>
- Rodríguez-Cintas, L., Daigre, C., Grau-López, L., Barral, C., Pérez-Pazos, J., Voltes, N., ... Roncero, C. (2016a). Impulsivity and addiction severity in cocaine and opioid dependent patients. *Addictive Behaviors*. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.02.029>
- Rodríguez-Cintas, Laia (2018). El papel de la impulsividad en pacientes en tratamiento por trastorno por uso de sustancias (Tesis Doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona; Bellaterra Catalunya, España.
- Roncero, C; Casas, M. (2016). *Patología Dual: Fundamentos Clínicos y Terapéuticos* (Primera Ed; B. MARGE, Ed.). Barcelona, España.
- Roncero, C., Comín, M., Daigre, C., Grau-López, L., Martínez-Luna, N., Eiroa-Orosa, F. J., ... Casas, M. (2014). Clinical differences between cocaine-induced psychotic disorder and psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Psychiatry Research*, 216(3). <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.01.026>
- Roncero, C., Grau-López, L., Palma-Álvarez, R. F., Rodríguez-Cintas, L., Ros-Cucurull, E., Esojo, A., & Daigre, C. (2017). Higher severity of cocaine addiction is associated with tactile and somatic hallucinations. *European Psychiatry*, 42, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.11.006>
- Roncero, C., Palma-Álvarez, R. F., Barrau, V., Urbano, N., Martínez-Luna, N., Ortiz-Medina, M. B., & Daigre, C. (2017). Early cannabis use and its relation to the development of psychiatric disorders: A review. *Salud Mental*, 40(6). <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2017.037>
- Roncero, C., Ortega, L., Pérez-Pazos, J., Lligoña, A., Abad, A. C., Gual, A., ... Daigre, C. (2015). Psychiatric Comorbidity in Treatment-Seeking Alcohol Dependence Patients With and Without ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 108705471559884. <https://doi.org/10.1177/1087054715598841>
- Roncero, C., Palma-Álvarez, R. F., Díaz-Morán, S., Grau-López, L., Rodríguez-Cintas, L., Ros-Cucurull, E., ... Daigre, C. (2019). Cocaine relapse and health-related quality of life: a 23 weeks study. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 47(2), 37–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31017271>
- Sánchez-Mora, C., Ramos-Quiroga, J.-A., García-Martínez, I., Fernández-Castillo, N., Bosch, R., Richarte, V., ... Ribasés, M. (2013). Evaluation of single nucleotide polymorphisms in the miR-183-96-182 cluster in adulthood attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and substance use disorders (SUDs). *European Neuropsychopharmacology*, 23(11). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.07.002>
- Sánchez-Niubò A, A., Sordo, L., Barrio G, G., I Indave, B., & Domingo-Salvany A, A. (2018). Onset and progression of drug use in the general population of Catalonia, Spain. *Adicciones*, 0(0), 1089. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1089>
- Sarvet, A. L., & Hasin, D. (2016). The natural history of substance use disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(4), 250–257. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000257>
- Schubiner, H., Tzelepis, A., Milberger, S., Lockhart, N., Kruger, M., Kelley, B. J., &

- Schoener, E. P. (2000). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(4), 244–251. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10830144>
- Semerci, B., Taskiran, S., Tufan, E., & Şanlı, I. (2016). Factors predicting treatment adherence in patients with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary study. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 8(3), 139–147. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0194-5>
- Serra-Pla, J. F., Pozuelo, M., Richarte, V., Corrales, M., Ibanez, P., Bellina, M., ... Ramos-Quiroga, J. A. (2017). [Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults using virtual reality through a mindfulness programme]. TT - Tratamiento del trastorno por deficit de atencion/hiperactividad en la edad adulta a traves de la realidad virtual mediante un p. *Revista de Neurologia*, 64(Supl 1), S117–S122. Retrieved from https://search.proquest.com/docview/1874442163?accountid=8144%0Ahttp://sfx.aub.aau.dk/sfxaub?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Amedline&atitle=%5BTreatment+of+attention+deficit+hyperactivity+disorder
- Sikirica, V., Lu, M., Greven, P., Zhong, Y., Qin, P., Xie, J., & Gajria, K. (2014). Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder – a systematic literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1543. <https://doi.org/10.2147/NDT.S65721>
- Silva, N., Szobot, C. M., Shih, M. C., Hoexter, M. Q., Anselmi, C. E., Pechansky, F., ... Rohde, L. A. (2014a). Searching for a neurobiological basis for self-medication theory in ADHD comorbid with substance use disorders: an in vivo study of dopamine transporters using (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT. *Clinical Nuclear Medicine*, 39(2), 129–134. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31829f9119>
- Simoneau, H., Kamgang, E., Tremblay, J., Bertrand, K., Brochu, S., & Fleury, M.-J. (2018). Efficacy of extensive intervention models for substance use disorders: A systematic review. *Drug and Alcohol Review*, 37, S246–S262. <https://doi.org/10.1111/dar.12590>
- Skoglund, C., Brandt, L., Almqvist, C., D’Onofrio, B. M., Konstenius, M., Franck, J., & Larsson, H. (2016). Factors Associated With Adherence to Methylphenidate Treatment in Adult Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(3), 222–228. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000501>
- Skoglund, C., Chen, Q., Franck, J., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2015). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Substance Use Disorders in Relatives. *Biological Psychiatry*, 77(10), 880–886. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.006>
- Slobodin, O., & Crunelle, C. L. (2019). Mini Review: Socio-Cultural Influences on the Link Between ADHD and SUD. *Frontiers in Public Health*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00173>
- Sobanski, E. (2006). Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-1004-4>
- Soler Artigas, M., Sánchez-Mora, C., Rovira, P., Richarte, V., Garcia-Martínez, I., Pagerols, M., ... Ribasés, M. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifetime cannabis use: genetic overlap and causality. *Molecular Psychiatry*.

- <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0339-3>
- Subodh, B. N., Sharma, N., & Shah, R. (2018, February 1). Psychosocial interventions in patients with dual diagnosis. *Indian Journal of Psychiatry*, Vol. 60, pp. S494–S500. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_18_18
- Swanson, J. M., Arnold, L. E., Molina, B. S. G., Sibley, M. H., Hechtman, L. T., Hinshaw, S. P., ... MTA Cooperative Group. (2017). Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(6), 663–678. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12684>
- Swift, W., Coffey, C., Degenhardt, L., Carlin, J. B., Romaniuk, H., & Patton, G. C. (2012). Cannabis and progression to other substance use in young adults: findings from a 13-year prospective population-based study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66(7), e26. <https://doi.org/10.1136/jech.2010.129056>
- Tamm, L., Epstein, J. N., Lisdahl, K. M., Molina, B., Tapert, S., Hinshaw, S. P., ... MTA Neuroimaging Group. (2013). Impact of ADHD and cannabis use on executive functioning in young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 607–614. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.08.001>
- Tamm, L., Trello-Rishel, K., Riggs, P., Nakonezny, P. A., Acosta, M., Bailey, G., & Winhusen, T. (2013). Predictors of treatment response in adolescents with comorbid substance use disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 44(2), 224–230. <https://doi.org/10.1016/J.JSAT.2012.07.001>
- Temple, E. C., Driver, M., & Brown, R. F. (2014). Cannabis use and anxiety: is stress the missing piece of the puzzle? *Frontiers in Psychiatry*, 5, 168. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00168>
- Tims, F. M., Dennis, M. L., Hamilton, N., J. Buchan, B., Diamond, G., Funk, R., & Brantley, L. B. (2002). Characteristics and problems of 600 adolescent cannabis abusers in outpatient treatment. *Addiction*, 97, 46–57. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.97.s01.7.x>
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (n.d.). [Models of executive control and functions. II]. *Revista de Neurologia*, 46(12), 742–750. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543201>
- Tirapu, J., García, A., Luna, P., Roig, T., & Pelegrín, C. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Revista de Neurologia*, 46(11), 684–692. <https://doi.org/rn2008252> [pii]
- Torrens, M., Gilchrist, G., & Domingo-Salvany, A. (2011). Psychiatric comorbidity in illicit drug users: Substance-induced versus independent disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 113(2–3), 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.07.013>
- Torrens, M., Martin-Santos, R., & Samet, S. (2006). Importance of clinical diagnoses for comorbidity studies in substance use disorders. *Neurotoxicity Research*, 10(3–4), 253–261. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197374>
- Torrens, M., Rossi, P. C., Martinez-Riera, R., Martinez-Sanvisens, D., & Bulbena, A. (2012). Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: treatment in parallel systems or in one integrated system? *Substance Use & Misuse*, 47(8–9), 1005–1014. <https://doi.org/10.3109/10826084.2012.663296>
- Torrens, M., Serrano, D., Astals, M., Pérez-Domínguez, G., & Martín-Santos, R. (2004). Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental

- Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *The American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1231–1237. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.7.1231>
- Torrens, M., (2008). Patología dual: situación actual y retos de futuro. *Adicciones*, 20(4), 315. <https://doi.org/10.20882/adicciones.255>
- van de Glind, G. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. In *ADHD - A Transparent Impairment, Clinical, Daily-Life and Research Aspects in Diverse Populations* (pp. 153–172).
- van de Glind, G., Konstenius, M., Koeter, M. W. J., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Carpentier, P.-J., Kaye, S., ... van den Brink, W. (2014). Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.09.026>
- Van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., Koeter, M. W. J., Allsop, S., Auriacombe, M., Barta, C., ... Young, J. (2014). Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: Results of the IASP study. *Addiction*. <https://doi.org/10.1111/add.12370>
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M., & Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007>
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., Vedel, E., Kramer, F. J., Blankers, M., Dekker, J. J. M., van den Brink, W., & Schoevers, R. A. (2019a). Integrated cognitive behavioral therapy for ADHD in adult substance use disorder patients: Results of a randomized clinical trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 197, 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.12.023>
- van Oortmerssen, K. van E., van de Glind, G., Koeter, M. W. J., Allsop, S., Auriacombe, M., Barta, C., ... Schoevers, R. A. (2014). Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of the IASP study. *Addiction*, 109(2), 262–272. <https://doi.org/10.1111/ADD.12370>
- Vilagut, G., Ferrer, M., Rajmil, L., Rebollo, P., Permanyer-Miralda, G., Quintana, J. M., ... Alonso, J. (n.d.). [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gaceta Sanitaria*, 19(2), 135–150. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860162>
- Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Wearick-Silva, L. E., Rosa, C. S. de O., Pezzi, J. C., & Grassi-Oliveira, R. (2014a). Long-term cannabis abuse and early-onset cannabis use increase the severity of cocaine withdrawal during detoxification and rehospitalization rates due to cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 144(1), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.09.003>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., & Tomasi, D. (2012). Addiction Circuitry in the Human Brain. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52(1), 321–336. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., ... Swanson, J. M. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, 302(10), 1084–1091. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1308>
- Ward, M. F., Wender, P. H., & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder.

- The American Journal of Psychiatry*, 150(6), 885–890.
<https://doi.org/10.1176/ajp.150.6.885>
- Weissenberger, S., Ptacek, R., Klicperova-Baker, M., Erman, A., Schonova, K., Raboch, J., & Goetz, M. (2017, April 6). ADHD, lifestyles and comorbidities: A call for an holistic perspective - From medical to societal intervening factors. *Frontiers in Psychology*, Vol. 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00454>
- WHO | ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: EVIDENCE FOR ACTION. (2015). *WHO*.
- WHO | Global Burden of Disease. (2013). *WHO*.
- Wilens, T. E., & Fusillo, S. (2007). When ADHD and substance use disorders intersect: relationship and treatment implications. *Current Psychiatry Reports*, 9(5), 408–414. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17915081>
- Wilens, T. E., Kwon, A., Tanguay, S., Chase, R., Moore, H., Faraone, S. V., & Biederman, J. (n.d.). Characteristics of adults with attention deficit hyperactivity disorder plus substance use disorder: the role of psychiatric comorbidity. *The American Journal on Addictions*, 14(4), 319–327. <https://doi.org/10.1080/10550490591003639>
- Wilens, T. E., & Morrison, N. R. (2012, August). Substance-use disorders in adolescents and adults with ADHD: Focus on treatment. *Neuropsychiatry*, Vol. 2, pp. 301–312. <https://doi.org/10.2217/npv.12.39>
- Wise, B. K., Cuffe, S. P., & Fischer, T. (2001). Dual diagnosis and successful participation of adolescents in substance abuse treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21(3), 161–165. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728790>
- Young, S., & Sedgwick, O. (2015). Attention deficit hyperactivity disorder and substance misuse: An evaluation of causal hypotheses and treatment considerations. *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol. 15. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1059756>
- Yule, A. M., Martelon, M., Faraone, S. V., Carrellas, N., Wilens, T. E., & Biederman, J. (2017). Examining the association between attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: A familial risk analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 85, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.018>
- Zhou, Z., Zhou, Z.-Y., Kellar, S. S., Sikirica, V., Xie, J., & Grebla, R. (2018). Treatment patterns among adults with ADHD receiving long-acting therapy. *The American Journal of Managed Care*, 24(8 Spec No.), SP329–SP337. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020748>

Anexos

Anexo 1:
HOJA DE ENTRADA
(Cuestionario con Información Sociodemográfica, de consumo y
comorbilidad médica y psiquiatría. Creado como instrumento específico del
CAS Vall d' Hebrón, Unidad de Adicciones y Patología dual del
Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d'Hebrón,
Barcelona, España)

HOJA DE ENTRADA

Motivo de consulta (puede ser más de una sustancia).....

NHC:..... **NCSAP:**..... **Sust. Ppal. de Tratamiento:** **Fecha PV:**.....

NOMBRE:..... **DNI:**

Pertenencia: 1. CAS 2. Sala (preingresos) 3. PH 4. Otros **Medico:**.....

Fuente de derivación: 1. Iniciativa propia 2. MAP 3. Otro CAS 4. Urgencias 5. CSM 6. Otros.....

Sexo: 1- Hombre 2- Mujer **Fecha de Nacimiento:** **Edad:**.....

Nacionalidad:..... **Provincia de Nacimiento:**

Lugar de **origen** del padre: Lugar de **origen** de la madre:

1.Magreb 2.África subsahariana 3.Europa del Este 4.América Latina
5.América del norte 6.Asia del Sur 7.Medio Oriente 8.Asia Este
9.Europa

Étnia: 1.Europeo 2.Asia-India 3.Mongoloide 4.Negroide 5. Otros

Nivel Académico: 1. Dificultades en la lectoescritura 2. Estudios primarios no finalizados
3. Certificado / graduado escolar 4. Bachillerato/Formación Profesional 5. Estudios universitarios

Estado Civil: 1.Soltero 2.Casado/Pareja 3.Separado / Divorciado 4.Viudo

Convivencia últimos 30 días:

1. Pareja e hijos 2. Pareja 3. Hijos 4. Padres 5. Familiares 6. Amigos 7. Solo
8. Medio protegido 9. No estable 10. Calle 11. prisión 12. Okupa

Situación laboral: 1.Activo 2.Paró/desemplo 3. Baja (ILT) 4. Pensionista (IPA) 5. Jubilado 6.Otros

Antecedentes **legales**: 1. Si (Prisión o juicios) 0. No

Antecedentes familiares psiquiátricos:

1. Sí / 0. No

Marcar: 1er Grado (padres/hermanos)
2o Grado (abuelos/tíos)

[illegible]

Ha realizado **tratamiento médico** previo por TUS: 1. Sí / 0. No

Ha realizado **tratamiento psicoterapéutico** previo por TUS: 1. Sí / 0. No

Nº total de **desintoxicaciones hospitalarias**.....

Nº total de **ingresos en comunidad terapéutica**.....

Nº total de **tratamientos ambulatorios**.....CAS n:.....CSM n:.....

Nº total de **ingresos psiquiátricos** (independiente del consumo de sustancias).....

- Antecedentes Psiquiátricos a lo largo de la vida: **1. Sí / 0. No**

Tr. Psicótico 1. Sí /0. No Tr. Afectivo 1. Sí /0. No Tr. Ansiedad 1. Sí /0. No

TDAH 1. Sí /0. No TCA 1. Sí /0. No T. Personalidad 1. Sí /0. No Otros 1. Sí /0. No

- **Edad de inicio de los síntomas psiquiátricos.....** **Edad del primer diagnóstico:.....**

- Antecedentes Médicos: **1. Sí / 0. No**

Infeciosas 1.Sí /0. No (1.VIH 2.VHC 3. Ambas) Endocrino/metabólica 1.Sí /0. No ORL 1.Sí /0. No

Neurológica 1.Sí /0. No Neumológica 1.Sí /0. No Cardiológica 1.Sí /0. No Hepática 1.Sí /0. No

Digestiva 1.Sí /0. No Gine/urológica 1.Sí /0. No Oncológica (marcar tipo) 1.Sí /0. No Otras 1.Sí /0. No

Consumo de otras sustancias a lo largo de la vida

Marcar con una cruz la casilla que proceda. En el apartado otros, por favor, especificar la sustancia

[illegible]

OPIACEOS**Cantidad** consumida últimos **6 meses** g/semana**Cantidad** consumida último **1 mes**g/semana**Patrón de consumo más representativo:**

1-Diaria 2-Varias/Semana 3-Fin de semana

4- Una/semana 5-Otros 6. No consume

Edad inicio consumo de heroínaaños**Edad inicio TUS** heroínaaños**Años de consumo regular**años**Vía utilizada** más frecuente:

1-Esnifada 2-Intravenosa 3- Inhalada 4.fumada 5- Otros

Nº autoinyecciones / semana:Episodios **sobredosis (opiáceos):** 1. Sí Nº 0. No**ALCOHOL****Cantidad** consumida últimos **6 meses** UBE/día***Cantidad** consumida último **1 mes** UBE/día***Patrón de consumo más representativo:**

1-Diaria 2-Varias/Semana 3-Fin de semana

4- Una/semana 5-Otros 6. No consume

Edad inicio consumo de alcoholaños**Edad inicio TUS** alcoholaños**Años de consumo regular**añosAntecedentes de **Delirium Tremens** 1. Sí 0. NoEpisodios **sobredosis (alcohol):** 1. Sí Nº 0. No**Objetivo terapéutico del clínico:**

1. Abstinencia total 2. Reducción del consumo

***Equivalentes OH:**

1 UBE 10 gr alcohol / 200 ml. Cerveza / 100 ml. Vino

2 UBE 1 copa de destilado

5 UBE 1 litro de cerveza

10 UBE 1 litro de vino

BZD**Cantidad** consumida últimos **6 meses** mg/día**Cantidad** consumida último **1 mes**mg/día

Equivalencias BZD (mg.). Un equivalente es igual a:

Alprazolam 1 Flunitrazep 0,5 Oxazepam 10

Chlordiazepo 25 Flurazepam 15 Prazepam 15

Clonazepa 2 Halazepam 40 Quazepam 15

Clorazepat 7,5 Lorazepam 2 Temazepa 15

Diazepam 10 Midazolam 2,5 Triazolam 0,25

Estazolam 1 Nitrazepam 5

Patrón de consumo más representativo:

1-Diaria 2-Varias/Semana 3-Fin de semana

4- Una/semana 5-Otros 6. No consume

Edad inicio consumo de BZDaños**Edad inicio TUS** BZDaños**Años de consumo regular**añosEpisodios **sobredosis (BZD):**

1. Sí Nº 0. No

COCAÍNA**Cantidad** consumida últimos **6 meses**g /semana**Cantidad** consumida último **mes**g /semana**Patrón de consumo más representativo:**

1-Diaria 2-Varias/semana 3-Fin de semana

4- Una/semana 5-Otros 6. No consume

Atracón 1. Sí 0. No**Edad inicio** consumo de cocaínaaños**Edad inicio TUS** de cocaínaaños**Años de consumo regular**años**Vía utilizada** más frecuente:

1-Esnifada 2-Intravenosa 3-Inhalada 4-Fumada 5-Otros

CANNABIS**Cantidad** consumida últimos **6 meses** U/día**Cantidad** consumida último **1 mes**U/día**Patrón de consumo más representativo:**

1-Diaria 2-Varias/Semana 3-Fin de semana

4- Una/semana 5-Otros 6. No consume

Edad inicio consumo de cannabisaños**Edad inicio TUS** cannabisaños**Años de consumo regular**años**OTRAS en patrón TUS (Ketamina, anfetaminas,)**

(Escribir cual en la base)

Cantidad consumida últimos **6 meses** U/día**Cantidad** consumida último **1 mes**U/día**Patrón de consumo más representativo:**

1-Diaria 2-Varias/Semana 3-Fin de semana

4- Una/semana 5-Otros 6. No consume

Edad inicio consumo de otrosaños**Edad inicio TUS** de otrosaños**Años de consumo regular**año**Vía utilizada** más frecuente:

1- Esnifada 2-Intravenosa 3- Inhalada 4.fumada 5. Otros

6.Oral

XANTINAS**Cantidad** consumida último **1 mes:****CAFE**U/semana**TE**U/semana**Refresco con cafeína**ml/semana**Bebidas Energéticas**ml/semana**Otros**U-ml/semana**Edad inicio** **Edad consumo regular** **Años consumo****TABACO****Cantidad** consumida último **1 mes**U/día**Edad inicio TUS** tabacoaños**Años de consumo**años



→ Presencia de síntomas psicóticos a lo largo de la vida: 1.Si 0.No

Sustancia: 1. Heroína 2. Cocaína 3. Cannabis 4. Heroína+Cannabis
5. Coca+Cannabis 6. Heroína+Coca+Cannabis 7. Alcohol 8. Alcohol+cocaína

9. Alcohol+cannabis 10. Alcohol+Bzd 11. Otras.....

- Antes del 1er consumo 1.Si 0.No

- En intoxicación (cocaína/cannabis/anfetam/alcin/OH) o abstinencia (heroína/OH)

0- No intoxicado 1- Si Intoxicado 2 - Intoxicado y no

- Actual 1.Si 0.No

Autoreferencialidad..... 1.Si 0.No

Delirio de persecución..... 1.Si 0.No

Alucinaciones..... 1.Si 0.No

Tipo: 1-Auditivas 2-Visuales 3-Táctiles /cenestésicas 4-Otras.....

→ Imsonnio actual: 1.Si 0.No

1-Conciliación 1.Si 0.No

2-Fragmentación 1.Si 0.No

3-Despertar precoz 1.Si 0.No

4-Pesadillas 1.Si 0.No

5-Otras alteraciones del sueño 1.Si 0.No Especificar.....

→ Etapas del cambio:

1.- Pre-contemplación 2.- Contemplación 3.- Preparación 4.- Acción 5.- Mantenimiento

Ha realizado tratamiento previo farmacológico para:

- Alcohol: 0- No 1- Antabus 2-Naltrexona 3- Acamprosato 4 -Topiramato 5- Otros 6- Nalmefeno

- Otras sustancias: 1. Sí / 0. No

- TDAH: 0- No 1-Metilfenidato 2- Metilfenidato Retard 3- Lisdexanfetamina 4 -Atomoxetina 5- Bupropion

6-Otros

-Dejó de tomar tratamiento para TDAH: 0-No Motivos: 1- Efectos secundarios 2- Otros motivos

Tratamiento farmacológico actual (1ª visita):

Anexo 2:
ARTICULOS DE INVESTIGACION RELACIONADOS CON LA TESIS

Psychiatric Comorbidity and Addiction Severity Differences in Patients With ADHD Seeking Treatment for Cannabis or Cocaine Use Disorders

Journal of Attention Disorders
1–10
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1087054719875787
journals.sagepub.com/home/jad


Nieves Martínez-Luna^{1,2,3} , Constanza Daigre^{2,3,4},
Felipe Palma-Álvarez^{1,2,3} , Marta Perea-Ortueta^{1,2},
Lara Grau-López^{1,2,3,4}, Carlos Roncero^{5,6} , Eudald Castell-Panisello^{1,2},
and Josep Antoni Ramos-Quiroga^{1,2,3,4}

Abstract

Objective: The objective of this study was to compare psychiatric comorbidity and consumption-related variables in ADHD patients seeking treatment for cocaine, cannabis, or both. **Method:** Assessment was conducted using European Addiction Severity Index (EuropASI), Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview (CAADID), Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID), Adult Self-Report Scale (ASRS), Wender Utah Rating Scale (WURS), Barratt Impulsiveness Scale-II (BIS-II), and FIDI, with statistical analyses of analysis of variance (ANOVA), Student's *t* test, chi-square test, and multinomial regression model. **Results:** In total, 1,538 patients with substance use disorder (SUD) were evaluated for ADHD; 239 (15.5%) had ADHD, with cannabis 41, cannabis/cocaine 36, and cocaine 74. Men represented 80%, with mean age of 32.9 ± 10 years. Significant variables were—in bivariate analysis—more years of cannabis use in cannabis group and younger age for cocaine use disorder in cannabis/cocaine group, and—in multivariate analysis—lifetime anxiety disorder and younger age at onset of any SUD in cannabis group and working affected scale in cannabis and polysubstance use in cannabis/cocaine group. **Conclusion:** Groups with cannabis use had higher severity. ADHD features were similar in all groups. The assessment of ADHD and comorbid disorders is important. (*J. of Att. Dis.* XXXX; XX(X) XX-XX)

Keywords

ADHD, dual disorders, cannabis use disorder, cocaine use disorder.

Introduction

ADHD and substance use disorder (SUD) comorbidity is a frequent and critical issue in clinical practice (Daigre, Terán, García-Vicent, & Roncero, 2013; Faraone et al., 2000; Mannuzza, Klein, Bessler, Malloy, & LaPadula, 1993; Young & Sedgwick, 2015). The estimated prevalence of ADHD in the general population is 4.4% (Kessler et al., 2006) and 2.5% in a meta-analysis consistent with the age dependent decline in adults (Simon, Czobor, Bálint, Mészáros, & Bitter, 2009); in treatment-seeking patients with SUD, the prevalence of adult ADHD is higher with estimated data between 8% and 46%, which varies according to the main substance studied and methodological factors (Levin, Evans, McDowell, & Kleber, 1998; Schubiner et al., 2000; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012; van Oortmerssen et al., 2014). In a large multicenter study of treatment-seeking SUDs patients, which were diagnosed using the standard methodological

assessment for adult ADHD, the variability was less, with a range from 5.4% to 31.3% and 7.6% to 32.6% with *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.; DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) criteria (van de Glind et al., 2014). Other studies found an estimated prevalence of 23.3%, with a meta-analysis on 12 studies in adult treatment-seeking SUDs patients (van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012). Moreover, it seems that the prevalence of ADHD is different for each

¹Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain

²Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

³Group of Psychiatry, Mental Health and Addiction, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain Biomedical Network

⁴Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain

⁵Psychiatry Service. University of Salamanca Health Care Complex, Salamanca, Spain,

⁶Institute of Biomedicine of Salamanca, University of Salamanca (Spain).

substance; the prevalence of ADHD in cocaine consumers has been identified in a range between 15.1% and 25% (Daigre, Roncero, et al., 2013; Martínez-Gras et al., 2016; van de Glind et al., 2014), while the prevalence of ADHD in cannabis consumers varies from 20% to 58% (Notzon et al., 2016; Tims et al., 2002). Regarding each substance, cannabis has been identified as a mediating factor in increasing ADHD symptoms and also increasing the risk of the consumption of other drugs (Fergusson & Boden, 2008). In clinical practice, cannabis use has been associated with an increased risk of psychotic experiences in ADHD patients (Roncero et al., 2017; Vitiello et al., 2017), as well as a factor that increases the risk of acute inpatient care and longer hospitalization (Patel et al., 2018). Similarly, literature has described that ADHD patients who use cocaine have more impairments in cognitive and affective regulation than ADHD patients without any SUD (Miguel et al., 2016); additionally, they are more impulsive (Crunelle, Veltman, van Emmerik-van Oortmerssen, Booij, & van den Brink, 2013) and tend to have a greater prevalence of depressive disorders (Daigre, Roncero, et al., 2013).

Regarding subtypes of ADHD, the combined subtype is the most frequent in adults with this comorbidity 72.8% (Kaye et al., 2016), while inattentive subtype patients have less risk to develop a cocaine use disorder (UD; De Alwis, Lynskey, Reiersen, & Agrawal, 2014; Liebrezn, Gamma, Ivanov, Buadze, & Eich, 2016).

Studies on patients with ADHD and SUDs describe a more severe SUDs in terms of becoming addicted at younger ages, the use of more substances (Daigre, Roncero, et al., 2013; Wilens & Upadhyaya, 2007), and poorer SUD treatment outcomes, such as more hospitalization and higher relapse rates after successful addiction treatments (Levin et al., 2004; Wise, Cuffe, & Fischer, 2001). Patients with SUD and ADHD also present higher rates of other psychiatric disorders (Kessler et al., 2005; Wilens & Upadhyaya, 2007).

Until now, literature about ADHD includes all SUDs or only analyzes a specific one. In order that cannabis and cocaine were the most prevalent illegal drugs used in our ADHD patients, we focused on the comparison among cocaine and cannabis addicted patients with comorbid ADHD. To our knowledge, an analysis with this comparison has not been described previously. The hypothesis of this study was that there will be differences in psychiatric comorbidity and in severity of consumption-related variables, depending on the drug used. Therefore, this study aims to compare ADHD patients considering psychiatric comorbidity, consumption-related variables, and clinical factors.

Method

A descriptive study was conducted from January 2009 to April 2017 in the Addiction and Dual Diagnosis Unit at Vall

d'Hebron University Hospital in Barcelona, Spain. Inclusion criteria were patients above 18 years old, cocaine or cannabis dependence according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.; *DSM-IV-TR*; American Psychiatric Association, 2000), completion of the psychological assessment, including ADHD diagnosis, and had signed the informed consent prior to participation. Patients who did not meet these criteria were not included in the study. The study was approved by the Ethics Committee of Vall d'Hebron Hospital. Patients did not receive any financial compensation. This study is part of larger research endeavor on comorbidity in patients with substance dependence disorders.

Research and Diagnostic Assessment

Sociodemographic and clinical features. To systematize sociodemographic information, a questionnaire designed ad hoc was used. Sociodemographic variables and variables related to consumption patterns across the lifespan of patients were included.

The following screening tools were used for the diagnostic assessment of ADHD and SUD:

CAADID-II: Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for *DSM-IV* (Epstein & Kollins, 2006). The Spanish validated version was used (Ramos-Quiroga et al., 2012).

WURS: Wender Utah Rating Scale (Ward, Wender, & Reimherr, 1993). WURS has shown good psychometric properties in SUD.

ASRS: The Adult Self-Report Scale (Kessler et al., 2005). This instrument has also been studied in SUD patients presenting satisfactory psychometric properties (Ramos-Quiroga et al., 2009; van de Glind et al., 2014).

BIS-11: Barratt Impulsiveness Scale (Patton, Stanford, & Barratt, 1995). The Spanish version was used (Oquendo et al., 2001).

FIDI: Functional and Dysfunctional Impulsivity of Dickman (Adan, 2012; Dickman, 1990).

EuropASI: European Addiction Severity Index (Bobes et al., 2007).

SCID-I: Semi-Structured Clinical Interview for *DSM-IV* Axis I Disorders: The Spanish version.

SCID-II: Semi-Structured Clinical Interview for Axis II Personality Disorders of the *DSM-IV*: The Spanish version.

Procedure

The assessment process was performed in four interviews, taking approximately 1 hr for each one. The process of psychological evaluation is conducted at the beginning of the treatment process by psychiatrists and psychologists

with previous training in addictions and assessment protocols. The sequence of the interviews occurred as follows: The first interview consisted of explaining the study objectives, signing of the informed consent, and conducting the sociodemographic and clinical features evaluation; the second interview was a diagnostic interview in which EuropASI and CAADID were used to assess childhood and adult ADHD; the third and fourth interviews consisted of using SCID-I and SCID-II to evaluate psychiatric comorbidity. During the first evaluation, the staff gave self-administrated questionnaires, ASRS, WURS, BIS-11, and FIDI, which were to be returned during the evaluation process. The evaluators' experience and the instruments used support the quality and reliability of the data; when there was diagnostic doubt, the information was compared with the patient's therapist.

Data Analysis

Bivariate and multivariate analyses were performed. The relationship between comparison groups and continuous variables was tested using analysis of variance (ANOVA) or Student's *t* test according the number of groups compared. The chi-square test was used to compare categorical variables. Only variables statistically significant in the bivariate analyses, and that allowed the comparison among the three groups, were included in the multinomial regression model. The enter method was used to build models and a polynomial-dependent variable for comparison groups was used (cannabis group, cocaine group, cocaine/cannabis group). All statistical hypotheses were two-tailed. SPSS, version 20 for Windows, was used for all analyses.

Results

A total of 1,538 patients were evaluated and fulfilled the inclusion criteria; 239 (15.5%) fulfilled the adult ADHD criteria, as measured by the CAADID interview. The final sample consisted of 151 patients with cannabis UD 41 (27%), cocaine UD 74 (49%), and cannabis/cocaine UD 36 (24%).

Table 1 shows that the sample primarily composed of men, with a mean age of 32.9 ± 10 years. The cannabis group was significantly younger than the other groups. Other sociodemographic characteristics were not statistically significant.

Regarding ADHD clinical features, the combined subtype was the most prevalent in all groups. Even though there were some differences in percentages between WURS and ASRS, there were no statistically significant differences in the ADHD criteria number between groups and scales. There were no significant differences in symptoms of inattention or hyperactivity number criteria. Regarding

impulsivity (BIS-11 and FIDI), there were not statistically significance differences in all groups.

Table 2 shows the age at the start of consumption of any drug and the age at onset of dependence of any drug was earlier in the cannabis group, regardless of whether it was the main substance that motivated the search for treatment. In the analysis of other drugs, a trend of alcohol UD history and opiates UD history SUD was found in the cannabis/cocaine group; a statistical significance in the presence of polysubstance use (use of more than three substances) was also found in this group. There were with statistically significance more years of regular consumption of cannabis, younger age at start of cocaine use, and younger age at start of regular consumption of cocaine in the cannabis/cocaine group. The results of severity of addiction based on the EuropASI scale showed that the cannabis group had significantly more problems regarding working status, and the cocaine group had a tendency to suffer more from alcohol issues.

Table 3 shows that the cannabis group tended to have more axis I disorders and psychotic disorders, but a significant difference was only found in anxiety disorders. No other significant differences between the three groups were found in the presence of Personality disorders.

Table 4 allows for the pairwise comparison of groups. The resulting model was statistically significant ($\chi^2 = 79.285, p \leq .0001$; Cox = 0.454). Principle variables that remained significant were the following: the cannabis group compared with the cocaine group showed significantly younger age at onset of any SUD, more frequency of lifetime anxiety disorder, and more working disabilities evaluated by EuropASI. The cannabis group compared with cocaine/cannabis group showed a higher prevalence of lifetime anxiety disorder and more frequency of polysubstance use in the cannabis/cocaine group. Finally, the cocaine/cannabis group showed earlier onset of any SUD and a higher prevalence of polysubstance use than the cocaine group.

Discussion

This study evaluated patients seeking treatment for the use of cannabis, cocaine, or both substances that were diagnosed with adult ADHD. Psychiatric comorbidity, consumption-related variables, and clinical factors were compared. Significant differences were observed among the groups regarding lifetime anxiety disorder, evolution of substance use throughout life, working skills, and polysubstance consumption. The groups that presented more severity were those in which cannabis consumption was a common factor.

The high prevalence of ADHD in patients with SUD has been explained by several factors. Neurobiological, genetic, and psychosocial factors have been proposed as causal factors for the development of ADHD and SUD (Lisdahl et al., 2016; Soler Artigas et al., 2019). Some theories found

that an imbalance between the inhibitory control and the motivation-reward processing network could increase SUD risk in ADHD (Adisetiyo, 2018). Self-medication theories explain that people with mental disorders choose specific drugs depending on the interaction between the psychopharmacologic action of the drug and the dominant painful feelings with which they struggle. Moreover, **Table 1.** Sociodemographic, ADHD, and Impulsivity Variables.

psychosocial risk factors are also related to this comorbidity, including parenting styles and norms regarding drug use, childhood sexual abuse, unemployment, and peer pressure (Danielsson, Lundin, Agardh, Allebeck, & Forsell, 2016; Hines et al., 2016; Kosty et al., 2015; Lehn et al., 2007).

	Total (n = 151)	Cannabis UD (n = 41)	Cannabis/cocaine UD (n = 36)	Cocaine UD (n = 74)	Statistic	p value
	%	%	%	%		
Sociodemographic variables						
Male	80	73.2	86.1	80.8	2.066	.356
Mean age	32.9 ± 10	29.3 ± 13	33.3 ± 11	34.9 ± 7	4.591	.012
Single	69.6	80.5	61.1	67.6	3.656	.161
Primary education	54.5	50	66.7	50.7	2.872	.238
Secondary or more	45.5	50	33.3	49.3		
Working	23.1	17.9	22.2	26.5	1.034	.596
Unemployed/social fair	76.9	82.1	77.8	73.5		
Legal record	45.6	42.1	74.4	33.3	5.314	.07
Ever imprisoned	17.3	13	28.6	13.5	2.529	.282
Clinical variables related to ADHD						
ADHD CAADID subtypes						
Inattentive	19	15.2	26.5	17.1	2.877	.579
Hyperactive/Impulsive	16.8	12.1	14.7	20		
Combined	64.2	72.7	58.8	62.9		
WURS score	56.8 ± 17.8	57.1 ± 15.7	55.5 ± 18.8	57.3 ± 18.8	0.103	.902
ASRS score	15.8 ± 4.2	16.1 ± 4.2	15.6 ± 3.7	15.8 ± 4.4	0.14	.87
CAADID criteria number						
Childhood inattention	5.9 ± 2.4	6.3 ± 2.1	5.8 ± 2.5	5.8 ± 2.5	0.484	.617
Childhood hyperactivity	6.4 ± 2.1	6.6 ± 2.1	5.8 ± 2.6	6.5 ± 1.8	1.451	.238
Adult inattention	5.9 ± 2.4	5.8 ± 2.3	6.1 ± 2.6	5.9 ± 2.5	0.208	.813
Adult hyperactivity	5.9 ± 2.5	5.8 ± 2.4	5.5 ± 2.9	6.1 ± 2.3	6.635	.531
BIS-11 Scale						
Cognitive impulsivity	21.1 ± 7.2	22.3 ± 11.1	19.9 ± 4.6	20.9 ± 4.9	0.901	.409
Motor impulsivity	25.6 ± 6.9	25.6 ± 6.9	24.3 ± 6.7	26.3 ± 6.8	0.817	.444
Nonplanning impulsivity	26.8 ± 7.4	25.1 ± 5.4	26.0 ± 6.7	28.1 ± 8.6	1.989	.142
Total	72.4 ± 14.9	70.2 ± 13.2	69.2 ± 15.6	75.3 ± 14.9	2.17	.119
FIDI Scale						
Functional impulsivity	33.1 ± 7.4	30.6 ± 7.4	33.2 ± 7.5	34.6 ± 7.1	1.939	.151
Dysfunctional impulsivity	41.4 ± 7.6	38.7 ± 6.8	41.4 ± 8.9	42.9 ± 7.1	2.068	.134

Note. ADHD = Attention Deficit Hyperactive Disorder; UD = use disorders; CAADID = Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview; WURS = Wender Utah Rating Scale; ASRS = Adult Self-Report Scale; BIS-11 = Barratt Impulsiveness Scale; FIDI = Functional and Dysfunctional Impulsivity of Dickman.

Table 2. Consumption Variables and Addiction Severity.

	Total (n = 151)	Cannabis UD (n = 41)	Cannabis/cocaine UD (n = 36)	Cocaine UD (n = 74)	Statistic	p value
	%	%	%	%		
Age at start of consumption any substance	16.5 ± 4.5	14.7 ± 2.0	15.9 ± 2.6	18.1 ± 5.5	9.732	.0001
Age at onset of any SUD	19.7 ± 6.6	16.3 ± 2.8	16.7 ± 3.8	23.2 ± 7.5	23.324	.0001
Lifetime SUD						
Alcohol	43.3	27.5	50	48.6	5.587	.061
Sedatives	9.3	5	16.7	8.1	3.307	.191
Opiates	14	5	22.2	14.9	4.758	.093
Polysubstance use (the use of three or more substances)	30.7	12.5	66.7	23	30.212	.0001
Consumption variables						
Cannabis cigarettes per day in the last 6 months		9.1 ± 6.5	8.4 ± 5.1		0.311	.757
Cannabis cigarettes per day in the last month		7.6 ± 7.1	9.8 ± 5.5		0.866	.392
Age of onset of cannabis use		14.6 ± 3.3	14.1 ± 1.9		0.658	.513

Age of onset of cannabis UD		15.8 ± 6.3	21.7 ± 24.3		1.388	.171
Years of regular consumption cannabis		9.7 ± 8.2	15.9 ± 6.8		2.712	.009
Amount of cocaine use in the last 6 months grams per week			5.5 ± 4.3	5.9 ± 7.6	0.173	.863
Amount of cocaine use in the last month, gram per week			3.8 ± 3.4	4.7 ± 7.1	0.477	.636
Age of onset of cocaine use			17.6 ± 3.1	20.1 ± 6.3	2.268	.007
Age of onset of cocaine UD			21.5 ± 7.2	24.4 ± 6.8	2.02	.046
Years of regular consumption cocaine			10.4 ± 5.8	9.7 ± 7.6	0.425	.672
Addiction Severity (EuropASI)						
Medical	0.22 ± 0.32	0.24 ± 0.35	0.25 ± 0.30	0.20 ± 0.31	0.315	.73
Working	0.59 ± 0.28	0.67 ± 0.28	0.63 ± 0.27	0.52 ± 0.28	4.221	.017
OH	0.19 ± 0.21	0.14 ± 0.19	0.19 ± 0.21	0.23 ± 0.21	2.392	.095
Drugs	0.21 ± 0.14	0.19 ± 0.09	0.22 ± 0.13	0.20 ± 0.17	0.276	.759
Legal	0.16 ± 0.24	0.13 ± 0.23	0.23 ± 0.25	0.14 ± 0.23	1.89	.155
Family/social	0.39 ± 0.26	0.40 ± 0.25	0.35 ± 0.23	0.42 ± 0.27	0.938	.394
Psychologic	0.45 ± 0.23	0.44 ± 0.24	0.50 ± 0.24	0.42 ± 0.22	1.573	.211

Note. UD = use disorders; SUD = substance use disorder; EuropASI = European Addiction Severity Index; OH = alcohol.

Table 3. Psychiatric Comorbidity Variables.

	Total (n = 151)	Cannabis UD (n = 41)	Cannabis/Cocaine UD (n = 36)	Cocaine UD (n = 74)	Statistic	p value
	%	%	%	%		
Lifetime Axis I	63.0	72.5	47.2	66.2	5.736	.057
Major depression	43.2	46.2	37.1	44.6	0.720	.698
Anxiety disorder	25.5	40.0	13.9	23.3	7.169	.028
Psychotic disorders	6.8	7.5	14.3	2.7	5.014	.080
Eating disorders	7.3	5.0	8.3	8.1	0.439	.803
Lifetime Axis II	56.2	63.2	62.1	50.0	2.224	.329
Cluster A	17.8	26.3	16.7	13.9	2.667	.264
Cluster B	43.2	44.7	50.0	38.9	1.261	.532
Cluster C	14.3	18.4	19.4	9.6	2.628	.269
Borderline personality disorder	24.7	23.7	30.6	22.2	0.923	.630
Antisocial personality disorder	28.8	26.3	38.9	25.0	2.410	.300
Childhood conduct disorder	41.8	34.2	48.6	42.6	1.579	.454

Note. UD = use disorders.

Table 4. Comparison of Significant Variables With Multivariate Analysis.

	Cannabis UD vs. cocaine UD				Cannabis UD vs. cocaine and cannabis UD				Cocaine UD vs. cocaine and cannabis UD			
	p				p				p			
	Wald	value	Exp(B)	95% CI	Wald	p value	Exp(B)	95% CI	Wald	p value	Exp(B)	95% CI
Lifetime anxiety disorder	4.582	.032	0.265	[0.078, 0.894]	6.095	.014	6.111	[1.452, 25.720]				
Age at onset of any SUD	5.603	.018	0.752	[0.595, 0.952]					6.161	.013	0.810	[0.687, 0.957]
EuropASI working score	4.149	.042	7.458	[1.079, 51.555]								
Polysubstance dependence					15.143	.000	0.071	[0.019, 0.270]	8.459	.004	0.210	[0.073, 0.601]

Note. UD = use disorder; CI = confidence interval; SUD = substance use disorder; EuropASI = European Addiction Severity Index.

Regarding adult ADHD prevalence and its clinical features, ADHD was more prevalent in patients who used cannabis and/or cocaine compared with patients who sought treatment for other SUD. This result is in line with other studies that described a similar prevalence of ADHD in cannabis and cocaine SUD, with a slightly higher percentage in this study (Daigre, Terán, et al., 2013; Faraone et al., 2000; Mannuzza et al., 1993; van de Glind et al., 2014; van Oortmerssen et al., 2014). Combined ADHD subtype was the most prevalent, in accordance with that described in other studies (De Alwis et al., 2014). We did not find differences in terms of ADHD

characteristics, such as the subtype of ADHD, impulsivity, inattentive traits, or criteria number even in the ASRS, WURS, or CAADID scales. Hence, this result suggests that ADHD characteristics could be homogeneous among SUD patients independent of the substance used (Kaye et al., 2016). Our results do not support some studies that have described differences in the drug used depending on the subtype of ADHD (Liebrenz et al., 2016).

We divided the sample into three principle groups to analyze drug related and clinical differences. First, we compared the cannabis and cocaine groups, and then we compared the cannabis and cocaine group (as an

intermediate group) to the cocaine group and cannabis group.

After multivariate analysis, the cannabis group had an earlier onset of any SUD and earlier start of consumption of any substance. Many studies have described how cannabis is becoming as a first drug of use at younger ages, probably related to the low risk perceived of this substance (Sánchez-Niubò, Sordo, Barrio, Indave, & Domingo-Salvany, 2018). Cannabis has been described as the gateway for the use of other substances in adolescence and as a risk factor for progression to any SUD or polysubstance use (Otten, Mun, & Dishion, 2017; Rioux et al., 2018; Swift et al., 2012; Viola et al., 2014). Earlier age of onset of SUD increases the risk of chronicity, and ADHD is an additional factor that increases the negative impact in mental health (Lisdahl et al., 2016; Silva et al., 2014; Soler Artigas et al., 2019; Tamm et al., 2013).

Regarding the higher frequency of lifetime anxiety disorders, in cannabis group we identified two pathways of influence: on one hand, the frequent comorbidity described between anxiety and ADHD (Asherson, 2017; Faraone et al., 2015; van Oortmerssen et al., 2014), and on the other hand, the high prevalence of anxiety in patients with cannabis UD (Arias et al., 2013; Buckner et al., 2012; Danielsson et al., 2016; Hanna, Perez, & Ghose, 2017; Marel et al., 2019). Lifetime anxiety was significantly higher for the cannabis group compared with the other two groups. The endocannabinoid system is involved in cannabis UD; previous studies described this system as an anxiety modulator. It is possible that alterations or the influence of cannabis in this system explain the higher prevalence of anxiety in these patients (Moreira, Jupp, Belin, & Dalley, 2015; Volkow, Wang, Fowler, & Tomasi, 2012). Comorbidity among cannabis UD, ADHD, and anxiety increased the severity in this group. The anxiety in cannabis UD could be associated with internalization personality characteristics, as this group could be more afraid to use drugs such as cocaine, which are socially considered to be more harmful substances (Fergusson, Boden, & Horwood, 2011; Kedzior & Laeber, 2014; Temple, Driver, & Brown, 2014). Thus, people who seek medical or psychotherapeutic help for problems of cannabis use tend to have a more serious and chronic addiction or worse mental health compared with those who do not seek treatment.

The cannabis group compared with cocaine group showed impairment in the work field. Previous studies on ADHD and SUD have also described more difficulties in employment areas (Daigre, Roncero, et al., 2013; Martínez-Gras et al., 2016; van de Glind et al., 2014). Factors like earlier onset of consumption, anxiety throughout life, and cognitive and social effects of cannabis could explain this relationship with difficulty in labor stability (Fergusson & Boden, 2008).

As expected, the cannabis and cocaine UD group consumed three or more substances more frequently.

Several studies have described a higher psychopathology severity when both substances are consumed (O'Brien, Comment, Liang, & Anthony, 2012; Swift et al., 2012; Viola et al., 2014). Accordingly, the cannabis and cocaine group showed greater severity in variables related to use of drugs thorough life (younger age at onset of any SUD, younger age for the start of cocaine use, and the onset of cocaine UD) compared with the cocaine group. There is consistent evidence that cannabis onset is a proximal trigger for cocaine use, with genetic influences, environmental conditions, and processes (O'Brien et al., 2012; Swift et al., 2012).

This study has to be analyzed considering some of its limitations. Due to the recruitment period, we had to adapt the criteria for *DSM-IV-TR* to *DSM-5*, which was possible because the psychological evaluation was exhaustive. SUD of other substances (e.g., nicotine, alcohol) was not an exclusion criterion; therefore, it could influence the addiction course. However, other SUD were controlled in the data analysis, and the sample represented patients treated in clinical daily practice. Another limitation is that we did not analyze the transition from the first substance used to the use or dependence of other substances, but it is a promise for a future research line. Highlighting the strengths of this study, we pointed out that this is a naturalistic study that focused on the comparison between two substances frequently used in ADHD patients, representing the real daily practice in a drug outpatient treatment center. The evaluation process were exhaustive to give a good interrater reliability.

Many dilemmas have been described in the treatment of patients with SUD and ADHD, an uncertain ADHD diagnosis in SUD patients, the priorities of SUD treatment, ADHD or other mental disorders, and the professionals experience for SUD and ADHD comorbidity treatment. Thus, it is necessary to take an integral approach, individualizing the needs of each patient (Pérez De Los Cobos, Siñol, Pérez, & Trujols, 2012).

Finally, we confirmed that in the selected sample for this study, ADHD was more prevalent in patients with cannabis and/or cocaine consumption compared with patients who seek treatment for other SUD. These patients frequently have comorbidities with other mental disorders. When the groups were compared, anxiety disorders were more frequent in the cannabis UD group. Thus, this result highlights the necessity to perform specific interventions in patients with ADHD and cannabis UD. Finally, differences between the evolution and severity of the addiction emerged, such as younger age of the start of consumption and SUD in the groups in which cannabis use was a common factor. With these results, we underline the importance of diagnosing comorbidity in patients with ADHD and SUD to achieve an accurate intervention and better outcomes.

Our study describes the differences between cannabis and cocaine UD in patients with ADHD, showing the

importance of assessing clinical risks and vulnerability factors to promote preventive strategies and early interventions.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: N.M.-L. received fees to give talks for INDIVIOR, Exeltis Healthcare, and Lundbeck. F.P.-A. received fees to give talks for Exeltis, Lundbeck, and MSD. L.G.-L. has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Lundbeck, and Exeltis. She has no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity that has a financial interest in or a financial conflict with the subject matter or materials discussed in the article apart from those disclosed. C.R. has received fees to give lectures for Janssen-Cilag, Ferrer-Brainfarma, Indivior, Lundbeck, Otsuka, Servier, GSK, Astra, Gilead, MSD, Sanofi, Exeltis, Abbvie, Takeda, and Rubio. He has received financial compensation for his participation as a board member of the Janssen-Cilag, Lundbeck, Gilead, MSD, Mundipharma, INDIVIOR, Exeltis, Martindale, and Camurus board. He has carried out the PROTEUS project, which was funded by a grant from Reckitt-Benckiser/Indivior. He received two medical education grants by Gilead. J.A.R.-Q. was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Lundbeck, Almirall, Braingaze, Sincrolab, Medice, and Rubió in the last 5 years. He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Janssen-Cilag, Rubió, Shire, Medice, and Eli-Lilly. The Department of Psychiatry chaired by him received unrestricted educational and research support from the following companies in the last 5 years: Eli-Lilly, Lundbeck, Janssen-Cilag, Actelion, Shire, Ferrer, Oryzon, Roche, Psious, and Rubió. C.D., M.P.-O., and E.C.-P. have no conflict of interest.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iDs

Nieves Martínez-Luna  <https://orcid.org/0000-0001-8473-0606>

Felipe Palma-Álvarez  <https://orcid.org/0000-0002-6428-9865>

Carlos Roncero  <https://orcid.org/0000-0003-1421-7385>

References

- Adan, A. (2012). Functional and dysfunctional impulsivity in young binge drinkers. *Adicciones*, 24, 17-22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508013>
- Adisetiyo, V. (2018). Revealing the structural neural circuitry of attention deficit hyperactivity disorder with diffusion MRI: Implications for future diagnosis and treatment. *American Journal of Roentgenology*, 210, 731-733. doi:10.2214/AJR.17.18983
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesias, B., Basurte, I., Morant, C., . . . Babin, F. (2013). Abuse or dependence on cannabis and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology prevalence. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 41, 122-129. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592072>
- Asherson, P. (2017). Drug treatments for ADHD reduce risk of substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 174, 827-828. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17070733
- Bobes, J., Bascarán, M. T., Bobes-Bascarán, M. T., Carballo, J. L., Díaz Mesa, E. M., Flórez, G., . . . Sáiz, P. A. (2007). Valoración De La Gravedad De La Adicción. In *Plan Nacional de Salud y Drogas*. Retrieved from <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/ValoracionGravedadAdiccion.pdf>
- Buckner, J. D., Heimberg, R. G., Schneier, F. R., Liu, S.-M., Wang, S., & Blanco, C. (2012). The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*, 124, 128-134. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.023
- Crunelle, C. L., Veltman, D. J., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Booij, J., & van den Brink, W. (2013). Impulsivity in adult ADHD patients with and without cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 129, 18-24. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.09.006
- Daigre, C., Roncero, C., Grau-López, L., Martínez-Luna, N., Prat, G., Valero, S., . . . Casas, M. (2013). Attention deficit hyperactivity disorder in cocaine-dependent adults: A psychiatric comorbidity analysis. *The American Journal on Addictions*, 22, 466-473. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.12047.x
- Daigre, C., Terán, A., García-Vicent, V., & Roncero, C. (2013). Attention deficit hyperactivity disorder and central nervous system depressants dependence. A review. *Adicciones*, 25, 171-186. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748946>
- Danielsson, A.-K., Lundin, A., Agardh, E., Allebeck, P., & Forsell, Y. (2016). Cannabis use, depression and anxiety: A 3-year prospective population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 193, 103-108. doi:10.1016/j.jad.2015.12.045
- De Alwis, D., Lynskey, M. T., Reiersen, A. M., & Agrawal, A. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and substance use and use disorders in NESARC. *Addictive Behaviors*, 39, 1278-1285. doi:10.1016/j.addbeh.2014.04.003
- Dickman, S. J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: Personality and cognitive correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58, 95-102. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2308076>
- Epstein, J. N., & Kollins, S. H. (2006). Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview. *Journal of Attention Disorders*, 9, 504-514. doi:10.1177/1087054705283575
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., . . . Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, Article 15020. doi:10.1038/nrdp.2015.20
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Wilens, T., Seidman, L. J., Mick, E., & Doyle, A. E. (2000). Attention-

- deficit/hyperactivity disorder in adults: An overview. *Biological Psychiatry*, 48, 9-20. doi:10.1016/S0006-3223(00)00889-1
- Fergusson, D. M., & Boden, J. M. (2008). Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*, 103, 969-976. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02221.x
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2011). Structural models of the comorbidity of internalizing disorders and substance use disorders in a longitudinal birth cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 46, 933-942. doi:10.1007/s00127-010-0268-1
- Hanna, R. C., Perez, J. M., & Ghose, S. (2017). Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43, 442-455. doi:10.1080/00952990.2016.1213273
- Hines, L. A., Morley, K. I., Strang, J., Agrawal, A., Nelson, E. C., Statham, D., . . . Lynskey, M. T. (2016). Onset of opportunity to use cannabis and progression from opportunity to dependence: Are influences consistent across transitions? *Drug and Alcohol Dependence*, 160, 57-64. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.12.032
- Kaye, S., Ramos-Quiroga, J. A., van de Glind, G., Levin, F. R., Faraone, S. V., Allsop, S., . . . van den Brink, W. (2016). Persistence and subtype stability of ADHD among substance use disorder treatment seekers. *Journal of Attention Disorders*. doi:10.1177/1087054716629217
- Kedzior, K. K., & Laeber, L. T. (2014). A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population—A meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry*, 14, Article 136. doi:10.1186/1471-244X-14-136
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., . . . Walters, E. E. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): A short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine*, 35, 245-256. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841682>
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., . . . Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 716-723. doi:10.1176/ajp.2006.163.4.716
- Kosty, D. B., Farmer, R. F., Seeley, J. R., Gau, J. M., Duncan, S. C., & Lewinsohn, P. M. (2015). Parental transmission of risk for cannabis use disorders to offspring. *Addiction*, 110, 1110-1117. doi:10.1111/add.12914
- Lehn, H., Derks, E. M., Hudziak, J. J., Heutink, P., van Beijsterveldt, T. C. E. M., & Boomsma, D. I. (2007). Attention problems and attention-deficit/hyperactivity disorder in discordant and concordant monozygotic twins: Evidence of environmental mediators. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 83-91. doi:10.1097/01.chi.0000242244.00174.d9
- Levin, F. R., Evans, S. M., McDowell, D. M., & Kleber, H. D. (1998). Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 300-305. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9671342>
- Levin, F. R., Evans, S. M., Vosburg, S. K., Horton, T., Brooks, D., & Ng, J. (2004). Impact of attention-deficit hyperactivity disorder and other psychopathology on treatment retention among cocaine abusers in a therapeutic community. *Addictive Behaviors*, 29, 1875-1882. doi:10.1016/j.addbeh.2004.03.041
- Liebrez, M., Gamma, A., Ivanov, I., Buadze, A., & Eich, D. (2016). Adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Associations between subtype and lifetime substance use—A clinical study. *F1000Research*, 4, Article 407. doi:10.12688/f1000research.6780.2
- Lisdahl, K. M., Tamm, L., Epstein, J. N., Jernigan, T., Molina, B. S. G., Hinshaw, S. P., . . . MTA Neuroimaging Group. (2016). The impact of ADHD persistence, recent cannabis use, and age of regular cannabis use onset on subcortical volume and cortical thickness in young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 161, 135-146. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.01.032
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., Malloy, P., & LaPadula, M. (1993). Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry*, 50, 565-576. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8317950>
- Marel, C., Sunderland, M., Mills, K. L., Slade, T., Teesson, M., & Chapman, C. (2019). Conditional probabilities of substance use disorders and associated risk factors: Progression from first use to use disorder on alcohol, cannabis, stimulants, sedatives and opioids. *Drug and Alcohol Dependence*, 194, 136-142. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.10.010
- Martínez-Gras, I., Ferre Navarrete, F., Pascual Arriazu, J., Peñas Pascual, J., de Iceta Ruiz de Gauna, M., Fraguas Herráez, D., . . . Addiction Psychiatry Investigation Group. (2016). Psychiatric comorbidity in a sample of cocaine-dependent outpatients seen in the Community of Madrid drug addiction care network. *Adicciones*, 28, 6-18. doi:10.20882/adicciones.785
- Miguel, C. S., Martins, P. A., Moleda, N., Klein, M., Chaim-Avancini, T., Gobbo, M. A., . . . Louzã, M. R. (2016). Corrigendum to "Cognition and impulsivity in adults with attention deficit hyperactivity disorder with and without cocaine and/or crack dependence" [Drug Alcohol Depend. 160 (2016) 97-104]. *Drug and Alcohol Dependence*, 167, 235. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.08.006
- Moreira, F. A., Jupp, B., Belin, D., & Dalley, J. W. (2015). Endocannabinoids and striatal function. *Behavioural Pharmacology*, 26, 59-72. doi:10.1097/FBP.0000000000000109
- Notzon, D. P., Pavlicova, M., Glass, A., Mariani, J. J., Mahony, A. L., Brooks, D. J., & Levin, F. R. (2016). ADHD is highly prevalent in patients seeking treatment for cannabis use disorders. *Journal of Attention Disorders*. doi:10.1177/1087054716640109
- O'Brien, M. S., Comment, L. A., Liang, K. Y., & Anthony, J. C. (2012). Does cannabis onset trigger cocaine onset? A case-crossover approach. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 21, 66-75. doi:10.1002/mpr.359
- Oquendo, M. A., Baca-García, E., Graver, R., Morales, M., Montalvan, V., & Mann, J. (2001). Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *European Journal of Psychiatry*, 15, 147-155. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2993960>
- Otten, R., Mun, C. J., & Dishion, T. J. (2017). The social exigencies of the gateway progression to the use of illicit drugs from adolescence into adulthood. *Addictive Behaviors*, 73, 144-150. doi:10.1016/j.addbeh.2017.05.011

- Patel, R. S., Patel, P., Shah, K., Kaur, M., Mansuri, Z., & Makani, R. (2018). Is cannabis use associated with the worst inpatient outcomes in attention deficit hyperactivity disorder adolescents? *Cureus*, *10*(1), e2033. doi:10.7759/cureus.2033
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, *51*, 768-774. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8778124>
- Pérez De Los Cobos, J., Siñol, N., Pérez, V., & Trujols, J. (2012). Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *77*, 337-356. doi:10.1111/bcp.12045
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Richarte, V., Valero, S., Gómez-Barros, N., Nogueira, M., . . . Casas, M. (2012). Criterion and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *5*, 229-235. doi:10.1016/j.rpsm.2012.05.004
- Ramos-Quiroga, J. A., Daigre, C., Valero, S., Bosch, R., Gómez-Barros, N., Nogueira, M., . . . Casas, M. (2009). Validation of the Spanish version of the attention deficit hyperactivity disorder adult screening scale (ASRS v. 1.1): A novel scoring strategy. *Revista de Neurologia*, *48*, 449-452. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396760>
- Rioux, C., Castellanos-Ryan, N., Parent, S., Vitaro, F., Tremblay, R. E., & Séguin, J. R. (2018). Age of cannabis use onset and adult drug abuse symptoms: A prospective study of common risk factors and indirect effects. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *63*, 457-464. doi:10.1177/0706743718760289
- Roncero, C., Grau-López, L., Palma-Álvarez, R. F., Rodríguez-Cintas, L., Ros-Cucurull, E., Esojo, A., & Daigre, C. (2017). Higher severity of cocaine addiction is associated with tactile and somatic hallucinations. *European Psychiatry*, *42*, 63-69. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.11.006
- Sánchez-Niubò, A. A., Sordo, L., Barrio, G. G., Indave, B. I., & Domingo-Salvany, A. A. (2018). Onset and progression of drug use in the general population of Catalonia, Spain. *Adicciones*. doi:10.20882/adicciones.1089
- Schubiner, H., Tzelepis, A., Milberger, S., Lockhart, N., Kruger, M., Kelley, B. J., & Schoener, E. P. (2000). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *61*, 244-251. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10830144>
- Silva, N., Szobot, C. M., Shih, M. C., Hoexter, M. Q., Anselmi, C. E., Pechansky, F., . . . Rohde, L. A. (2014). Searching for a neurobiological basis for self-medication theory in ADHD comorbid with substance use disorders: An in vivo study of dopamine transporters using (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT. *Clinical Nuclear Medicine*, *39*, 129-134. doi:10.1097/RLU.0b013e31829f9119
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *194*, 204-211. doi:10.1192/bjp.bp.107.048827
- Soler Artigas, M., Sánchez-Mora, C., Rovira, P., Richarte, V., García-Martínez, I., Pagerols, M., . . . Ribasés, M. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifetime cannabis use: Genetic overlap and causality. *Molecular Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-018-0339-3
- Swift, W., Coffey, C., Degenhardt, L., Carlin, J. B., Romaniuk, H., & Patton, G. C. (2012). Cannabis and progression to other substance use in young adults: Findings from a 13-year prospective population-based study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *66*(7), e26. doi:10.1136/jech.2010.129056
- Tamm, L., Epstein, J. N., Lisdahl, K. M., Molina, B., Tapert, S., Hinshaw, S. P., . . . MTA Neuroimaging Group. (2013). Impact of ADHD and cannabis use on executive functioning in young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, *133*, 607-614. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.08.001
- Temple, E. C., Driver, M., & Brown, R. F. (2014). Cannabis use and anxiety: Is stress the missing piece of the puzzle? *Frontiers in Psychiatry*, *5*, Article 168. doi:10.3389/fpsy.2014.00168
- Tims, F. M., Dennis, M. L., Hamilton, N. J., Buchan, B., Diamond, G., Funk, R., & Brantley, L. B. (2002). Characteristics and problems of 600 adolescent cannabis abusers in outpatient treatment. *Addiction*, *97*, 46-57. doi:10.1046/j.1360-0443.97.s01.7.x
- van de Glind, G., Konstenius, M., Koeter, M. W. J., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Carpentier, P.-J., Kaye, S., . . . van den Brink, W. (2014). Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: Results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug and Alcohol Dependence*, *134*, 158-166. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.09.026
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M., & Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, *122*, 11-19. doi:10.1016/J.DRUGALCDEP.2011.12.007
- van Oortmerssen, K., van de Glind, G., Koeter, M. W. J., Allsop, S., Auriacombe, M., Barta, C., . . . Schoevers, R. A. (2014). Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: Results of the IASP study. *Addiction*, *109*, 262-272. doi:10.1111/ADD.12370
- Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Wearick-Silva, L. E., de Oliveira Rosa, C. S., Pezzi, J. C., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Long-term cannabis abuse and early-onset cannabis use increase the severity of cocaine withdrawal during detoxification and rehospitalization rates due to cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *144*, 153-159. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.09.003
- Vitiello, B., Perez Algorta, G., Arnold, L. E., Howard, A. L., Stehli, A., & Molina, B. S. G. (2017). Psychotic symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder: An analysis of the MTA database. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *56*, 336-343. doi:10.1016/j.jaac.2017.01.016
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., & Tomasi, D. (2012). Addiction circuitry in the human brain. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *52*, 321-336. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625
- Ward, M. F., Wender, P. H., & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *150*, 885-890. doi:10.1176/ajp.150.6.885
- Wilens, T. E., & Upadhyaya, H. P. (2007). Impact of substance use disorder on ADHD and its treatment. *The Journal of*

Clinical Psychiatry, 68(8), e20. Retrieved from <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/2007/v68n08/v68n08e20.aspx>

Wise, B. K., Cuffe, S. P., & Fischer, T. (2001). Dual diagnosis and successful participation of adolescents in substance abuse treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 161-165. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728790>

Young, S., & Sedgwick, O. (2015). Attention deficit hyperactivity disorder and substance misuse: An evaluation of causal hypotheses and treatment considerations. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15, 1005-1014. doi:10.1586/14737175.2015.1059756

Hospital. His research interests include the study of psychiatric disorders, substance use disorders, and behavioral research.

Josep Antoni Ramos-Quiroga, MD, PhD, is an associate professor in the Department of Psychiatry and Legal Medicine at the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain, and head of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. His research interests include the study of ADHD across the life span, psychiatric disorders and dual disorders.

Author Biographies

Nieves Martínez-Luna, MD, is a psychiatrist in the Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. She works at the section of addiction and dual pathology of Vall d'Hebrón University Hospital. Her research interest is in the study of psychiatric and substance use disorders and ADHD.

Constanza Daigre, PhD, is a psychologist in the Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital and the group of Psychiatry, Mental Health and Addiction, Vall d' Hebron Research Institute (VIHR). She works at the section of addiction and dual pathology of Vall d'Hebron University Hospital. Her research interest is in the study of ADHD, psychiatric and substance use disorders.

Felipe Palma-Álvarez, MD, is a psychiatrist in the Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. He works at the section of addiction and dual pathology of Vall d'Hebrón University Hospital. His research interest is in the study of psychiatric and substance use disorders.

Marta Perea-Ortueta, MS, is a psychologist in the Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. She works at the section of addiction and dual pathology of Vall d'Hebron University Hospital. Her research interest is in the study of psychiatric and substance use disorders.

Lara Grau-López, MD, PhD, is a psychiatrist in the Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. She is head of the section of addiction and dual pathology, all in Vall d'Hebron University Hospital. She is also an associate professor in the Department of Psychiatry and Legal Medicine at the Universitat Autònoma de Barcelona. Her research interest is in the study of substance use disorders and dual disorders.

Carlos Roncero, MD, PhD, is an associate professor in the Department of Psychiatry at the University of Salamanca and the head of psychiatric services in the University of Salamanca Health Care Complex, Salamanca, Spain, and Institute of Biomedicine of Salamanca in the University of Salamanca (Spain). His research interests include the study of psychiatric and substance use disorders and dual disorders.

Eudald Castell-Panisello, MS, is a psychologist in the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University

Early cannabis use and its relation to the development of psychiatric disorders: a review

Carlos Roncero,¹ Raúl Felipe Palma-Álvarez,^{2,3,4} Víctor Barrau,^{2,4,5} Neide Urbano,⁶ Nieves Martínez-Luna,^{2,3,4} María Bettina Ortiz-Medina,⁷ Constanza Daigne^{4,5}

¹ Servicio de Psiquiatría, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Biomedicina de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

² Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, CIBERSAM, Barcelona, España.

³ Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

⁴ Sección de Adicciones y Patología Dual, Hospital Universitario Vall d'Hebrón-ASPB, Barcelona, España.

⁵ Institut de Recerca Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

⁶ Área de Psiquiatría da Infância e da Adolescência, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal.

⁷ Área de Psicogeriatría, Hospital Mare de Deu de la Mercè, Barcelona, España.

Correspondence:

Carlos Roncero
Servicio de Psiquiatría, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto de Biomedicina de Salamanca, Universidad de Salamanca.
Paseo de San Vicente 58-182, 37067, Salamanca, España.
Phone: +34 923 29-1200 ext. 55448
Email: croncero@saludcastillayleon.es

Received first version: May 4, 2017
Second version: October 10, 2017
Accepted: November 10, 2017

doi:10.17711/SM.0185-3325.2017.037

ABSTRACT

Background. Cannabis is the most widely used illegal drug in the world. Both an early cannabis use onset and the amount used contribute to the risk of suffering mental disorders in adulthood. **Objective.** Review longitudinal studies conducted on adolescents associating early cannabis use with the subsequent occurrence of mental disorders. **Method.** A search was conducted in PubMed until December 2016, focusing on longitudinal researches and prioritizing studies that clearly distinguished between an early and late onset of cannabis use. To achieve the objective, the word "cannabis" was used in combination with the main psychiatric diseases. A manual search of articles that appeared in the references was also conducted. **Results.** Fifteen studies met the inclusion criteria, but only five studies discriminated clearly between early and late onset of cannabis use. An association was found between early onset of cannabis use and mental disorders, particularly psychosis. The information regarding affective and anxiety disorders is more controversial. **Discussion and conclusion.** Early onset of cannabis use is associated with mental disorders, especially psychosis. Prevention plans for cannabis use in adolescents should be developed in order to decrease the risk of mental disorders.

Keywords: Adolescence, cannabis, early drug use, psychosis, psychiatric disorders.

RESUMEN

Antecedentes. El cannabis es la droga ilegal más consumida en todo el mundo. Tanto el inicio de su consumo a una edad temprana como la cantidad consumida aumentan el riesgo de padecer enfermedades mentales en la vida adulta. **Objetivo.** Revisión narrativa de artículos longitudinales realizados en adolescentes donde se relacionaron el uso temprano de cannabis con la posterior aparición de alteraciones psicopatológicas. **Método.** Se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed hasta diciembre de 2016. Se priorizaron los estudios longitudinales en adolescentes que establecieron diferencias entre inicio temprano *versus* tardío de uso de cannabis. Para ello se utilizó la palabra cannabis en combinación con las principales enfermedades psiquiátricas. Además, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos que aparecían en las referencias. **Resultados.** Se encontraron 15 estudios longitudinales en adolescentes que relacionaban el uso de cannabis con alteraciones mentales; sólo cinco de ellos hacían una diferenciación clara entre inicio temprano *versus* tardío. Se encontró que hay una asociación entre el consumo de cannabis en edades tempranas con la presencia de alteraciones psicopatológicas, especialmente de trastornos psicóticos. En cuanto a los trastornos afectivos y el consumo temprano de cannabis, la asociación es algo más controvertida. **Discusión y conclusión.** El uso de cannabis en edades tempranas podría llevar a presentar posteriormente trastornos mentales, sobre todo psicosis. Identificar el consumo de drogas en adolescentes y adultos jóvenes es una estrategia que puede influir en el establecimiento de planes de prevención para evitar y/o disminuir el riesgo de desarrollo de patología mental.

Palabras clave: Adolescencia, cannabis, consumo precoz de cannabis, psicosis, trastornos psiquiátricos.

BACKGROUND

Cannabis is the illegal drug with the highest prevalence of use worldwide, with usage rates of 3.9% across all cultures, and representing 180.6 million users, 13.1 million of which meet dependency criteria (Degenhardt et al., 2013). The past two decades saw an increase in cannabis use that appears to have stabilized in many European countries, although there are still high levels of use, especially among the adolescent population, coupled with a lifetime prevalence of use of 23.8% among adult Europeans (80.5 million) (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2010).

The problem of cannabis use in adolescents has been documented in Europe (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2010), North America (Currie et al., 2012), and Latin America, where marijuana is said to be the most commonly used illegal drug among high school students (Inter-American Commission for the Control of Drug Abuse, 2006). Most countries in the Americas have witnessed an increase in cannabis seizures in recent years, particularly those in South America (United Nations Office on Drugs and Crime, 2008).

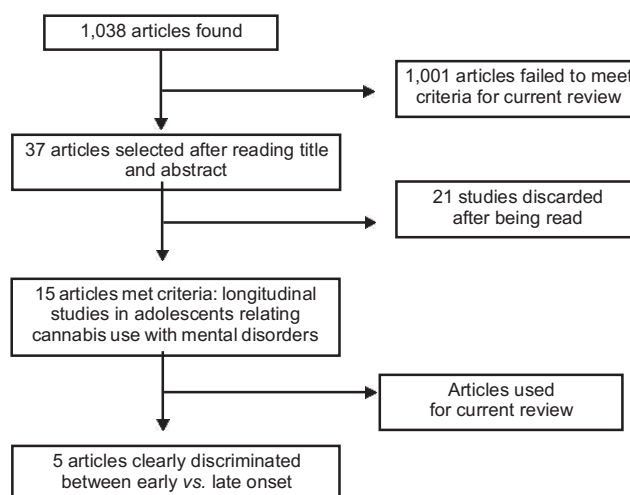
Studying the child-youth population is important because early onset of use (before age 15), associated with chronic use in young people increases cognitive impairment in executive and neurocognitive functions (Curran et al., 2016; Fontes et al., 2011), and may be associated with the development of dependency in adulthood (Gonzalvo, Barral, Grau-López, Esteve, & Roncero, 2011). This high use may be partly due to the fact that people tend to consider this drug as one of the least harmful in the short and long term, compared with other substances. In addition, cannabis use at early ages could have consequences at the cerebral level since neurodevelopment continues to occur at this stage (Parolaro, 2010).

Due to the serious consequences mentioned earlier with respect to early cannabis use, a review

of articles associating psychopathology with early vs. late cannabis use is proposed. It is also suggested that early cannabis use leads to greater exposure of the Central Nervous System to this substance and, therefore, a greater risk of the presence of psychopathological alterations. The purpose of this review is to describe the relationship between early cannabis use and the development of mental disorders.

METHOD

A narrative review was conducted of longitudinal studies on humans, which associated early cannabis use with mental disorders (psychosis, schizophrenia, bipolar disorder, depression, and anxiety). Given that the concept of *early onset of cannabis use* varies, studies were included that focused on cannabis use during adolescence and more emphasis was placed on studies that clearly distinguish between *early vs. late cannabis use*. On the other hand, only longitudinal studies that provide data on incidents and cause-effect correlations with greater scientific evidence than other types of studies were chosen (Bel, Inglés, & Piñol, 2009). A search of the PubMed database was conducted until December 31, 2016. Cannabis combinations have been used with other keywords: age of onset, mental disorders, psychosis, schizophrenia, depression, anxiety, and bipolar disorder. In addition, bibliographic citations from reviews and meta-analyses in this topic were manually reviewed in order to find additional studies with the characteristics we were looking for (longitudinal studies). *Figure 1.* Flow chart of selected articles.



RESULTS

A total of 1038 articles were found, and after reviewing the titles and abstracts, 37 articles were selected for reading (Figure 1). It should be noted that seven systematic reviews and/or meta-analyses were located relating cannabis use and mental disorders (without specifying whether early cannabis use was involved). Of these publications, the studies included were reviewed to determine whether any of them met the criteria for this paper.

Thus, 15 articles were found that met the inclusion criteria. These were longitudinal articles relating cannabis use in youth to mental disorders, although only five publications made a clear distinction (including specific ages) between early vs. late onset of cannabis use and mental disorders. It should be noted that each of these five studies arbitrarily used a different age criterion to define what was an early or late onset of cannabis use; in other words, age of early onset could vary between 15 and 18 years according to the study in question. The remaining studies analyzed adolescent cohorts, in which they related the onset of cannabis use with the onset of later mental disorders (Table 1). Accordingly, it is not possible to make direct comparisons between the samples in each study, although it is possible to arrive at some conclusions when making these comparisons. Results are given and discussed in the following subsections.

Table 1

Longitudinal studies relating cannabis use in adolescence to mental disorders (psychosis, mood disorders and anxiety); studies that clearly discriminated between early and late onset of cannabis use are indicated

Author	Monitoring		Correlation	Definition of early age of onset of cannabis use				
				Specifica-				
and year	Sample	time (years)		tions	Comment		Conclusions	
Andréasson et al., 1987	45570	15	Psychosis (schizophrenia)	No	The sample included young people over 18 entering military service.	There is an up to six times greater relative risk of developing schizophrenia in frequent cannabis users (using cannabis more than 50 times during lifetime) compared to people who never use cannabis.		
Arseneault et al., 2002	759	26	Psychosis (schizophrenia), depression	Yes	Cannabis use was considered early if the first risk of presenting schizophrenia in adulthood, the use took place under the risk being higher if cannabis is used before the age of 15	The use of cannabis in adolescence increases the risk of presenting schizophrenia in adulthood, the use took place under the risk being higher if cannabis is used before the age of 15. Early cannabis use is not related to depression in adulthood.		
Caspi et al., 2005	1037	26	Psychosis and polymorphism in the COMT	Yes	Cannabis use was considered early if the first young cannabis users and predicts psychosis in adulthood, but this is not evident in those who begin using cannabis in adulthood.	A functional polymorphism of COMT interacts with the first young cannabis users and predicts psychosis in adulthood, but this is not evident in those who begin using cannabis in adulthood.		
Ferdinand et al., 2005	1580	14	Psychosis	No	The basal age at the time of recruitment was between 4 and 16 years.	Cannabis use predicts the future presence of psychotic symptoms (the average interval between the use of cannabis and the appearance of psychotic symptoms was 4.6 years).		
Fergusson et al., 2002	1265	21	Depression (and suicidal behavior)	Yes	It divided the sample into three groups by age of onset of cannabis use (14-15, 17-19, 20-21 years).	The age of onset of cannabis use is not related to depression, but is related to suicidal ideation (at a younger age of onset of cannabis use [14-15 years] and a greater possibility of presenting suicidal ideation).		
Fergusson et al., 2003	1265	21	Psychosis	Partially	They divided the sample into the presence of psychotic symptoms at the ages of 18 and 21	Cannabis dependence is associated with the development of psychotic symptoms.		
Fergusson et al., 2006	1265	25	Psychosis	Partially	They divided the sample by cohort (18, 21 and 25 years).	Regular cannabis use increases the risk of presenting with psychosis, all ages were statistically significant in relation to cannabis use and the presence of psychotic symptoms.		
Hayatbakhsh et al., 2007	3239	21	Depression, anxiety	Yes	Cannabis use considered early if first use took place under the age of 15	There is a relationship between early onset of cannabis use and anxious-depressive symptoms, regardless of family or personal history.		
Henquet et al., 2005	2437	4	Psychosis	No	The age of recruitment was between 14 and 24 years.	Moderate cannabis use among the young population increases the risk of psychotic symptoms.		
Kuepper et al., 2011	1923	10	Psychosis	No	The age of recruitment was between 14 and 24 years.	Cannabis use is a risk factor for the development of psychotic symptoms and disorders. This association seems to be independent of age, sex, socioeconomic status, use of other drugs, place of residence (rural vs. urban), and childhood trauma.		
Manrique-García et al., 2012	50087	35	Psychosis (schizophrenia)	No	The sample included young people over 18 entering military service (93% of the sample was aged between 18 and 19 at baseline).	Cannabis use increases the risk of presenting schizophrenia up to threetimes.		
Marmorstein & Iacono, 2011	1252	8	Depression	No	The basal age at the time of recruitment was 17	The psychosocial consequences associated with cannabis use in adolescence explain its relationship with the subsequent presence of major depressive disorder.		

Patton et al., 2002	1601	7	Depression, anxiety	No	The age of recruitment was between 14 and 15 years. Frequent cannabis use in adolescent women is associated with subsequent depression and anxiety, with adolescents who use cannabis on a daily basis being at the greatest risk.
Zammit et al., 2002	50087	26	Psychosis (schizophrenia)	No	The age of recruitment was between 18 and 20 (18-20 years) is a risk factor for the development of schizophrenia. Risk increases directly with frequency of use and amount used (the greatest risk occurs in users who report usage on more than 50 occasions).
Zammit et al., 2011	2630	2	Psychosis	Yes	Cannabis use considered early if first use took place under the age of 14. The greatest risk of developing psychosis occurred in patients who had started before the age of 14 (2.5 times more risk) than those who had not started using cannabis at that age. In addition, cannabis increases the risk of psychosis regardless of COMT genotypes.

Note: COMT = catechol-O-methyltransferase

Section 1.01 Cannabis use and psychotic disorders

There are several longitudinal studies in general population, together with systematic reviews and meta-analyses of cannabis use and psychotic disorders (Andréasson, Allebeck, Engström, & Rydberg, 1987; Degenhardt & Hall, 2006; Gage, Hickman, & Zammit, 2016; Myles, Myles, & Large, 2016; Moore et al., 2007; Roncero, Collazos, Valero, & Casas, 2007), noting that cannabis use can increase the risk of developing lifetime psychotic disorders and schizophrenia two or threefold (Moore et al., 2007; Hall, 2006).

Specifically, in this correlation, we found 11 longitudinal studies evaluating cannabis use in adolescence together with the presence of psychosis, although only three clearly distinguished between early vs. late onset (Table 1). Since the definition of early onset varied between the studies, Arseneault et al. (2002) defined early onset as use before the age of 15, whereas for Zammit, Owen, Evans, Heron, and Lewis (2011) early onset of cannabis use was defined as beginning at 14. Caspi et al. (2005) described it as beginning before 18. In any case, the risk of psychosis was greater for users who started at an early age (Arseneault et al., 2002; Caspi et al., 2005; Zammit et al., 2011). Thus the lifetime risk of presenting a psychotic disorder increased between 2.5 (Zammit et al., 2011) and four (Arseneault et al., 2002) times compared to those with later onset. The other studies relating cannabis use in adolescence to lifetime presence of psychosis also supported this correlation (Andréasson et al., 1987; Ferdinand et al., 2005; Fergusson, Horwood, & Swain-Campbell, 2003; Fergusson, Boden, & Horwood, 2006; Henquet et al., 2005; Kuepper et al., 2011; Manrique-García et al., 2012; Zammit et al., 2002). These findings have also been observed in retrospective studies (Veen et al., 2004).

On the other hand, some authors point out that starting at an early age not only increases the risk of presenting psychosis, but also makes it emerge at younger ages compared to later users or those who never use cannabis (Hall & Degenhardt, 2007; Helle et al., 2016; Konings, Henquet, Maharajh, Hutchinson, & van Os, 2008; Ksir & Hart, 2016; Veen et al., 2004). In a recent meta-analysis, it points out that regular cannabis use precedes the onset of psychosis by 6.3 years (Myles et al., 2016). Consequently, and predicting that early onset of cannabis use would lead to greater cumulative lifetime exposure to cannabis, some authors have found that the risk clearly increases when the number of lifetime uses of cannabis exceeds 50 (van Os et al., 2002; Zammit et al., 2002). This is consistent with data indicating that dependence would increase the risk of presenting psychotic symptoms (Fergusson et al., 2003). Thus, early onset of cannabis use is a risk due to increased exposure, but also because of the characteristics of the adolescent brain that make it more vulnerable to the effects of cannabis, producing symptoms similar to psychotic ones and possibly psychotic spectrum disorders (Parolaro, 2010). It should also be noted that the age of onset is not the only risk factor, and that, for example, some authors point out that the use of cannabis in high doses is more important (Henquet et al., 2005).

Accordingly, cannabis is possibly not a necessary or sufficient cause, but acts amplifying the genetic vulnerability of the individual with other environmental risk factors, in the development of psychotic disorders (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003; Ksir & Hart, 2016; van Winkel & Genetic Risk and Outcome of Psychosis Investigators, 2011), or advance the appearance of positive psychotic symptoms by up to three years in these individuals (Helle et al., 2016). A systematic review posits the hypothesis that exposure to cannabis, especially during adolescence, could lead to immunological dysfunctions that could potentially cause latent

vulnerability for psychosis and, in turn, increase the risk of schizophrenia (Suárez-Pinilla,

López-Gil, & Crespo-Facorro, 2014). It has been postulated that individuals genetically predisposed to suffering from schizophrenia are more likely to use cannabis and to do so in larger amounts. This does not mean that there is no causal relationship between cannabis use and the risk of schizophrenia, but it does establish that at least part of the association may be due to the causal relationship in the opposite direction (Power et al., 2014).

It has therefore been suggested that there is a population genetically vulnerable to developing psychotic symptoms in relation to the use of cannabis (Caspi et al., 2005; De Lisi, 2008), and therefore at a higher risk of developing psychotic disorders. However, not all studies support this theory (Zammit et al., 2011). Cannabis is known to influence various systems of neurotransmitters (Colizzi, McGuire, Pertwee, & Bhattacharyya, 2016; Sherif, Radhakrishnan, D'Souza, & Radhakrishnan, 2016), which, through various interactions with the glutamate, dopaminergic, gabaergic, and endocannabinoid system could explain the risk of developing psychotic symptoms (Colizzi et al., 2016; Sherif et al., 2016). Several polymorphisms could be associated, including the Val (158) Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene, which appears to modulate the association between cannabis use in adolescence and the age of onset of psychotic disorders (Estrada et al., 2011), increasing the risk of developing psychotic disorders in the event of early onset (beginning before age 18) (Caspi et al., 2005). However, not all studies support a relationship between COMT polymorphisms and the risk of psychotic disorders in people who begin using cannabis before the age of 14 (Zammit et al., 2011). One should therefore not overlook the fact that the effects may be partly conditioned by other factors of vulnerability to suffering from psychotic disorders (Henquet et al., 2005).

Lastly, there are other factors that could be associated with cannabis use at early ages and psychosis, such as childhood trauma, and

specifically, non-consensual sexual experiences. It has been said that people who have suffered sexual abuse have a six times greater risk of having a psychotic episode than those who have not and if, in addition, the subject uses cannabis, s/he has, in addition, a seven times greater risk of developing a psychotic disorder (Houston, Murphy, Shevlin, & Adamson, 2011; Sideli et al., 2015). However, some longitudinal studies indicate that the relationship between cannabis use and the subsequent presence of psychotic symptoms is unrelated to childhood trauma (Kuepper et al., 2011).

For all these reasons, and even if no definitive conclusions can be drawn about whether cannabis use is directly related to psychosis in adulthood, it seems sensible to inform vulnerable people that cannabis can cause acute psychotic symptoms, especially at high doses.

Section 1.02 Cannabis use, mood, and anxiety disorders

Cannabis use is commonly associated with clinical depression, anxiety, and suicide (Alpert, Maddocks, Rosenbaum, & Fava, 1994; Tournier, Sorbara, Gindre, Swendsen, & Verdoux, 2003). Specifically, in this area, we found seven longitudinal studies exploring the relationship between cannabis use and mood disorders and/or anxiety. However only three papers specifically studied the presence of an early onset of cannabis use and the development of mood and anxiety disorders (Arseneault et al., 2002; Fergusson, Horwood, & Swain-Campbell, 2002; Hayatbakhsh et al., 2007), although it must be said that the study by Arseneault et al. (2002) was primarily designed to study psychosis and that the non-correlation between early onset of cannabis and depression observed was a secondary finding. The age set *as early onset of cannabis use* in the three studies was similar (15 years) (Arseneault et al., 2002; Fergusson et al., 2002; Hayatbakhsh et al., 2007).

Hayatbakhsh et al. (2007) report that patients who began cannabis use before age

15 experienced anxiety and depression more frequently in early adulthood, and that this association is unrelated to personal or family history (Hayatbakhsh et al., 2007). However, this finding was not obtained in two similar studies, which state that the onset of cannabis use before the age of 15 did not predict lifetime depression (Arseneault et al., 2002; Fergusson et al., 2002), although it could predict the presence of suicidal behaviors (Fergusson et al., 2002).

As a result of the above and in comparison with other studies, the results of the various studies differ regarding the most frequent type of relationship between the two pathologies. Longitudinal studies conducted on adults tend to indicate that cannabis use increases the risk of depression (Marmorstein & Iacono, 2011), while cross-sectional studies suggest that a history of depression explains the dysphoria associated with cannabis use (Bovasso, 2001; Moore et al., 2007). Research indicates a slight association between consumption and depression with a probability ratio of 1.4 or more among the most frequent users (without specifying age of onset) (Fernández-Artamendi, Fernández-Hermida, Secades-Villa, & García-Portilla, 2011). It has been pointed out that the relationship between cannabis use and the presence of depressive symptoms is more frequent in women (Patton et al., 2002; Poulin, Hand, Boudreau, & Santor, 2005), and that the earlier and more frequent the use, the higher risk of depression (Hayatbakhsh et al., 2007). However, there is less evidence in this respect than on the association with psychotic disorders (Moore et al., 2007; Kendler, Prescott, Myers, & Neale, 2003). Moreover, the psychosocial consequences of cannabis use partly explain the greater risk of developing a major depressive disorder (Marmorstein & Iacono, 2011).

On the other hand, it should be considered that patients with primary depressive symptoms are at a higher risk of using cannabis (Feingold, Weiser, Rehm, & Lev-Ran, 2015), and could use cannabis to

improve their mood (Arendt et al., 2007; Kandel & Chen, 2000; Kandel, Davies, Karus, & Yamaguchi, 1986; Miller-Johnson, Lochman, Coie, Terry, & Hyman, 1998). However, it has also been suggested that the direction of this relationship is inverse, in other words, cannabis use would increase the risk of depression and anxiety, with the decrease in motivation associated with use being a symptom of depression (Bovasso, 2001; Fergusson et al., 2002; Rey & Tennant, 2002). Other authors have pointed out that there would be a common vulnerability conditioned by a genetic base and an unfavorable socio-environmental environment that would facilitate the emergence of the two pathologies in the same individual (Fu et al., 2002; Hall & Degenhardt, 2007). Accordingly, adolescents would have a high prevalence of a history of traumatic parental divorce or abuse in childhood. In these cases, the clinical order would go from the traumatic experience to the presence of depressive symptomatology with a subsequent escalation to substance use (Hayatbakhsh et al., 2007; King, Iacono, & McGue, 2004; Libby, Orton, Stover, & Riggs, 2005).

No longitudinal studies were found specifically exploring the early use of cannabis and the lifetime development of bipolar disorder (BD). A longitudinal study found an association between cannabis use and the risk of present BD, although this association disappeared after an adjustment of models (Feingold et al., 2015). Supporting the previous finding, several cross-sectional and retrospective studies relate the use of cannabis to BD (Feingold et al., 2015; van Laar, van Dorsselaer, Monshouwer, & Graaf, 2007), and although there could be many factors involved in the BD-cannabis relationship (van Laar et al., 2007), it is suggested that early onset of cannabis use may be related to an earlier onset of BD (Lagerberg et al., 2011), and that its use is associated with a more severe development of BD (Lagerberg et al., 2016). Cannabis use is an important factor that can trigger an early onset of BD and, by itself, is associated with higher rates

of suicidal behavior in BD. However, it is unclear whether or not the effect of cannabis at the age of onset of symptoms and suicide attempts are independent of each other (Leite et al., 2015). On the other hand, patients with BD engage in up to 6.8 times more cannabis use than controls (Agrawal, Nurnberger, Lynskey, & The Bipolar Genome Study, 2011), with adolescents with BD being at a higher risk for the development of the disorder due to substance use (Wilens, 2004). Lastly, we found a single longitudinal study relating early cannabis use (before the age of fifteen) with the presence of anxiety (Hayatbakhsh et al., 2007). This study is in line with longitudinal studies and meta-analyses that associate the use of cannabis (regardless of age at onset) with anxiety (Moore et al., 2007). However, this relationship between cannabis and anxiety is still controversial, and there are some studies where this association is not found (van Laar et al., 2007).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The current review provides data on early cannabis use and the presence of mental disorders. Thus, use at an early age increases the risk of developing mental illnesses in adult life and/or means that they emerge earlier. This association is evident in the case of psychosis yet less clear in mood and anxiety disorders. In any case, due to the risk of developing these psychopathological disorders, it would be sensible to provide suitable psychoeducation and approaches in the presence of a patient with cannabis use disorder, especially if s/he is an adolescent. Cannabis is the most widely used illegal drug worldwide and has historically been regarded as innocuous (Fernandez, Tiffon, Solé, & San, 2003). Its use is frequently banalized by adolescents, and even by their families, forming part of their lifestyle associated with the low perception of the risk involved in its use.

The association between cannabis use and the risk of presenting psychotic symptoms is very well known, although it has not been fully studied at the ages when use could pose the greatest risk. The current review suggests that

cannabis use at an early age increases the lifetime risk of suffering psychotic disorders compared with those who begin using it later (Arseneault et al., 2002; Zammit et al., 2011). This risk could be partly explained by the greater accumulated exposure (van Os et al., 2002; Zammit et al., 2002), genetic factors (Zammit et al., 2002), the increased vulnerability of the developing brain (Parolaro, 2010), alterations in neurotransmission (Colizzi et al., 2016; Sherif et al., 2016), and even immunological alterations (Suárez-Pinilla et al., 2014).

Regarding to mood disorders, there appears to be some association (especially in depression) if there has been an early onset of cannabis use, although current results tend to be contradictory. It is striking that some studies indicate that an early onset could be associated with later suicidal ideation (Fergusson et al., 2002), so the study on how early onset of cannabis use influences the subsequent presence of psychopathology should be prioritized in the field of dual disorders. There is a dearth of specific data on the relationship between anxiety and early onset of cannabis use. Although there would appear to be a relationship, more research is needed in this area to clarify the true relationship between early cannabis use and the future development of anxiety.

The current review has certain limitations, such as the fact that only articles in English and Spanish were reviewed, meaning that articles of great interest in other languages may have been omitted. At the same time, even though the studies were longitudinal, each study had a specific design with characteristics that may not be comparable with each other. Thus, for example, some studies were only performed on men (e.g., Andréasson et al., 1987). Moreover, there were a variety of follow-up times, ranging from 2 to 35 years. Even more importantly, the early onset of cannabis use criterion was arbitrary and there was no set definition.

Moreover, some studies were not specifically designed in keeping with the purpose of the current review, in other words, the findings of some studies were more incidental or associated findings. It is also important to emphasize that some studies failed to take into account the possibility of using other substances and/or polydrug use, which is important because the possibility that cannabis increases the risk of using other substances has been mentioned (Degenhardt et al., 2010; Fergusson, Boden, & Horwood, 2006). It would therefore be useful to continue researching in this area, particularly to define various concepts such as early onset and not only to explore the correlations between early use and psychopathology, but also with associated factors (such as use of other drugs, genetic/family factors, psychosocial factors).

Although age of onset of use is a factor that influences the development of a psychosis, there is less evidence of the association between cannabis and anxiety disorder and mood. It is also important to note that there are other factors that may contribute to the development of mental disorders after an early onset of cannabis use, such as the amount of the substance used and the amount accumulated throughout one's lifetime. However, given the risk posed by the use of cannabis for adolescent health, this should not be neglected. Treatment schemes should use a multidisciplinary perspective, in order to inform adolescents, and detect its use and the associated consequences. It is possible to conclude that cannabis use is a global problem, and that cannabis use at an early age constitutes a risk factor in the development of certain mental disorders.

Funding

None.

Conflicts of interest

The authors declare they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors are grateful to the psychologists Laia Rodríguez-Cintas, Nina Vela, Alejandra Herrero and Drs. Begoña Gonzalvo for reading the initial manuscript.

REFERENCES

- Agrawal, A., Nurnberger, J.I., Lynskey, M.T., & The Bipolar Genome Study. (2011). Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 185(3), 459-461. doi: 10.1016/j.psychres.2010.07.007
- Alpert, J., Maddocks, A., Rosenbaum, J., & Fava, M. (1994). Childhood psychopathology retrospectively assessed among adults with early onset major depression. *Journal Of Affective Disorders*, 31(3), 165-171.
- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia a Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *The Lancet*, 330(8574), 1483-1486.
- Arendt, M., Rosenberg, R., Fjordback, L., Brandholdt, J., Foldager, L., Sher, L., & Munk-Jørgensen, P. (2007). Testing the self-medication hypothesis of depression and aggression in cannabis-dependent subjects. *Psychological Medicine*, 37(7), 935-945.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T.E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325(7374), 1212-1213.
- Bel, M.N., Inglés, M., & Piñol, J.L. (2009). Estudios de Cohorte. *Fisioterapia*, 31(5), 218-223. doi:10.1016/j.ft.2009.03.001
- Bovasso, G. (2001). Cannabis Abuse as a Risk Factor for Depressive Symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 2033-2037.
- Caspi, A., Moffitt, T., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., ... & Craig, I.W. (2005). 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*, 57(10), 1117-1127.
- Colizzi, M., McGuire, P., Pertwee, R., & Bhattacharyya, S. (2016). Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 64, 359-381. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.010
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. (2006). *Jóvenes y drogas en países sudamericanos: un desafío para las políticas públicas: primer estudio comparativo sobre uso de drogas en población escolar secundaria de Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Paraguay, Perú y Uruguay*. Lima: Tetis Graf E.I.R.L. Retrieved from: http://cicad.oas.org/oid/NEW/statistics/siduc/Estudio_Comparativo_resumenex.pdf
- Curran, H., Freeman, T., Mokrysz, C., Lewis, D., Morgan, C., & Parsons, L. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(5), 293-306. doi: 10.1038/nrn.2016.28
- Currie, C., Zanotti, C., Morgan, A., Currie, D., de Looze, M., Roberts, C., ... & Barnekow, V. (2012). *Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: International report from the 2009/2010 survey*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe (Health Policy for Children and Adolescents, No. 6). Retrieved from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/child-and-adolescent-health/publications/2012/social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.-health-behaviour-in-school-aged-child-dren-hbsc-study>
- Degenhardt, L., Coffey, C., Carlin, J., Swift, W., Moore, E., & Patton, G. (2010). Outcomes of occasional cannabis use in adolescence: 10-year follow-up study in Victoria, Australia. *The British Journal of Psychiatry*, 196(4), 290-295. doi: 10.1192/bjp.bp.108.056952.
- Degenhardt, L. & Hall, W. (2006). Is Cannabis Use a Contributory Cause of Psycho-

- sis? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 51(9), 556-565.
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence*, 71(1), 37-48.
- Degenhardt, L., Ferrari, A., Calabria, B., Hall, W., Norman, R., McGrath, J., ... & Vos, T. (2013). The Global Epidemiology and Contribution of Cannabis Use and Dependence to the Global Burden of Disease: Results from the GBD 2010 Study. *Plos ONE*, 8(10), e76635. doi: 10.1371/journal.pone.0076635
- De Lisi, L. (2008). The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? *Current Opinion in Psychiatry*, 21(2), 140-150. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f51266
- Estrada, G., Fatjó-Vilas, M., Muñoz, M., Pulido, G., Miñano, M., Toledo, E., ... & Fañanás, L. (2011). Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(6), 485-492. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01665.x
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2010). *Annual Report 2011. The State of the drug problems in Europe*. Luxembourg: Publications Office of the European Union. Retrieved From: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2012>
- Ferdinand, R.F., Sondeijker, F., van der Ende, J., Selten, J.P., Huizink, A., & Verhulst, F.C. (2005). Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction*, 100(5), 612-618.
- Feingold, D., Weiser, M., Rehm, J., & Lev-Ran, S. (2015). The association between cannabis use and mood disorders: A longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 172, 211-218. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.006
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2006). Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*, 101(4), 556-569.
- Fergusson, D., Horwood, L., & Swain-Campbell, N. (2002). Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction*, 97(9), 1123-1135.
- Fergusson, D., Horwood, L., & Swain-Campbell, N. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*, 33(1), 15-21.
- Fernández-Artamendi, S., Fernández-Hermida, J. R., Secades-Villa, R., & García-Portilla, P. (2011). Cannabis y Salud Mental. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39(3), 180-90.
- Fernandez, P., Tiffon, L., Solé, J., & San, L. (2003). Cannabis dependence: clinical implications. Based on one case. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 31(5), 299-301.
- Fontes, M., Bolla, K., Cunha, P., Almeida, P., Jungerman, F., Laranjeira, R., ... & Lacerda, A. L. (2011). Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *The British Journal of Psychiatry*, 198(6), 442-447. doi: 10.1192/bjp.bp.110.077479
- Fu, Q., Heath, A. C., Bucholz, K. K., Nelson, E., Goldberg, J., Lyons, M. J., ... & Eisen, S. A. (2002). Shared Genetic Risk of Major Depression, Alcohol Dependence, and Marijuana Dependence. *Archives of General Psychiatry*, 59(12), 1125-1132.
- Gage, S., Hickman, M., & Zammit, S. (2016). Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biological Psychiatry*, 79(7), 549-556. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.001
- Gonzalvo, B., Barral, C., Grau-López, L., Esteve, O., & Roncero, C. (2011). Psychiatric comorbidity in cannabis users. *Trastornos Adictivos*, 13(3), 109-112.
- Hall, W. (2006). Is cannabis use psychotogenic? *The Lancet*, 367(9506), 193-195.
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2007). Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(4), 393-397.
- Hayatbakhsh, M. R., Najman, J. M., Jamrozik, K., Mamun, A. A., Alati, R., & Bor, W. (2007). Cannabis and Anxiety and Depression in Young Adults. *Journal of The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(3), 408-417.
- Helle, S., Ringen, P., Melle, I., Larsen, T., Gjestad, R., Johnsen, ... & Løberg, E. M. (2016). Cannabis use is associated with 3 years earlier onset of schizophrenia spectrum disorder in a naturalistic, multi-site sample (N=1119). *Schizophrenia Research*, 170(1), 217-221. doi: 10.1016/j.schres.2015.11.027
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H.U., & van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal*, 330(7481), 11-14. doi: 10.1136/bmj.38267.664086.63
- Houston, J., Murphy, J., Shevlin, M., & Adamson, G. (2011). Cannabis use and psychosis: re-visiting the role of childhood trauma. *Psychological Medicine*, 41(11), 2339-2348. doi: 10.1017/S0033291711000559.
- Kandel, D., & Chen, K. (2000). Types of marijuana users by longitudinal course. *Journal of Studies on Alcohol*, 61(3), 367-378.
- Kandel, D. B., Davies, M., Karus, D., & Yamaguchi, K. (1986). The Consequences in Young Adulthood of Adolescent Drug Involvement. *Archives of General Psychiatry*, 43(8), 746-754.
- Kendler, K. S., Prescott, C. A., Myers, J., & Neale, M. C. (2003). The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Common Psychiatric and Substance Use Disorders in Men and Women. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 929-937.
- King, S. M., Iacono, W. G., & McGue, M. (2004). Childhood externalizing and internalizing psychopathology in the prediction of early substance use. *Addiction*, 99(12), 1548-1559.
- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H., Hutchinson, G., & Van Os, J. (2008). Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(3), 209-213. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01202.x
- Kuepper, R., van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H. U., Höfler, M., & Henquet, C. (2011). Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *British Medical Journal*, 342(1), d738. doi: 10.1136/bmj.d738
- Ksir, C. & Hart, C. (2016). Cannabis and Psychosis: A Critical Overview of the Relationship. *Current Psychiatry Reports*, 18(2), 1-11. doi: 10.1007/s11920-015-0657-y
- Lagerberg, T. V., Ickick, R., Andreassen, O. A., Ringen, P. A., Etain, B., Aas, M., ... & Bellivier, F. (2016). Cannabis use disorder is associated with greater illness severity in tobacco smoking patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 190, 286-293. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.023
- Lagerberg, T. V., Sundet, K., Aminoff, S. R., Berg, A. O., Ringen, P. A., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2011). Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(6), 397-405. doi: 10.1007/s00406-011-0188-4
- Leite, R. T., Nogueira, S., do Nascimento, J. P., Lima, L. S., Nóbrega, T. B., Virgínio, M., ... & de Matos, F. G. (2015). The Use of Cannabis as a Predictor of Early Onset of Bipolar Disorder and Suicide Attempts. *Neural Plasticity*, 2015, 1-13. doi: 10.1155/2015/434127
- Libby, A. M., Orton, H. D., Stover, S. K., & Riggs, P. D. (2005). What came first, major depression or substance use disorder? Clinical characteristics and substance use comparing teens in a treatment cohort. *Addictive Behaviors*, 30(9), 1649-1662.
- Manrique-García, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., & Allebeck, P. (2012). Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychological Medicine*, 42(6), 1321-1328. doi: 10.1017/S0033291711002078
- Marmorstein, N. R., & Iacono, W. G. (2011). Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: A test of the psychosocial failure model. *Addictive Behaviors*, 36(7), 773-776.
- Miller-Johnson, S., Lochman, J. E., Coie, J. D., Terry, R., & Hyman, C. (1998). Comorbidity of conduct and depressive problems at sixth grade: substance use outcomes across adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(3), 221-232.
- Moore, T., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T., Jones, P., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 370(9584), 319-328.

- Myles, H., Myles, N., & Large, M. (2016). Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(3), 208-219. doi: 10.1017/S0033291707009956
- Parolaro, D. (2010). Adolescent cannabis consumption and schizophrenia: Epidemio- logical and experimental evidences. *Adicciones*, 22(3), 185-189.
- Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B., Degenhardt, L., Lynskey, M., & Hall, W. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *British Medical Journal*, 325(7374), 1195-1198.
- Poulin, C., Hand, D., Boudreau, B., & Santor, D. (2005). Gender differences in the as- sociation between substance use and elevated depressive symptoms in a general adolescent population. *Addiction*, 100(4), 525-535.
- Power, R., Verweij, K., Zuhair, M., Montgomery, G., Henders, A., Heath, A., ... & Martin, N. G. (2014). Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Molecular Psychiatry*, 19(11), 1201-1204. doi: 10.1038/mp.2014.51
- Rey, J., & Tennant, C. C. (2002). Cannabis and mental health. *British Medical Jour- nal*, 325(7374), 1183-1184.
- Roncero, C., Collazos, F., Valero, S., & Casas, M. (2007). Cannabis consumption and development of psychosis: state of the art. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35(3), 182-189.
- Sherif, M., Radhakrishnan, R., D'Souza, D., & Ranganathan, M. (2016). Human Lab- oratory Studies on Cannabinoids and Psychosis. *Biological Psychiatry*, 79(7), 526-538. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.01.011
- Sideli, L., Fisher, H., Murray, R., Sallis, H., Russo, M., Stilo, S., ... & DiForti, M. (2015). Interaction between cannabis consumption and childhood abuse in psy- chotic disorders: Preliminary findings on the role of different patterns of canna- bis use. *Early Intervention in Psychiatry*. doi:10.1111/eip.12285
- Suárez-Pinilla, P., López-Gil, J., & Crespo-Facorro, B. (2014). Immune system: A possible nexus between cannabinoids and psychosis. *Brain, Behavior and Im- munity*, 40, 269-282. doi: 10.1016/j.bbi.2014.01.018
- Tournier, M., Sorbara, F., Gindre, C., Swendsen, J., & Verdoux, H. (2003). Cannabis use and anxiety in daily life: A naturalistic investigation in a non-clinical popu- lation. *Psychiatry Research*, 118(1), 1-8.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2008). *World Drug Report 2015*. Vienna: UNODC. Retrieved from: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf
- van Laar, M., van Dorsselaer, S., Monshouwer, K., & de Graaf, R. (2007). Does can- nabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*, 102(8), 1251-1260.
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*, 156(4), 319-327.
- van Winkel, R., & Genetic Risk and Outcome of Psychosis Investigators. (2011). Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing ef- fects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 68(2), 148-157. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.152
- Veen, N., Seltén, J., van der Tweel, I., Feller, W., Hoek, H., & Kahn, R. (2004). Can- nabis Use and Age at Onset of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 501-506.
- Wilens, T. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use dis- orders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatric Clinics of North America*, 27(2), 283-301.
- Zammit S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self re- ported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. *British Medical Journal*, 325(7374), 1199-1201.
- Zammit, S., Owen, M., Evans, J., Heron, J., & Lewis, G. (2011). Cannabis, COMT and psychotic experiences. *The British Journal of Psychiatry*, 199(5), 380-385. doi: 10.1192/bjp.bp.111.091421

Adult ADHD Screening in Alcohol-Dependent Patients Using the Wender-Utah Rating Scale and the Adult ADHD Self-Report Scale

Constanza Daigre^{1,2,3}, Carlos Roncero^{1,2,3,4}, Laia Rodríguez-Cintas^{1,2,5},
Lluïsa Ortega^{6,7}, Anna Lligoña^{6,7}, Sonia Fuentes², Jesús Pérez-Pazos^{1,2},
Nieves Martínez-Luna^{1,2}, and Miguel Casas^{1,3,4}

Abstract

Objective: The aim was to analyze the psychometric properties of two screening instruments, Wender-Utah Rating Scale (WURS) that evaluates childhood ADHD and Adult ADHD Self-Report Scales (ASRS) that assesses symptoms in adulthood, in alcohol-dependent patients. **Method:** A total of 355 outpatients were included. Conners' adult ADHD diagnostic interview results were used as a gold standard in childhood and adulthood ADHD. **Results:** The WURS with a 41 cutoff had a sensitivity of 79.6% and a specificity of 60.3%. The ASRS with a 14 cutoff had a sensitivity of 86.7% and specificity of 66.1%. Analyzing both rating scales in combination, it was observed that patients with positive ASRS and WURS presented a sensitivity of 92.3%. Patients with positive ASRS, but negative WURS, presented a specificity of 73.6%. **Conclusion:** WURS and ASRS are useful tools in the diagnosis of adult ADHD in alcohol-dependent patients; with the use of both instruments, the psychometric properties are substantially improved. (*J. of Att. Dis.* 2015; 19(4) 328-334)

Keywords

adult ADHD, alcohol dependence, assessment, diagnosis, WURS

Introduction

Alcohol addiction is highly prevalent among general population; it has been estimated that 8.4% of American general population present this addiction (Grant et al., 2004; Kessler, Adler, Ames, Barkley, et al., 2005). In Spain, 4.4% of adult population present an alcohol abuse (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011). In a recent meta-analysis, the prevalence of ADHD in substance use disorder patients has been estimated in 23.1% (van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012). Specifically in alcohol-dependent patients, the estimated adult ADHD prevalences are of 21% to 23% (Daigre, Teran, Garcia-Vicent, & Roncero, 2013; Johann, Bobbe, Putzhammer, & Wodarz, 2003; Ohlmeier et al., 2008).

The comorbidity of ADHD and alcohol dependence has been associated with more

addiction severity. This is expressed in terms of earlier onset of the dependence and by higher risk of relapse (Biederman, Wilens, Mick, Faraone, & Spencer, 1998; Ercan, Coskunol, Varan, & Toksoz, 2003; Faraone et al., 2007; Sartor, Lynskey, Heath, Jacob, & True, 2007; Sringeri, Rajkumar, Muralidharan, Chandrashekar, & Benegal, 2008).

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

²Vall d'Hebron Hospital and Barcelona Public Health Agency (ASPB), Barcelona, Spain

³Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

⁴Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Barcelona, Spain

⁵Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁶Institut Clínic de Neurociències (ICN), Barcelona, Spain

⁷Unitat de Conductes Adictives, Barcelona, Spain

Corresponding Author:

Constanza Daigre, Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, P. de la Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona 08035, Spain.
Email: cdaigre@vhebron.net

The diagnosis of adult ADHD in patients with substance use disorders is a complex clinical process. One of the ADHD diagnostic criteria is that symptoms have to be present during the childhood age; therefore, to evaluate adult ADHD it is necessary to perform a retrospective diagnosis of symptoms from childhood. For this, the assessment of childhood symptoms is essential and not just the adult symptoms, because the rates of ADHD can be significantly different (Levin, Evans, & Kleber, 1998). In many clinical settings, performing an ADHD diagnostic interview is not feasible and using screening instruments is a more practical approach (Daigre, Teran, et al., 2013; Mariani & Levin, 2007; Ramos-Quiroga et al., 2006). In this context, the coadministration of two rating scales, including childhood and adult ADHD symptoms, can be very useful in the clinical practice.

The Wender–Utah Rating Scale (WURS) was designed to evaluate the childhood ADHD in adult population, which has shown good psychometric properties in a non-homogeneous sample of patients with alcohol dependence, tobacco dependence, and

gambling (Rodríguez-Jiménez et al., 2001). The Adult ADHD Self-Report Scales (ASRS), which provides information about symptoms in adulthood only, has been more studied in addicted populations, and generally reports good psychometric properties (Daigre et al., 2009; Pedrero Perez & Puerta Garcia, 2007; van de Glind et al., 2013). Only one study had analyzed separately alcohol-dependent patients and it found better sensitivity than in other illicit drugs-dependent patients (van de Glind et al., 2013).

Considering that WURS only assesses childhood ADHD and ASRS only assesses ADHD in adulthood, the use of both could be a complementary strategy for screening alcohol-dependent patients. However, so far not been studied using both questionnaires together. Therefore, the aim of this study is to analyze the psychometric properties of screening instruments ASRS and WURS in alcohol-dependent patients, analyzing each questionnaire separately and together. It is hypothesized that both instruments are valid for the detection of adult ADHD in alcohol-dependent patients. We also hypothesize that the psychometric properties could be improved to screen adult ADHD.

Spanish speaker patients were excluded for language barrier.

Method

We conducted a cross sectional study involving 355 alcohol-dependent patients. Two centers participated between January 2007 and April 2013: the Drug Addiction Unit, Psychiatry Department, Vall d'Hebron University Hospital and the Alcohol Unit of the Clinic Hospital in Barcelona (Spain). Inclusion criteria were age more than 18 years, diagnosis of alcohol dependence during the life span, and signature of the informed consent. The informed consent was previously approved by the ethics committees of both centers. Exclusion criteria were intoxication or withdrawal symptoms at the time of the interviews, patient disability due to psychiatric decompensation such as an acute psychotic event or maniac episode, severe organic disease that prevented patient evaluation and interviewing. The language used for the scales and diagnostic interviews was Spanish and non-

Instruments

WURS

It assesses childhood ADHD retrospectively in adult patients. It consists of 61 items, of which 25 are used to discriminate the childhood ADHD. In the original version, it is observed that WURS correctly identifies 86% of patients with ADHD (Ward, Wender, & Reimherr, 1993). This questionnaire has also been studied in a nonhomogeneous sample of patients with alcohol dependence, tobacco dependence, and gambling, where the sensitivity was 91.5% and specificity was 90.8% (Rodríguez-Jiménez et al., 2001).

ASRS

The ASRS (Kessler, Adler, Ames, Demler, et al., 2005) was developed by the World Health Organization; it is a symptoms checklist of the 18 questions, but only the six first questions are used as screening and the remaining 12 provide additional clinical information. The version of six items has been used. The scoring algorithm used was the sum score obtained adding up the scores (0-4) of the first six items. The ASRS showed a sensitivity of 68.7% and a specificity of 99.5% in American general population (Kessler, Adler, Ames, Demler, et al., 2005). This instrument has also been studied in addicted patients presenting satisfactory psychometric properties (Daigre et al., 2009; McAweeney, Rogers, Huddleston, Moore, & Gentile, 2010; van de Glind et al., 2013); in the only study where ASRS features were analyzed separately in alcohol-dependent patients, the sensitivity was 80% and the specificity was 76% (van de Glind et al., 2013).

CAADID-II (Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV)

The CAADID evaluates ADHD symptoms in children and adults described in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.; *DSM-IV*; American Psychiatric Association [APA], 1994) for diagnosis of ADHD. The Spanish version validated in a clinical sample was used. In this version, a sensitivity of 98.86% and a specificity of 67.68% were observed. The kappa index concordance between the clinical diagnostic interview and the CAADID was 0.88 (Ramos-Quiroga et al., 2012).

SCID-I (Semi-Structured Clinical Interview for Axis I Disorders of the DSM-IV)

SCID-I (Spitzer, Robert, & Gibbon, 1996) was used to describe the comorbidity with axis I disorders.

SCID-II (Semi-Structured Clinical Interview for Axis II Personality Disorders of the DSM-IV)

SCID-II (First, Gibbon, & Spitzer, 2003) was used to describe the comorbidity with personality disorders.

Procedure

The assessment process was performed in three interviews of about 1 hour each one, in which the following was conducted systematically: explanation of the study objectives and signature of informed consent, CAADID diagnostic interview to assess childhood and adult ADHD, SCID-I, and SCID-II interviews for psychiatric comorbidity, and administration of the questionnaires ASRS and WURS.

Data Analysis

First a descriptive analysis of the sample including frequency, means, and standard deviations was conducted. The results of the CAADID interview for both childhood and adulthood were used as the gold standard for calculating the psychometric properties of WURS and ASRS. To interpret the ASRS results, we analyzed the first six items that have five response options (0-4) and a sum of the scores was calculated. To interpret the answers in the WURS, we followed the strategy proposed by the authors of adding 25 critical items. To determine the concurrent validity of the ASRS, the WURS, and both, a study of the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of different cutoff were explored. The cutoff scores proposed were the ones that optimized all of the above parameters. The analysis of both questionnaires, complementarily, was conducted and calculated only for the positive score cases of ASRS.

Table 1. WURS Psychometric Characteristics.

WURS cutoff	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI	PPV (%)	95% CI	NPV (%)	95% CI
≥36	87.8	[79.8, 92.9]	50.6	[44.3, 56.9]	42.2	[35.6, 49]	91	[84.9, 94.8]
≥40	80.6	[71.7, 87.2]	59	[52.7, 65]	44.6	[37.5, 52]	88.1	[82.2, 92.3]
≥41	79.6	[70.6, 86.4]	60.3	[53.9, 66.2]	45.1	[37.9, 52.5]	87.8	[81.9, 92]
≥42	78.6	[69.5, 85.5]	62.3	[56.1, 68.2]	46.1	[38.7, 53.7]	87.6	[81.9, 91.8]

Note. WURS = Wender-Utah Rating Scale; CI = confidence interval; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value.

Results

Sample Features

The composition of the sample was as follows: males (78.3%), women (21.7%), mean age 36.15 ($SD = 10.43$). A

total of 93.4% were Spanish, 27.4% were working, and 42% were unemployed at the time of evaluation. Seventy-five patients had ADHD adulthood according CAADID interview. The comorbidity of alcohol dependence with other substance dependences in the life span were: 85% tobacco dependence, 59.6% cocaine dependence, 31.5% cannabis dependence, 14.2% opioid dependence, 11% dependence of sedatives, 6.2% amphetamines dependence, 3.6% hallucinogen dependence, and 0.3% other substances dependence. A total of 36.2% of the patients were diagnosed with three or more substance dependence disorders during their life span excluding tobacco.

Regarding the comorbidity with other lifetime psychiatric disorders, mood disorders were found in the 52%, anxiety disorders in the 28.9%, adjustment disorders in the 6.9%, psychotic disorders in the 4.5%, and eating disorders in the 3.9% of the sample. Cluster A personality disorders were detected in the 6.9%, cluster B personality disorders in the 27.3%, and cluster C personality disorders in the 9.6% of the patients.

Psychometric Characteristics of the WURS

Several cutoffs for the WURS were examined and it was found that this instrument optimizes its behavior when it uses the 41-score as cutoff, allowing identifying alcohol-dependent patients with and without ADHD in the childhood. The sensitivity observed was 79.6%, the specificity was 60.3%, the positive predictive value was 45.1%, and a negative predictive value was 87.8% (Table 1).

Psychometric Characteristics of the ASRS

Also several cutoffs for the ASRS were examined. When 14-score was identified as cutoff, the sensitivity was 86.7%, the specificity was 66.1%, the positive predictive value was 40.6%, and a negative predictive value was 94.9% (Table 2). Fourteen-score as cutoff was used in the following analysis, in which WURS and ASRS were used complementarily.

Psychometric Characteristics of the WURS and ASRS Used Complementarily

When psychometric characteristics of the WURS and ASRS, used in a complementary way, were analyzed in patients with positive scores both in ASRS and WURS the sensitivity was 92.3%. However, when psychometric characteristics were analyzed in patients with a positive ASRS, but a negative WURS the specificity was 73.6% (Table 3).

Table 2. ASRS Psychometric Characteristics.

ASRS cutoff	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI	PPV (%)	95% CI	NPV (%)	95% CI
≥13	88.0	[78.7, 93.6]	58.9	[53.1, 64.5]	36.5	[29.8, 43.7]	94.8	[90.5, 97.3]
≥14	86.7	[77.2, 92.6]	66.1	[60.3, 71.4]	40.6	[33.3, 48.4]	94.9	[90.8, 97.2]
≥15	77.3	[66.7, 85.3]	72.9	[67.4, 77.7]	43.3	[35.2, 51.7]	92.3	[88, 95.1]

Note. ASRS = Adult ADHD Self-Report Scale; CI = confidence interval; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value.

Table 3. Psychometric Characteristics of the ASRS and WURS Co-Administration.

	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI	PPV (%)	95% CI	NPV (%)	95% CI
Positive ASRS (≥14) and positive WURS (≥41)	92.3	[83.2, 96.7]	57	[47.8, 65.7]	55	[45.7, 64.1]	92.9	[84.3, 96.9]
Positive ASRS (≥14) and negative WURS (≥41)	55.6	[26.7, 81.1]	73.6	[66.2, 79.8]	10.6	[4.6, 22.6]	96.7	[91.8, 98.7]

Note. ASRS = Adult ADHD Self-Report Scale; WURS = Wender-Utah Rating Scale; CI = confidence interval; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value

Discussion

The psychometric characteristics of WURS and ASRS rating scales, used independently and complementarily to identify patients with ADHD, were studied in alcohol-dependent patients. It was found that WURS and ASRS are useful in the diagnostic process of ADHD; however, the proportion of false positives is high due to the moderate specificity presented by these scales. Nevertheless, the use of both questionnaires in a complementary way improves significantly the ability to detect cases with adult ADHD.

This study did not aimed to estimate the prevalence of ADHD in adulthood; however, the proportion of 21.1% patients diagnosed with ADHD is similar to prevalence reported by other studies that addressed this issue (Daigre, Teran, et al., 2013; Johann et al., 2003; Ohlmeier et al., 2008). This prevalence is higher than the adult ADHD prevalence reported in general population (1.2%-7.3%; Fayyad et al., 2007; Kessler, Adler, Ames, Demler, et al., 2005), and is very similar to results observed among other substances-dependent patients (Daigre, Roncero, et al.,

2013; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012).

The high rate of adult ADHD and its detection in addicted patients is important because ADHD patients tend to have more difficulties throughout treatment. Specifically, alcohol-dependent patients with ADHD have early onset of consumption (Ercan et al., 2003; Sartor et al., 2007; Sringeri et al., 2008) and they relapse 2.7 months earlier than patients without this disorder (Ercan et al., 2003; Grella, Hser, Joshi, & Rounds-Bryant, 2001). Having into account the difficulties associated with this comorbidity, it is interesting to detect ADHD among alcohol-dependent patients. However, the diagnosis is a complex process, in which clinicians have to consider the frequent overlapping of symptoms and they need to perform a retrospective diagnosis of symptoms from childhood age (Daigre, Teran, et al., 2013).

In this context, screening instruments with a limited burden for patient and clinicians are very useful in the preliminary diagnostic process. The rating scales studied can be self-administered quickly (ASRS less than 2 min and WURS around 5 min), they have little material cost, and their results are easy to be interpreted by clinicians. In many clinical settings can be more practical to administrate rating scales, than diagnostic interviews such as the CAADID interview, with an administration time of approximately an hour.

Regarding childhood ADHD screening, the WURS optimizes its psychometric characteristics when 41-score is used as a cutoff in alcohol-dependent patients. This cutoff is higher than 32 that Rodríguez-Jiménez (2001) identified in patients with pathological gambling, smoking, or alcohol dependence. Furthermore, the established cutoff differs from 46, described by the authors of the questionnaire in people without addictions (Ward et al., 1993). These differences are probably due to the features of the samples studied. It is important to analyze the behavior of the tests in different populations, especially in the diagnosis of drug-dependent patients, because they usually present symptoms that can overlap with symptoms of other mental disorders (Daigre, Roncero, et al., 2013).

With regard to diagnosis of adulthood ADHD, the ASRS questionnaire optimizes his performance with 14 as a cut-off. In this case, an adequate sensitivity (86.7%) and only a moderate specificity (66.1%) are observed. These results are consistent with the multicenter study about ASRS validity in patients with different substance use disorders, where the cutoff 14 was defined as optimal and it was found that the questionnaire is more sensitive than specific (van de Glind et al., 2013). Also, the results are very similar to those found in a sample composed of patients with different substance dependences, in which a sensitivity of 87.5% and a specificity of 68.8% were described (Daigre et al., 2009).

When the properties of the coadministration of the WURS and the ASRS were analyzed, it is observed that in cases with both scales positives, the sensibility improves from 86.7% using only the ASRS to 92.3% with the coadministration of the two scales. This improvement is critical, because sensibility is the most important feature of a screening in the beginning of the diagnostic process.

Conversely, in patients with a positive score in the ASRS and a negative result in the WURS, the specificity improved from 66.1% to 73.6%. In this case, probably the improvement is because patients with positive ASRS, but with a negative WURS are patients without ADHD symptoms

across their lifetime but with symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity that probably respond to other psychopathology or substance consumption by itself. Changes included in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.; *DSM-5*; APA, 2013) are increase in the age at symptom onset to before 12 years old and decreasing the required number of symptoms to more than 4 in older adolescents and adults. These changes do not affect the WURS features because it is a non-*DSM-* based conceptualization. And it has been found that ASRS psychometric properties are similar for *DSM-IV* and *DSM-5* criteria, reinterpreting the CAADID data in addicted patients (van de Glind et al., 2013). Therefore, probably the results of this study are also generalizable to *DSM-5* criteria.

This study has as limitation that the interjudge reliability analysis was not performed about the CAADID interview results, which was used as a gold standard. However, those who conducted the interviews were expert psychologists in the treatment and diagnosis of drug-dependent patients and received the same training. Another limitation is that the patients had comorbidity with other addictions, the cocaine dependence being very frequent. This association is consistent with the drug-dependent population, as Spain is one of the countries with the highest consumption of cocaine worldwide (European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction, 2012). It has been reported that ADHD in cocaine-dependent patients is associated with psychopathological complications such as antisocial personality disorder (Daigre, Roncero, et al., 2013) and cocaine-induced psychosis (Roncero et al., 2013). The high comorbidity with other substance use disorders that characterizes this sample could confound the results; however, the study provides ecological validity. One of the strengths of the study is the use of semi-structured interviews that provide diagnostic validity. Moreover, the participation of two treatment centers contributes to the external validity.

Given the above is important to study the psychometric properties of the instruments in specific populations, such as addicted patients where comorbidity is common (Herrero, Domingo-Salvany, Torrens, Brugal, & ITINERE

Investigators, 2008; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014).

It has been identified that ADHD is associated with a more serious expression of addiction (Ercan et al., 2003; Sartor et al., 2007) and a poorer outcome in alcohol-dependent patients (Grella et al., 2001). Whereby, useful diagnostic tools, with a limited burden for the patient and clinician such as self-administered questionnaires studied, are important. Finally, we conclude that WURS and ASRS are useful to the diagnosis of adult ADHD in alcohol-dependent patients. Their sensitivity is correct in both instruments, but their specificity is only moderate. With the complementary use of WURS and ASRS as a strategy for the evaluation of ADHD symptoms, in childhood and adulthood, the psychometric properties are substantially improve.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Biederman, J., Wilens, T. E., Mick, E., Faraone, S. V., & Spencer, T. (1998). Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biological Psychiatry*, 44, 269-273.
- Daigre, C., Ramos-Quiroga, J. A., Valero, S., Bosch, R., Roncero, C., Gonzalvo, B., Nogueira, M., & Casas, M. (2009). Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1) symptom checklist in patients with substance use disorders. *Actas Españolas De Psiquiatria*, 37, 299-305.
- Daigre, C., Roncero, C., Grau-Lopez, L., Martinez-Luna, N., Prat, G., Valero, S., . . . Casas, M. (2013). Attention deficit hyperactivity disorder in cocaine-dependent adults: A psychiatric comorbidity analysis. *The American Journal on Addictions*, 22, 466-473. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.12047.x
- Daigre, C., Teran, A., Garcia-Vicent, V., & Roncero, C. (2013). Attention deficit hyperactivity disorder and central nervous system depressants dependence. A review. *Adicciones*, 25, 171-186.
- Ercan, E. S., Coskunol, H., Varan, A., & Toksoz, K. (2003). Childhood attention deficit/hyperactivity disorder and alcohol dependence: A 1-year follow-up. *Alcohol and Alcoholism*, 38, 352-356.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction. (2012). *Annual report: The state of the drugs problem in Europe*. Lisbon, Portugal. Retrieved from http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_190854_EN_TDAC12001ENC_pdf
- Faraone, S. V., Wilens, T. E., Petty, C., Antshel, K., Spencer, T., & Biederman, J. (2007). Substance use among ADHD adults: Implications of late onset and subthreshold diagnoses. *The American Journal on Addictions*, 16(Suppl. 1), 24-32; quiz 33-34. doi:10.1080/10550490601082767
- Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R., Alonso, J., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., . . . Jin, R. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 190, 402-409.
- First, M., Gibbon, M., & Spitzer, R. (2003). [Semi-Structured Clinical Interview for Axis I, Personality Disorders of the DSM-IV]. Barcelona, Spain: Masson.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Dufour, M. C., Compton, W., . . . Kaplan, K. (2004). Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 61, 807-816. doi:10.1001/archpsyc.61.8.807
- Grella, C. E., Hser, Y. I., Joshi, V., & Rounds-Bryant, J. (2001). Drug treatment outcomes for adolescents with comorbid mental and substance use disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 189, 384-392.
- Herrero, M. J., Domingo-Salvany, A., Torrens, M., Brugal, M. T., & ITINERE Investigators. (2008). Psychiatric comorbidity in young cocaine users: Induced versus independent disorders. *Addiction*, 103, 284-293. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.02076.x
- Johann, M., Bobbe, G., Putzhammer, A., & Wodarz, N. (2003). Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: Differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*, 27, 1527-1534. doi:10.1097/01.ALC.0000090143.00703.07
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Barkley, R. A., Birnbaum, H., Greenberg, P., . . . Ustün, T. B. (2005). The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47, 565-572.
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., . . . Walters, E. E. (2005). The World Health Organization adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): A short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine*, 35, 245-256.
- Levin, F. R., Evans, S. M., & Kleber, H. D. (1998). Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 52, 15-25.

- Mariani, J. J., & Levin, F. R. (2007). Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. *The American Journal on Addictions*, 16(Suppl. 1), 45-54; quiz 55-56. doi:10.1080/10550490601082783
- McAweeney, M., Rogers, N. L., Huddleston, C., Moore, D., & Gentile, J. P. (2010). Symptom prevalence of ADHD in a community residential substance abuse treatment program. *Journal of Attention Disorders*, 13, 601-608. doi:10.1177/1087054708329973
- Ministry of Health, Social Policy and Equality. (2011). [Spanish Drug Report: situation and trends]. Retrieved from <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/oed2011.pdf>
- Ohlmeier, M. D., Peters, K., Te Wildt, B. T., Zedler, M., Ziegenbein, M., Wiese, B., . . . Schneider, U. (2008). Comorbidity of alcohol and substance dependence with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol and Alcoholism*, 43, 300-304. doi:10.1093/alcalc/agn014
- Pedrero Perez, E. J., & Puerta Garcia, C. (2007). El ASRS v.1.1. como instrumento de cribado del trastorno por deficit de atencion e hiperactividad en adultos tratados por conductas adictivas: Propiedades psicometricas y prevalencia estimada [ASRS v.1.1., a tool for attention-deficit/hyperactivity disorder screening in adults treated for addictive behaviors: Psychometric properties and estimated prevalence]. *Adicciones*, 19, 393-407.
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch-Munso, R., Castells-Cervello, X., Nogueira-Morais, M., Garcia-Gimenez, E., & Casas-Brugue, M. (2006). Trastorno por deficit de atencion con hiperactividad en adultos: Caracterizacion clinica y terapeutica [Attention deficit hyperactivity disorder in adults: A clinical and therapeutic characterization]. *Revista De Neurologia*, 42, 600-606.
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch-Munso, R., Richarte, V., Valero, S., Gómez-Barros, N., Nogueira, M., . . . Casas, M. (2012). Validez de criterio y concurrente de la versión española de la Conners Adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV (CAADID) [Criterion and concurrent validity of Conners adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version]. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5, 229-235. doi:10.1016/j.rpsm.2012.05.004
- Rodríguez-Jiménez, R., Ponce, G., Monasor, R., Jiménez-Giménez, M., Pérez-Rojo, J. A., Rubio, G., . . . Palomo, T. (2001). Validación en población española adulta de la Wender Utah Rating Scale para la evaluación retrospectiva de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia [Validation in the adult Spanish population of the Wender Utah Rating Scale for the retrospective evaluation in adults of attention deficit/hyperactivity disorder in childhood]. *Revista De Neurologia*, 33(2), 138-144.
- Roncero, C., Daigre, C., Grau-Lopez, L., Rodríguez-Cintas, L., Barral, C., Pérez-Pazos, J., . . . Casas, M. (2013). Cocaine-induced psychosis and impulsivity in cocaine-dependent patients. *Journal of Addictive Diseases*, 32, 263-273. doi:10.1080/10550887.2013.824330
- Sartor, C. E., Lynskey, M. T., Heath, A. C., Jacob, T., & True, W. (2007). The role of childhood risk factors in initiation of alcohol use and progression to alcohol dependence. *Addiction*, 102, 216-225. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01661.x
- Spitzer, R., Robert, L., & Gibbon, M. (1996). [SCID-I, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders]. Barcelona, Spain: Masson.
- Sringeri, S. K., Rajkumar, R. P., Muralidharan, K., Chandrashekar, C. R., & Benegal, V. (2008). The association between attention-deficit/hyperactivity disorder and early-onset alcohol dependence: A retrospective study. *Indian Journal of Psychiatry*, 50, 262-265. doi:10.4103/0019-5545.44748
- van de Glind, G., van den Brink, W., Koeter, M. W., Carpentier, P. J., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Kaye, S., . . . Levin, F. R. (2013). Validity of the adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) as a screener for adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 132, 587-596. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.04.010
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M., & Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 122, 11-19. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., Koeter, M. W. J., Allsop, S., Auriacombe, M., Barta, C., . . . Schoevers, R. A. (2014). Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: Results of the IASP study. *Addiction*, 109, 262-272. doi:10.1111/add.12370
- Ward, M. F., Wender, P. H., & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 150, 885-890

Author Biographies

Constanza Daigre, PhD candidate, is a psychologist of Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. She works at the outpatient clinic for drug-dependent patients of Vall d'Hebrón University Hospital. Her research interest is in the study of ADHD and substance use disorders.

Carlos Roncero, MD, PhD, is an associate professor of Department of Psychiatry and Legal Medicine at Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. He is leading the outpatient clinic for drug-dependent patients of Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona. His research interests include the study of substance use disorders and dual pathology.

Laia Rodríguez-Cintas, MA, is a psychologist of Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. She works at the outpatient clinic for drug-dependent patients of Vall d'Hebrón University Hospital. Her research interest is in the study of substance use disorders in dual pathology.

Lluïsa Ortega, MD, is a psychiatrist of Neurosciences Institut at Hospital Clinic of Barcelona. She works at the Addictive Behavior Unit of Hospital Clinic. Her research interests include the study of alcoholism.

Anna Lligoña, MD, is a psychiatrist of Neurosciences Institut at Hospital Clinic of Barcelona. She works at the Addictive Behavior Unit of Hospital Clinic. Her research interests include the study of alcoholism.

Sonia Fuentes, MA, is a psychologist of Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. She works at the outpatient clinic for drug-dependent patients of Vall d'Hebrón University Hospital. Her research interest is in the study of substance use disorders in dual disorders.

Jesús Pérez-Pazos, MD, is a psychiatrist of Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. He works at the outpatient clinic for drug-dependent patients of Vall d'Hebrón University Hospital. Her research interest is in the study of substance use disorders.

Nieves Martínez-Luna, MD, is a psychiatrist of Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. She works at the outpatient clinic for drug-dependent patients of Vall d'Hebrón University Hospital. Her research interest is in the study of substance use disorders.

Miguel Casas, MD, PhD, is a full professor of Department of Psychiatry and Legal Medicine at Universitat Autònoma de Barcelona, Spain, and Head of Department of Psychiatry at Vall d'Hebron University Hospital. His research interests include the study of ADHD and substance use disorders.