**ANEXO 2 Lista de Chequeo**

Respuestas a los comentarios de los revisores del Proyecto “Predicción del tiempo a la readmisión y mortalidad en adultos en tratamiento por trastornos por uso de sustancias en Chile: Un estudio de cohorte retrospectivo de 12 años”

Doctorando(a): Andrés González Santa Cruz

Director de Proyecto: Jay Kaufman;

Codirector: Álvaro Castillo Carniglia

Debido a la cantidad de observaciones menores y para la facilidad de las y los revisores, las respuestas se presentan a continuación. Las modificaciones o agregaciones se indican en rojo y las eliminaciones se muestran tachadas.

| **Revisor** | **N** | **Comentario** | **Respuesta** | **Incorporado en (p= página)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| María Elena Alvarado Breton | 1 | Título: Adecuado en relación al tema, pero parece un poco extenso. | Se corrige conforme a observaciones de las revisoras:  Original:  "El rol de la duración de la estadía y el resultado del tratamiento inicial por trastornos por uso de sustancias en la predicción del riesgo y el tiempo a la primera readmisión y mortalidad por todas las causas en Chile: Un estudio de cohorte retrospectivo de vinculación de datos a nivel nacional de 12 años"  por,  **"Predicción del tiempo a la readmisión y mortalidad en adultos en tratamiento por trastornos por uso de sustancias en Chile: Un estudio de cohorte retrospectivo de 12 años"**  Este título se torna más fácil de interpretar y un esbozo del diseño del estudio. Otros aspectos puntuales que tienen relación con el diseño, criterios de selección de observaciones (ie., tratamiento inicial), alcance pero que ya podría subentenderse al explicitarse el país (ie., datos a nivel nacional), se descartaron en función de sus observaciones. | p1 |
|  | 2 | El proyecto tiene un amplio marco teórico con una gran cantidad de referencias, sin embargo, esto mismo hace que algunos capítulos cuando la literatura es contradictoria, se deben profundizar en el origen, población y contexto de cada una para tener una idea mas clara de la que hace mas sentido en nuestra realidad | Se hizo una revisión general de aquella literatura señalada al interior de la tesis con caracter contradictorio. De igual manera, en aquellas referencias que pudieran llevar a malentendidos o contradicciones, se explicitó origen, población y contexto. |  |
|  | 3 | En relación a los TUS, como indica, se han definido como trastornos crónicos, por los que en el apartado de tratamiento seria interesante discutir lo que se espera de un tratamiento y si las readmisiones son o no parte esperada del tratamiento de una condición crónica. | Efectivamente, una tesis cuyo objetivo se plantea estudiar la readmisión como un resultado, debe incorporar a la conceptualización de tratamiento, fines y resultados asociados a una concepción de trastorno crónico. Razón por la cual se acoge la sugerencia y conceptualiza de tal manera que permita introducir al concepto de readmisión, el que es explicado en mayor extensión en la subsección 1.4.1.  Adicionalmente, hay un consenso cada vez mayor en ver los TUS como una condición crónica con objetivos acordados entre la persona tratada y el personal clínico, que promuevan estrategias de autoafrontamiento, monitoreo continuo junto con proporcionar apoyo sanitario.2,9,62–66 En específco, se ha constatado que las personas que ingresan por TUS transitorio presentan características distintas de aquellas con un TUS persistente, cuyas trayectorias van desde episodios repetidos de tratamiento hasta alcanzar una remisión o incluso una deshabituación, a episodios repetidos con recaídas en las que se reanuda un patrón de consumo riesgoso o perjudicial.60,67  Lo anterior implica adoptar estrategias basadas en la evidencia, pero con la flexibilidad suficiente para adaptar el cuidado a las necesidades de los pacientes y curso de los trastornos.2,9,62–65 Otras consecuencias más concretas se traducen en servicios de tratamiento planificados a largo plazo, recurrentes e intermitentes, según se requiera, aunque con distintas intensidades dependiendo de trayectorias y periodos específicos del paciente en relación con el TUS 17,68  Referencias ya presentes pero incorporadas a la sección:  - 60. Fleury MJ, Djouini A, Huỳnh C, Tremblay J, Ferland F, Ménard JM, et al. Remission from substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 1 de noviembre de 2016;168:293–306.  - 67. Volkow ND. Personalizing the Treatment of Substance Use Disorders. Am J Psychiatry. febrero de 2020;177(2):113–6.  - 17. World Health Organization[WHO] and United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. 2020 [citado 1 de marzo de 2022]; Disponible en: https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/UNODC-WHO\_International\_Standards\_Treatment\_Drug\_Use\_Disorders\_April\_2020.pdf  Referencias añadidas:  - 68. Beaulieu, M., Tremblay, J. & Bertrand, K. Adjustments to Service Organization in Specialized Addiction Services and Clinical Strategies for Better Meeting the Needs of People with a Persistent Substance Use Disorder. Int J Ment Health Addiction. 2022. | p6,  parr2 |
|  | 4 | Importante diferenciar el tratamiento de TUS del consumo no problemático de sustancias, “A pesar de que la mayoría deja las sustancias de manera autónoma (deshabituación natural o natural cessation), algunas personas que consumen sustancias requieren o buscan intervenciones estructuradas al alero de un plan de tratamiento para lograr una recuperación exitosa” | Respecto a la diferenciación sobre el consumo problemático y no problemático, en la sección previa se definió el consumo problemático como un patrón de consumo con consecuencias negativas en la salud física o mental, y se amplió a consecuencias nocivas en el ámbito familiar, económico, laboral, legal u otros atribuibles al consumo. De todas formas, es del todo razonable aclarar que el foco de los tratamientos se centra en este grupo. Particularmente, a partir de un metaanálisis de las trayectorias de personas con TUS, se revela que para el 35% a 54% de ellos, se requiere en promedio 17 años desde el inicio del trastorno hasta que el diagnóstico no se cumpla en el curso de un año (Fleury et al., 2016). Consecuentemente, se modifica el párrafo como sigue a continuación:  "A pesar de que la mayoría deja las sustancias de manera autónoma (deshabituación natural o natural cessation), algunas personas con TUS que consumen sustancias requieren o buscan intervenciones estructuradas al alero de un plan de tratamiento para lograr una recuperación exitosa."  De hecho, las referencias aludían a consumidores cuyo consumo era a lo menos riesgoso o perjudicial:  - Volkow ND, Blanco C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA. junio de 2023;22(2):203–29.  - White W. Recovery/remission from substance use disorders: an analysis of reported outcomes in 415 scientific reports, 1868–2011 [Internet]. Chicago, Illinois & Philadelphia, PA: Philadelphia Department of Behavioral Health and Intellectual disability Services and the Great Lakes Addiction Technology Transfer Center; 2012 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: http://www.williamwhitepapers.com/pr/2012%20Recovery-Remission%20from%20Substance%20Use%20DisordersFinal.pdf  - Fleury MJ, Djouini A, Huỳnh C, Tremblay J, Ferland F, Ménard JM, et al. Remission from substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 1 de noviembre de 2016;168:293–306. | p6,  parr3 |
|  | 5 | En relación al tratamiento en Latinoamérica sugiero revisar la siguiente aseveración que probablemente no esta relacionada con tratamiento por TUS, ya que no existe gran cobertura privada. “Los sistemas de salud de la región se encuentran fragmentados en seguros públicos con acceso limitado a medicación y largas listas de espera, y seguros privados, con gran cobertura de salud y provisión de servicios, incluyendo exámenes periódicos de monitoreo”. | Efectivamente, se aludió al sistema de salud en términos generales, lo que resultó simplificador aunque también simplista. De tal manera que se acoge la observación y el fragmento se modifica como sigue [el formato APA se presenta en este documento para el seguimiento de las referencias en caso que se requiera, sin perjuicio de que en el proyecto de tesis se presente en formato Vancouver]:  "En materia de salud mental y TUS en la región, los sistemas de salud de la región se encuentran fragmentados en seguros y proveedores de servicios públicos y privados, además de divididos entre servicios de salud mental y TUS. Según una entrevista con expertos de varios países iberoamericanos, los servicios de salud mental y trastornos por uso de sustancias están divididos y su conexión es problemática, siendo la mayoría de los servicios provistos por el gobierno, seguido de organizaciones sin fines de lucro y una provisión modesta y costosa de servicios médicos privados (Alfonzo-Bello et al., 2017). Si algunos países han implementado reformas sanitarias que promueven y refuerzan la atención principalmente en los centros de atención primaria de manera incipiente, la pandemia exacerbó la situación de escasez de recursos y disponibilidad, lo cual ha venido aparejado de importantes brechas de acceso a la atención (Toro-Devia y Leyton, 2023). Asimismo, lo anterior ha redundado en un gran gasto de bolsillo para las personas que acceden a tratamientos privados y en una importante brecha de acceso en la atención, especialmente en el tratamiento de TUS (UNODC y OMS, 2022; Gilardino, Valanzasca y Rifkin, 2022)."  Referencias añadidas:  - Alfonzo-Bello, Luis, Szerman, Néstor, Marín-Navarrete, Rodrigo, Arribas-Ibar, Elisabet, Pérez-Lopez, Alejandro, Babín, Francisco, & Medina-Mora, María Elena. (2017). Ibero-American initiative for dual disorders to improve public treatment programs. Salud mental, 40(6), 249-255. https://doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2017.032  - Toro-Devia O. and Leyton G. COVID-19 pandemic and mental healthcare: Impact on health insurance with guaranteed universal access in Chile. Front. Public Health 2023 doi: 10.3389/fpubh.2022.1005033  - Gilardino, R. E., Valanzasca, P., & Rifkin, S. B. (2022). Has Latin America achieved universal health coverage yet? Lessons from four countries. Archives of public health = Archives belges de sante publique, 80(1), 38. https://doi.org/10.1186/s13690-022-00793-7  Referencias existentes:  - United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. Treatment Services for Substance Use Disorders in Latin American Countries: Findings from the UNODC-WHO Facility Survey for Field Testing [Internet]. 2023. Disponible en:<https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/UNODC_QALAT_mapping_report_ENGLISH.pdf> | p10,  parr2 |
|  | 6 | Revisar redacción: "De hecho, la mortalidad debido a TUS incrementó en Latinoamérica el año 2019 en comparación al 2000 , " | Se corrige la redacción, resultando en la siguiente oración:  "De hecho, la mortalidad debido a TUS aumentó en Latinoamérica en el año 2019 en comparación con el año 2000, pasando de 0,41 a 0,45 muertes ajustadas por edad por cada 100.000 habitantes, lo que representa más de 120.000 muertes (2%) en el año 2019.2" | p3,  parr2 |
|  | 7 | ¿Será la tercera?: "con la pasta base de cocaína como una de las formas más extendidas de cocaína fumada y la segunda sustancia más prevalente detrás del alcohol y la marihuana" | En vista de sus observaciones, decidí constreñir el párrafo a una sola fuente (evitando así información contradictoria o incompatible por diferencias temporales, contextuales, etc.), y por tanto, no profundizar en el origen de la pasta base, su aparición, ni su posicionamiento entre la cocaína y sus derivados, de acuerdo al informe World Drug Report 2023. De tal manera que el párrafo se modifica como sigue:  "En países de Latinoamérica, las sustancias más consumidas (excluyendo al alcohol) son la marihuana, seguido por la cocaína y derivados, entre los cuales se encuentra la pasta base de cocaína"  Referencias existentes:  - United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. World Drug Report 2023: Executive Summary [Internet]. Vienna, Austria: United Nations; 2023 jun. Disponible en:<https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_Exsum_fin_SP.pdf> | p4,  parr2 |
|  | 8 | A que se refiere con relevante? "el consumo de sustancias ha aumentado de manera relevante " | Me expresé mal. Mi intención era comunicar que las prevalencias son altas respecto a otros países de la región y las tendencias a nivel general respecto a las mediciones a la población general (sin distinguir por sustancias). No obstante, se reconoce que han habido descensos (aunque en sustancias como la cocaina o la pasta base, debido a su baja prevalencia, sean difíciles de pesquizar debido al margen de error). Por tanto, se corrige de acuerdo a la evidencia:  "En la última década, el consumo de sustancias en Chile ha mostrado una tendencia general a la disminución o estabilización, con algunos descensos significativos en el uso de marihuana, cocaína, pasta base y alcohol, No obstante, los nivelos globales de consumo siguen siendo superiores a la mayoría de los países de latinoamérica" | p5,  parr2 |
|  | 9 | **¿Desde cuando se estabiliza?** "y se ha mantenido relativamente estable en Chile, aunque alto desde entonces" | A partir de las encuestas de población general y encuestas de población escolar, en términos generales podría decirse que empiezan a estabilizarse a partir del año 2018, aunque para mayor parsimonia se modifica la frase de acuerdo a la observación N°8. | p5,  parr2 |
|  | 10 | **¿hospitalizaciones psiquiatricas?** "Un estudio que utilizó datos administrativos del año 2009 encontró que las tasas más altas de hospitalización se producían por condiciones relacionadas con el consumo de sustancias (sobre 5 por cada 10.000 habitantes)." | Se corrige, se modifica la frase como sigue:  "Un estudio que utilizó datos administrativos del año 2009 encontró que las tasas más altas de hospitalizaciones psiquiátricas se producían por condiciones relacionadas con el consumo de sustancias (sobre 5 por cada 10.000 habitantes)." | p5,  parr2 |
|  | 11 | **En relación al transito en chile de modalidad de hospitalización psiquiátrica a atención comunitaria, revisar ya que no aplica a TUS.**  **Esto donde ocurrio?** "por tratamientos deshumanizantes en sanatorios psiquiátricos (antiguamente llamados “manicomios”) en los que se aplicaban intervenciones sin base en la evidencia en muchos casos" | Si bien este aspecto es altamente debatible, busqué referencias respecto a la dicha afirmación y si aplicaba también a Chile, en vista de que la afirmación alude a la región en general. Particularmente, Enríquez (1938, pp 138-140, en Fernández Labbé, 2013) señala que personas con condiciones homologables a trastornos por uso de sustancias con conductas delictivas terminaban en el "manicomio". Por tanto, se mantiene dicho antecedente.  Referencias (no incorporadas):  - Fernández Labbé, Marcos. (2013). Boticas y toxicómanos: origen y reglamentación del control de drogas en Chile, 1900-1940. Atenea (Concepción), (508), 73-89.<https://dx.doi.org/10.4067/S0718-04622013000200006>  - Medina Cárdenas, E. (2001). Antecedentes para la historia del Manicomio Nacional y de la Clínica Universitaria de Psiquiatría. Psiquiatría y salud mental, 18(1), 41-50. Retrieved from https://schilesaludmental.cl/web/wp-content/uploads/2023/02/025-ANTECEDENTES-PARA-LA-HISTORIA-DEL-MANICOMIO-NACIONAL-Y-DE-LA-CLINICA-UNIVERSITARIA-DE-PSIQUIATRIA-2001..pdf ​​ | p6,  parr2 |
|  | 12 | **Esto para TUS????**", con gran cobertura de salud y provisión de servicios, incluyendo exámenes periódicos de monitoreo " | Se responde en obs. N°5 | p10,  parr2 |
|  | 13 | **Esto probablemente por el tipo de sustancias que producen TUS en esos paises** ", mientras que no más de cinco países (Uruguay, Brasil, Colombia, Costa Rica y Cuba) contaban con farmacoterapia disponible utilizando metadona." | Se añade comentario:  "Según la OMS, hasta el 2014 (último dato disponible), solo Venezuela no disponía de un sistema de recolección de datos para el consumo de alcohol y drogas, mientras que no más de cinco países (Uruguay, Brasil, Colombia, Costa Rica y Cuba) contaban con farmacoterapia disponible utilizando metadona, posiblemente atribuible al perfil epidemiológico de dichos países" | p11,  parr2 |
|  | 14 | **Existe la federación Latinoamericana de comidades terapeuticas.** "Se ha constatado una importante presencia de terapias ..." | No me parece particularmente urgente añadir dicha información, ya que podría contravenir otras importantes observaciones hechas por la revisora. Sin embargo, agradezco el comentario, ya que me permite a futuro profundizar sobre dicha organización, publicaciones y evidencia generada o asociada a dicho grupo. | p12,  parr1 |
|  | 15 | **Salud mental en general no TUS**: "En Chile, los servicios de salud mental en las últimas dos décadas han transitado " | Se agrega: "En Chile, los servicios de salud mental en general en las últimas dos décadas han transitado desde servicios prestados en modalidades de hospitalización psiquiátrica tradicional a la atención psicosocial en modalidades comunitarias".  Sin perjuicio de lo anterior, existen antecedentes que constatan que existen un proceso de desinstucionalización posterior a la dictadura:  "Sin embargo, a partir de 1973, debido al golpe militar y la instalación de la dictadura militar, los procesos de construcción colectiva de conocimientos y técnicas para el abordaje de las dependencias se suspende y prevalece una mirada centralizada y autoritaria que reduce la salud mental a los servicios de psiquiatría en hospitales generales y el tratamiento de alcoholismo exclusivamente en centros de Atención Primaria de Salud (APS) (Minoletti, et. al. 2012). " (p. 21). Por otra parte, a nivel mundial se ha transitado desde configuraciones de atención residenciales a ambulatorias, principalmente vinculado a restricciones presupuestarias, de lo que existen antecedentes más recientes en Reino Unido (Matthews-King, 2021, Julio 21).  Referencias (no incorporadas):  - Ugarte Reyes, Francisco Javier (2021). El ensamblaje de una tecnología residencia de tratamiento de drogadependencias en la región metropolitana de Chile. Tesis de Doctorado. FLACSO. Sede Académica Argentina, Buenos Aires. Obtenido desde:<https://repositorio.flacsoandes.edu.ec/bitstream/10469/18235/2/TFLACSO-2021FJUR.pdf>  - Matthews-King A. Residential addiction services in England cut by third amid drug overdose and funding crisis, figures show. Independent, 2021, July 13. Disponible desde:<https://www.independent.co.uk/news/health/addiction-drug-alcohol-treatment-austerity-cuts-government-council-a8992696.html> | p13,  parr1 |
|  | 16 | **Desde antes del 2000, cuando SENDA era CONACE**: "El tratamiento público por TUS se ha ofrecido gratuitamente a la población afiliada al seguro de salud público desde el año 2011 a través de SENDA , dependiente " | Efectivamente la frase lleva a malos entendidos. Por lo mismo, se modifica como sigue:  "El tratamiento público por TUS durante el último decenio se ha ofrecido gratuitamente a la población afiliada al seguro de salud público desde el año 2011 a través de SENDA, dependiente del Ministerio del Interior." | p13,  parr2 |
|  | 17 | **Autorizacion sanitaria de funcionamiento como minimo, ademas deben cumplir con los estandares para cada tipo de tratamiento al que postulan**: "los centros deben disponer de un certificado sanitario . SENDA proporciona " | Se agrega la información indicada:  "Para poder optar a la financiación los centros deben disponer de un certificado sanitario y cumplir con los estándares para cada modalidad de tratamiento." | p13,  parr4 |
|  | 18 | **Personas consumidoras de sustancias o con TUS?**:"Sin embargo, la mayoría de las personas remiten incluso sin haber recibido tratamientos, mientras que una gran parte reporta más de un intento de recuperación" | La evidencia referenciada alude a las personas con trastornos por uso de sustancias o personas que asistieron a tratamiento por TUS. Por tanto, se modifica como sigue:  "Sin embargo, la mayoría de las personas con TUS remiten incluso sin haber recibido tratamientos, mientras que una gran parte reporta más de un intento de recuperación." | p14,  parr2 |
|  | 19 | Dado que se presentan datos contradictorios, se sugiere ordenarlos y desarrollar mas el tipo de poblacion o el origen de los estudios que los aportan: "**1.5.1. Predisposición**" | Dada que dicha recomendación exigiría extenderse varias páginas más allá de las restricciones de extensión del proyecto, no considero factible acogerla. | p18,  parr2 |
|  | 20 | **Este comentario esta referido al aumento de edad o a los años?**: "Incluso, Roerecke et al. observaron que el riesgo de mortalidad por todas las causas ha ido aumentando en el tiempo, posiblemente relacionado con la severidad de los TUS" | La referencia alude a un metanálisis sobre mortalidad en personas en tratamientos por trastornos por uso de alcohol, en el que se encontró una relación positiva entre mayores tasas de mortalidad estandarizadas vs. la población general y año calendario de evaluación. De manera que la oración se modifica:  "Incluso, Roerecke et al. observaron que el riesgo de mortalidad por todas las causas en personas en tratamiento por trastornos de uso de alcohol ha ido aumentando en el tiempo de evaliación de los estudios, posiblemente relacionado con la severidad de los TUS." | p18,  parr2 |
|  | 21 | **Se debe justificar como un estudio que no va a evaluar el tipo de intervenciones que reciben los usuarios, sino solo la modalidad de tratamiento puede aportar en este sentido**:  "Tales mejoras van más allá del tratamiento y sus características, ya que son capaces de extenderse a trayectorias clínicas en el tratamiento por TUS más amplias.61 Dado que no existe una medida estandarizada del éxito del tratamiento, un enfoque longitudinal podría encaminarnos a identificar combinaciones de factores que produzcan mejores resultados a largo plazo,56 permitiendo elaborar perfiles detallados de las intervenciones más beneficiosas, dando prioridad a pacientes específicos con perfiles de mayor riesgo de readmisión y mortalidad. Por lo tanto, ampliar los conocimientos en estas áreas es vital para desarrollar estrategias efectivas para mitigar estos problemas y mejorar los resultados generales del tratamiento del TUS. Por ejemplo, a nivel de políticas de tratamiento, hallazgos de esta naturaleza podrían fomentar el desarrollo de planes más especializados que adopten un enfoque de precisión y adaptados a las necesidades únicas de cada paciente en función de los riesgos de experimentar determinados desenlaces."  Es importante fundamentar como este estudio permitirá realizar lo propuesto si no se consideraran las particularidades de las intervenciones de cada modalidad de tratamiento. | Efectivamente, la tesis propuesta no tiene la capacidad de servir como un insumo suficiente para personalizar estrategias de tratamiento, ya que, como usted bien indica, no poseemos información sobre la cantidad, frecuencia y características del conjunto de prestaciones recibidas por cada paciente, lo que podría denominarse "las particularidades de las intervenciones". No obstante, esta tesis constituye un paso en esa dirección. Por esta razón, el párrafo se ha modificado para moderar las potencialidades que podrían resultar exageradas.  "Dado que no existe una medida estandarizada del éxito del tratamiento, un enfoque longitudinal podría encaminarnos a identificar combinaciones de factores que produzcan mejores resultados a largo plazo,56 permitiendo a futuro elaborar perfiles ~~detallados~~ de las intervenciones asociadas a menores riesgos de resultados considerados negativos, dando prioridad a pacientes específicos con perfiles de mayor riesgo de readmisión y mortalidad. Un ejemplo concreto es habilitar otras actividades de seguimiento post-egreso del programa u ofrecerles intervenciones de bajo umbral para aquellas personas con alto riesgo de readmisión. Por lo tanto, ampliar los conocimientos en estas áreas es vital para desarrollar estrategias efectivas para mitigar estos problemas y mejorar los resultados generales del tratamiento del TUS. Por ejemplo, a nivel de políticas de tratamiento, hallazgos de esta naturaleza podrían fomentar el estudio y posterior desarrollo de planes más especializados que adopten un enfoque de precisión y adaptados a las necesidades únicas de cada paciente en función de los riesgos de experimentar determinados desenlaces." | p28,  parr2 |
|  | 22 | **Yo podria decir que la pesquiza y tratamiento desde la mas temprana edad podria ser mejor, me parece que no es necesario justificar la decisión, sino por la oportunidad de usar información disponible**: "Además, este grupo es el foco principal de este proyecto debido a principios éticos, orientados a reducir la pérdida de salud tanto en el grueso de la población como en la población trabajadora, la cual se beneficiaría mayormente de intervenciones de este tipo" | Se acoge sugerencia. En vista de lo anterior, se elimina el párrafo que parecía conflctivo en términos conceptuales y argumentativos.  "~~Este proyecto se centrará en pacientes de edades entre 18 y 64 años, ya que los grupos de una menor y mayor edad son más propensos a experimentar efectos adversos de las intervenciones y difieren en la forma de responder a ellas respecto a la mayoría de la población.262 Adicionalmente, la voluntariedad juega un rol importante en el tratamiento, que puede no estar particularmente presente en estos grupos debido a consideraciones de desarrollo o como resultado de comorbilidades crónicas relacionadas al consumo sostenido de TUS (p. ej., daño orgánico cerebral, aislamiento severo producto de comorbilidad psiquiátrica severa, entre otros). Además, este grupo es el foco principal de este proyecto debido a principios éticos, orientados a reducir la pérdida de salud tanto en el grueso de la población como en la población trabajadora, la cual se beneficiaría mayormente de intervenciones de este tipo~~"  En la sección de diseño se esgrimirá que una de las ventajas de dicho plan (convenio 1) radica en que es el que posee mayor antiguedad y por tanto, mayor disponibilidad de seguimiento en la cohorte.  "Estudio observacional utilizando datos de una cohorte retrospectiva de alcance nacional de datos administrativos de pacientes que cursaron tratamiento por TUS entre 2010 y 2022 en Chile, vinculados con registros de mortalidad. Los primeros tienen su origen en registros de salud y fichas clínicas de programas de tratamiento para adultos, denominado Convenio 1, que contiene información sobre programas de población general y específico de mujeres, ambos alojados en SISTRAT,118 y que al año 2022 registró a aproximadamente 15.273 personas atendidas.116 Convenio 1 es el que posee mayor antigüedad y, por tanto, mayor disponibilidad de seguimiento en la cohorte. Análisis preliminares realizados por el autor de este proyecto estiman que aproximadamente..." | p28,  parr3 |
|  | 23 | **¿??**: "Este proyecto se centrará en pacientes de edades entre 18 y 64 años, ya que los grupos de una menor y mayor edad son más propensos a experimentar efectos adversos de las intervenciones y difieren en la forma de responder a ellas respecto a la mayoría de la población" | Relacionado con la observación N°22, donde se da respuesta | p28,  parr3 |
|  | 24 | **Esto seria un plus no una limitacion**: Adicionalmente, la voluntariedad juega un rol importante en el tratamiento, que puede no estar particularmente presente en estos grupos debido a consideraciones de desarrollo o como resultado de comorbilidades crónicas relacionadas al consumo sostenido de TUS | Relacionado con la observación N°22, donde se da respuesta | p28,  parr3 |
|  | 25 | **Y Tipo de muestreo???:** “3.2. Tamaño de la muestra”  **Tamaño de muestra, no me queda claro que se requiera ya que se esta utilizando el universo de los pacientes en tratamiento, si se quiere generalizar a todos los tratamientos públicos y privados de nuestro país se debe tomar una muestra, se debe precisar tipo de muestreo y calculo de tamaño muestral por separado.** | La sección fue incorporada para ofrecer datos preliminares que permitan argumentar que el modelo predictivo propuesto permite estimar con precisión los parámetros de predicción (es decir, el tiempo al evento de readmisión y mortalidad), dando cuenta de eventos poco frecuentes. Justamente, el argumento para incorporar una sección de este tipo buscaba proporcionar datos que al lector le permitieran inferir a priori de que un sobreajuste sería bastante improbable en consideración a la cantidad de eventos disponibles y el número de posibles predictores.  No obstante, herramientas de análisis como la validación cruzada, sumado a criterios como la calibración y la discriminación, permitirán evaluar el desempeño del modelo y su confiabilidad.  Es por esta razón que se elimina dicha subsección:  ~~Tamaño de la muestra~~  ~~Se estimó la proporción de pacientes que previsiblemente experimentarán el evento menoás frecuenteraro, es decir, la mortalidad.265 Las tasas de mortalidad fueron de 7,43 por 1.000 habitantes en Chile. Se realizó un cálculo del tamaño de muestra utilizando el paquete powerSurvEpi en R, utilizando la aproximación de Hsieh y Lavori.266 Asumiendo una prevalencia de 0,743%, un error tipo I (α) de dos colas reducido a 0,005 en lugar del más común 0,05 para permitir una corrección de Bonferroni por comparaciones múltiples en niveles de una covariable (a saber, modalidad de tratamiento), un hazard ratio de orden 0,99, en el escenario hipotético que fuera posible detectar una fuerza de asociación de 1,01% de una variable como la duración de la estadía en tratamiento, desviaciones estándar de 176,5 en base a un estudio previo en tratamientos por TUS en la población chilena,155 y en el supuesto de colinealidad de dicha variable con otras como el resultado del tratamiento (R2= 0,80), se requieren 3.181 observacionespacientes para obtener un poder estadístico del 90%. Es necesario recalcar que un evento más frecuente como las readmisiones requerirían un tamaño de muestra más pequeño. Además, se ha previsto el tamaño de muestra necesario para fines predictivos, en el que un modelo hipotético con un valor predictivo del 1% (R2=1-exp(-2/N(LM-L0))) como el peor escenario, 100 términos predictivos candidatos (número de variables predictivas y sus transformaciones no lineales e interacciones), una tasa de eventos (en este caso, muertes) de 0,0074, 120 puntos temporales (12 meses en 10 años), y un periodo de seguimiento de 120 meses (escenario más restrictivo), se requeriría una muestra de 89.500 pacientes para minimizar el riesgo de sobreajuste y garantizar la estimación de parámetros clave, según estimaciones obtenidas del paquetepmsampsize en R.267~~ | p31,  parr3 |
|  | 26 | **Solo considera readmisiones a la red de SENDA**: "tiempo a la primera readmisión a tratamientos por TUS" | Cada una de las definiciones operacionales resaltadas por la profesora posterior a esta observación general fue precisada. Por lo mismo, se modifica la oración:  "El tiempo a la primera readmisión a tratamientos por TUS de los tratamientos en el marco del Convenio 1 y el tiempo a la mortalidad por todas las causas." | p32,  parr3 |
|  | 27 | la tabla que se sugiere se presente al inicio y el texto se use para definirlas | Se deja al inicio de la subsección relativa a Variables, introduciendo la siguiente oración:  "La Tabla 1 resume las variables a estudiar en este proyecto. Posterior a ella se detallan las variables, origen, categorías y escalas de medición." | p32 |
|  | 28 | **Mortalidad general?**: "tiempo a la mortalidad" | Resuelto en respuesta al comentario N°26 | p32,  parr4 |
|  | 29 | Edad al ingreso: Edad del paciente al ingreso al **primer** tratamiento. | Hecho conforme a observaciones | p32,  parr5 |
|  | 30 | **No se si el mejor nombre es tenencia de vivienda, considerando las categorias de respuesta**: "Tenencia de la vivienda:" | Se modifica a situación de vivenda, de manera que el concepto sea lo suficientemente abarcativo como para contemplar respuestas que no incluyan poseer una vivienda. | p32,  parr6 |
|  | 31 | "Unión civil: ""Estado conyugal: "  **en estado conyugal falta incorporar la unión civil** | De acuerdo a los documentos internos más recientes de SENDA, la categoría que usted indica se denomina "Conviviente civil". Se incorpora.  Referencia:  - División de Programática, Área Tratamiento e Intervención. "Manual usuario sistema de información y gestión de tratamiento SISTRAT: Documento de trabajo – Uso interno institucional". Santiago, Chile: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), 2022. Disponible desde: https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2023/11/Anexo-3F-Manual-Sistrat-2022-Perfil-centro.pdf. | p32,  parr8 |
|  | 32 | **Se sugiere revisar la clasificación de escolaridad, ya que podrían quedar muy desbalanceadas las categorías** | Se revisó la clasificación de las categorías de respuesta, y una aplicación preliminar de dicha clasificación muestra que, si bien muchas observaciones (registros de ingresos a tratamiento) se agrupan en la categoría "Hasta secundaria completa" (54%), las categorías "Hasta primaria completa" (26%) y "Mayor que secundaria completa" (20%) también tienen una representación significativa en la base de datos. [En los porcentajes se descartan otras categorías no clasificables como "NO SABE O NO SE APLICA" y valores perdidos]. Por tanto, se conservará tal como está. | p33,  parr2 |
|  | 33 | **Se sugiere en el texto incluir el tipo de variables al igual que en la tabla (resultado, predictoras, de necesidad)** | Hecho conforme a observaciones | p33,  parr2 |
|  | 34 | **Incluye alcohol?**: "Policonsumo: Reportar consumir más de una sustancia que motive la consulta o admisión a tratamiento"  **Policonsumo se debe definir, 2 o mas sustancias que produzcan trastornos, solo consumir en paralelo mas de una o dos sustancias?**  **Se incluirá el alcohol en el policonsumo o solo sustancias ilícitas?** | Efectivamente, la definición oeracional resultaba vaga y ambigua. Por tanto, se corrigió conforme a observaciones:  - "Policonsumo: Variable sintética resultante de la combinación de tres reportes, correspondientes a "Otra Sustancia N°1", "Otra Sustancia N°2", y "Otra Sustancia N°3". Estos reportes se evalúan al ingreso y se refieren a "otra sustancia que también esté motivando la consulta". Según los lineamientos internos de la Institución, deben ser sustancias que cumplan con el criterio de ser perjudiciales o generar dependencia (incluyendo el alcohol)."  Referencia:  - División de Programática, Área Tratamiento e Intervención. "Manual usuario sistema de información y gestión de tratamiento SISTRAT: Documento de trabajo – Uso interno institucional". Santiago, Chile: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), 2022. Disponible desde: https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2023/11/Anexo-3F-Manual-Sistrat-2022-Perfil-centro.pdf. | p34,  parr4 |
|  | 35 | Añade subtítulo "Facilitadoras de atención" a la clasificación de variables | Hecho conforme a modificaciones | p34,  parr5 |
|  | 36 | Añade subtítulo "Asociados a respuesta diferencial de tratamiento" antes de modalidad de tto. | Hecho conforme a modificaciones | p34,  parr9 |
|  | 37 | Se presentara a comité de etica?  Las consideraciones éticas parecen incompletas, el uso de datos de pacientes en tratamiento requiere la autorización de un comité de ética y esto se debe mencionar. | Considerando la presente observación junto con la planteada por OTD, los tres primeros párrafos son desplazados desde la sección 5 concerniente a "PLAN DE TRABAJO Y ORGANIZACIÓN", al final de la sección 4 sobre "CONSIDERACIONES ÉTICAS", los que además son actualizados conforme al estado de avance del proyecto. De igual forma, se explicita solicitud de aprobación al Comité de Ética de la Universidad de Chile, y se aclara que los Convenios y Acuerdos firmados por el Dr. Castillo no requieren la aprobación explícita de las instituciones responsables de los datos, para esta propuesta particular, ya que se enmarca en los contenidos y productos del Convenio y sus objetivos.  Dado que el investigador de este proyecto se adhiere como joven investigador al programa ANID— Programa Iniciativa Científica Milenio, N° NCS2021\_003, dirigido por el Dr. Castillo-Carniglia, consiguió acceder a varias fuentes de datos, previa firma de cartas de compromiso de confidencialidad y no divulgación de información sensible:  En relación a los pacientes en programas de tratamiento en SENDA, existe un convenio de colaboración dentro del marco del proyecto FONDECYT Regular N° 1191282 y NCS2021\_003. El redactor de esta propuesta ya se encuentra trabajando con las bases de datos de SENDA (ver sección de Anexos para mayor detalle).  Con respecto a los datos de mortalidad, se cuenta con un Convenio de Colaboración Institucional aprobado entre la Universidad Mayor, con el Dr. Alvaro Castillo como el investigador principal del convenio y el MINSAL, y el proceso de adquisición de datos ya se ha concretado (ver sección Anexos para mayor detalle).  Este proyecto se basa en la obtención de información secundaria. Sin perjuicio de lo anterior, este proyecto una vez aprobado se presentará al Comité de Ética de la Universidad de Chile, de manera que el comité ético permita la obtención y tratamiento de los datos al autor del proyecto al alero del proceso de elaboración de tesis. Cabe señalar que los convenios de colaboración firmados por el Dr. Castillo poseen un alcance amplio que considera este tipo de trabajos e investigaciones secundarias (entre ellos, tesis y artículos). | p44,  parr3 |
|  | 38 | Se sugiere incluir limitaciones | Se añade una sección posterior al Plan de Análisis con Potenciales Limitaciones:  3.5. Potenciales limitaciones  Un análisis de este tipo también conlleva ciertas limitaciones que es necesario dar cuenta. En primer lugar, una validación interna de este tipo está sujeta a las políticas y prácticas actuales y pasadas de ingreso y tratamiento. Por tanto, eventuales cambios en la política pública y en la práctica clínica podrían hacer que la validación se desactualice y que por tanto pierda capacidad predictiva (Roi-Teeuw, et al 2024). Con todo, dado los tiempos de seguimiento utilizados (más de diez años) y la cantidad de administraciones políticas y gobiernos que los anteceden, un cambio muy abrupto parece improbable.  Por otra parte, la presente propuesta se encuentra sujeta a las limitaciones propias de los datos administrativos recolectados de manera rutinaria. Por ejemplo, información clínica relevante como la etapa de cambio, experiencias traumáticas o severidad del trastorno, no se encuentran disponibles (Olivari et al., 2021). Asimismo, categorías pre-diagnósticas como la comorbilidad psiquiátrica en estudio se encuentran muy relacionadas con los días en que los pacientes se mantienen en tratamiento. De acuerdo a lineamientos de SENDA, el equipo clínico tiene hasta 60 días para confirmar un diagnóstico.330 Una consecuencia de ello es que si dicho sujeto abandona antes de tiempo, es menos probable que dicho diagnóstico sea esclarecido. De tal manera que de considerarse necesario y como análisis de sensibilidad, se imputará dicha categoría mediante imputaciones lógicas (p. ej., reemplazando por diagnósticos posteriores) o probabilísticos (p. ej., mediante el procedimiento de imputación múltiple señalado más arriba).  Adicionalmente, y respecto a las mediciones agregadas, algunas covariables de carácter agregado como el índice de pobreza de la comuna de residencia o la clasificación de urbanización de la comuna de residencia se encuentran sujetas a un eventual error de medición. Este escenario podría presentarse si aquellas mediciones fueran inconsistentes con datos a nivel individual. De todas formas, se complementan con varias medidas de carácter individual.  En vista de que la presente propuesta se enfoca en pacientes que presentaron un resultado en un tratamiento inicial, se descartaron aquellas observaciones con tratmamientos en curso o que fallecieron en medio del tratamiento en cuestión. Por dicha razón se llevará a cabo un último análisis de sensibilidad con la finalidad de dar cuenta de eventuales sesgos de selección introducidos al descartar a personas con tratamientos iniciales en curso o que fallecieron en el transcurso de dichos tratamientos iniciales (Navarro et al., 2021). Se evaluarán posibles diferencias en las características al ingreso en función de los predictores seleccionados, a través de diferencias de medias estandarizadas u otra métrica para verificar si las predicciones resultan generalizables a estos grupos (Kattan et al., 2016).  Con todo, otra limitación relacionada con el origen de los datos radica en que la readmisión a tratamientos sólo es observada al interior de la red de tratamientos de SENDA bajo el programa de población general y exclusivo mujeres en adultos. Dicha red, si bien es dominante, también convive con otras prestaciones disponibles desde el MINSAL o tratamientos en otros convenios conformado por otros programas con otras poblaciones objetivo (p. ej., adolescentes, libertad vigilada o privados de libertad) (División programática, Área Tratamiento e Intervención, 2022). La anterior es una importante limitación de la que se dará cuenta en las distintas etapas del estudio.  Otra importante limitación tiene relación con la elección de un modelo Cox. Si bien el incumplimiento de alguno de los supuestos de dicho modelo podría limitar su precisión predictiva (aunque no su capacidad discriminativa) en comparación a modelos no-paramétricos o de aprendizaje automático, a su vez ofrece una mayor interpretabilidad y explicabilidad, lo que facilita su replicación en otros contextos y su eventual utilidad clínica (Royston & Altman, 2013; Billichová et al., 2024).  Referencias añadidas:  - Roi-Teeuw, Hannah M. la, Florien S. van Royen, Anne de Hond, Anum Zahra, Sjoerd de Vries, Richard Bartels, Alex J. Carriero, et al. «Don’t be misled: Three misconceptions about external validation of clinical prediction models». Journal of Clinical Epidemiology, mayo de 2024, 111387. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111387.  - División de Programática, Área Tratamiento e Intervención. "Manual usuario sistema de información y gestión de tratamiento SISTRAT: Documento de trabajo – Uso interno institucional". Santiago, Chile: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), 2022. Disponible desde: https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2023/11/Anexo-3F-Manual-Sistrat-2022-Perfil-centro.pdf.  - Billichová, Martina, Lauren Joyce Coan, Silvester Czanner, Monika Kováčová, Fariba Sharifian, y Gabriela Czanner. «Comparing the Performance of Statistical, Machine Learning, and Deep Learning Algorithms to Predict Time-to-Event: A Simulation Study for Conversion to Mild Cognitive Impairment». PLOS ONE 19, n.º 1 (22 de enero de 2024): e0297190. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297190.  Referencias existentes:  - Olivari, C. F., A. González-Santa Cruz, P. M. Mauro, S. S. Martins, J. Sapag, J. Gaete, M. Cerdá, y A. Castillo-Carniglia. «Treatment Outcome and Readmission Risk among Women in Women-Only versus Mixed-Gender Drug Treatment Programs in Chile» 134, n.º 108616 (2021). https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108616.  - Royston, Patrick, y Douglas G. Altman. «External validation of a Cox prognostic model: principles and methods». BMC Medical Research Methodology 13, n.º 1 (6 de marzo de 2013): 33. https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-33.  - Navarro, Constanza L. Andaur, Johanna A. A. Damen, Toshihiko Takada, Steven W. J. Nijman, Paula Dhiman, Jie Ma, Gary S. Collins, et al. «Risk of Bias in Studies on Prediction Models Developed Using Supervised Machine Learning Techniques: Systematic Review». BMJ 375 (20 de octubre de 2021): n2281. https://doi.org/10.1136/bmj.n2281.  - Kattan, Michael W., Kenneth R. Hess, Mahul B. Amin, Ying Lu, Karl G.M. Moons, Jeffrey E. Gershenwald, Phyllis A. Gimotty, et al. «American Joint Committee on Cancer Acceptance Criteria for Inclusion of Risk Models for Individualized Prognosis in the Practice of Precision Medicine». CA: A Cancer Journal for Clinicians 66, n.º 5 (2016): 370-74.<https://doi.org/10.3322/caac.21339.> | p46 |
|  | 39 | Bibliografía: Abundante, incluso se sugiere revisar si toda es pertinente, ya que alguna de ella no es especifica de TUS y genera algún nivel de confusión en la lectura. | Se eliminaron las siguientes referencias:  - Gomes C. Health Systems in Latin America: Principal Components of Attention. Health (N Y). 2019;11(10):1299–319.  - Oslin DW, Pettinati H, Volpicelli JR. Alcoholism treatment adherence: older age predicts better adherence and drinking outcomes. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 2002;10(6):740–7.  - Daou, Lea, Ahmad Rached, Manal Jrad, Wadih Naja, y Ramzi Haddad. «Substance use disorder in the context of the economic crisis, covid-19 pandemic and social unrest: a cross-sectional study across Beirut (2020–2021)». L’Encéphale, 18 de noviembre de 2023. https://doi.org/10.1016/j.encep.2023.08.013.  - Schober, Patrick, y Thomas R. Vetter. «Survival Analysis and Interpretation of Time-to-Event Data: The Tortoise and the Hare». Anesthesia & Analgesia 127, n.º 3 (2018). https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2018/09000/Survival\_Analysis\_and\_Interpretation\_of.32.aspx.  - Riley, Richard D., Gary S. Collins, Joie Ensor, Lucinda Archer, Sarah Booth, Sarwar I. Mozumder, Mark J. Rutherford, Maarten van Smeden, Paul C. Lambert, y Kym I. E. Snell. «Minimum Sample Size Calculations for External Validation of a Clinical Prediction Model with a Time-to-Event Outcome». Statistics in Medicine 41, n.º 7 (2022): 1280-95.<https://doi.org/10.1002/sim.9275.> | p53 |
| Olga Toro Devia | 40 | El título es descriptivo considerando todos los elementos temáticos y metodológicos que considera la investigación, y en este sentido es coherente con el trabajo que se presenta. Sin embargo, es extenso y denso, lo que le resta atractivo en la forma, se sugiere considerar este elemento para su presentación final y las publicaciones que genere. | Resuelto en respuesta a su comentario y al comentario N°1 | p1 |
|  | 41 | Dentro de estos factores, no es mencionado la pandemia covid19. ¿Qué señala la evidencia disponible al respecto? Considerando que es un factor asociado al aumento de prevalencia observado en algunos trastornos mentales | Muchas gracias por la indiciación. Efectivamente, el COVID-19 tiene consecuencias que hasta hoy en día todavía repercuten en la salud de la población. Particularmente, se menciona en la sección "6. ORIGINALIDAD Y RELEVANCIA "  "Paralelamente, el COVID-19 ha desbordado los sistemas de atención en todo el mundo, especialmente en especialmente en América Latina y en países del Sur Global, lo que ha llevado al fracaso de muchas modalidades y políticas preventivas, resultando en la disminución de la disponibilidad y accesibilidad de tratamientos.337 Incluso, la pandemia de COVID-19, junto con las medidas implementadas para frenar su propagación, han repercutido significativamente en la salud mental, probablemente dando lugar a un incremento en la demanda por tratamientos,338 que se ha documentado como un incremento plausible en el uso de sustancias.339 Por lo tanto, un desafío clave planteado por la pandemia de COVID-19 es determinar si ha modificado las tasas de mortalidad de personas en tratamiento por TUS.194 Hasta la fecha, no existen estudios que aborden los tratamientos por TUS en América Latina a nivel poblacional con datos post-COVID-19. Sin embargo, emergencias de salud de este tipo podrían alterar el impacto de factores de riesgo en el desarrollo de desenlaces y la respuesta de centros de tratamiento y otros establecimientos de salud." | p50 |
|  | 42 | En el capítulo de tratamiento en Latinoamérica y Chile, se recomienda revisar la aseveración de que los seguros privados logran gran cobertura de salud y provisión de servicios, pues la evidencia muestra que eso no es lo que ocurre en la región (ni en el mundo) en particular en el tratamiento de los TUS, produciendo un gran gasto de bolsillo para las personas que acceden a tratamientos privados (pero no confundir esto con los seguros privados) o una significativa brecha de acceso en la atención. Recomiendo revisar la siguiente publicación en la que se muestra el problema de la falta de cobertura de los seguros privados en Chile aún en el sistema GES que se supone garantiza universalmente la atención, lamentablemente no fue posible en ese estudio analizar el GES de uso de sustancias en menores de 20 años, precisamente por el bajo uso que incentivan los seguros privados en este problema de salud:  *Toro-Devia O. and Leyton G. COVID-19 pandemic and mental healthcare: Impact on health insurance with guaranteed universal access in Chile. Front. Public Health 2023 doi: 10.3389/fpubh.2022.1005033* | Resuelto en respuesta a su comentario y al comentario N°5 | p6 |
|  | 43 | Se sugiere revisar que al inicio de la introducción señala que la naturaleza compleja y multifacética de los TUS ha sido visibilizado sólo recientemente, esta aseveración es cuestionable. Es conveniente aclarar la razón por la que lo considera como un reconocimiento reciente. Posteriormente en la perspectiva de salud pública reconoce que décadas de investigación muestran la complejidad. | Con la finalidad de aclarar lo anterior, se modifica de la siguiente manera:  "Los trastornos por uso de alcohol y otras sustancias (TUS) **han mostrado** características complejas y multifacéticas **que han sido visibilizadas** **de manera creciente** como una condición que debe tratarse y que requiere preocupación pública."  Referencias (ya incorporadas [no se agregan a las ya referenciadas]):  - Chou J, Minwalla H, McDonald M, Doppalapudi P, Sagrera C, Cornett E, Fox C & Kaye A. Drug policy analysis. En Substance Use and Addiction Research, 379-87, 2023. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98814-8.00024-X.  - Sepúlveda Galeas, MA. Gubernamentalidad y riesgo en el campo de las drogas: análisis de las prácticas de gobierno en torno al problema-drogas en Chile posdictatorial Universitas Psychologica, vol. 14, núm. 5, 2015, pp. 1707-1721 Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Colombia  - Ronzani TM. The Context of Drug Use in the Consumer Society. En: Ronzani TM, editor. Drugs and Social Context: Social Perspectives on the Use of Alcohol and Other Drugs [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 3–13. Disponible en:<https://doi.org/10.1007/978-3-319-72446-1_1>  - Horák, M., Verter, N. (2022). Theoretical Approaches to SUDs. In: Substance Use Disorders Treatment in Therapeutic Communities. Springer, Cham.<https://doi.org/10.1007/978-3-031-16459-0_2> | p1, parr1 |
|  | 44 | Respecto de la interpretación de la variable de índice de pobreza comunal de acuerdo con CASEN debe ser tomada con precaución, pues no es un índice creado para análisis individual. | Concuerdo con la observación en el sentido de que algunas características agregadas como la pobreza multidimensional podrían ser compartidas por más de un individuo en tratamiento, razón por la cual el modelo podrían generarse estimaciones que "exagerarían" la precisión de las predicciones si no se considera esta interdependencia. Por lo mismo, la tesis contempla un párrafo en que se menciona un eventual ajuste de la varianza:  "En el caso de que las pruebas de razones de máxima verosimilitud rechacen la hipótesis nula de una ausencia de efectos aleatorios, se generarán modelos que asuman varianzas robustas a supuestos de independencia de las observaciones por anidamientos por unidades superiores (p. ej., pacientes por centros terapéuticos).325 "  Por otra parte, interpreto que utilizar un predictor agregado como la pobreza multidimensional de una comuna podría llevar a una suerte de "falacia ecológica", en la que implícitamente se asuma que un usuario por pertenecer a una comuna de altos recursos posea un ingreso alto, por ejemplo, y por tanto, su perfil de riesgo reciba una suerte de penalización. Esto podría llevar a una suerte de sesgo de medición. En tal caso, se añade a las limitaciones (véase comentario N° 38) | p46 |
|  | 45 | Aborda las consideraciones éticas de forma idónea. Se sugiere indicar si será sometido a comité de ética, o en su defecto las razones por las cuales no sería necesario. En cualquier caso, la aprobación explícita de las instituciones responsables de los datos debe ser considerado. | Muchas gracias por la observación, efectivamente debiese incoporar la solicitud planteada. Se responde de manera conjunta en referencia a la observación N° 37 sobre comité de ética. | p44,  parr3 |
|  | 46 | En relación con la exclusión en la muestra de quienes fallecieron en el transcurso del tratamiento inicial, lo que se considera correcto para los objetivos del análisis, será interesante tener presente en la discusión de los resultados la necesidad de comparación entre esas dos tasas de mortalidad | Se añade a limitaciones (Véase observación N°38). Se considerará para la discusión del estudio. | p46 |
| Francisco Cumsille Garib | 47 | Sin embargo, respecto del muestreo hay dos inquietudes que expreso en el documento adjunto: mediante algún criterio descrito en el proyecto se determina un tamaño de muestra. ¿Si se dispone de toda la información (es decir la información de todas las personas en el periodo de tiempo definido), por qué recurrir a una muestra?. Si fuese necesario obtener una muestra, ¿qué procedimiento muestral se utilizará?. | Se responde en la observación N°25 eliminando dicha sección. | p31,  parr3 |
|  | 48 | **NOTA: EL RESULTADO ANTERIOR (792,2), SEGÚN LA PUBLICACION, SE REFIERE A LOS DALY AJUSTADOS POR EDAD**: "Excluyendo el alcohol, estos trastornos representan la novena causa principal de AVAD en la región, con una tasa de 782,2 AVAD por cada 100.000 individuos en 2019.22 " | Efectivamente los AVAD mencionados en el documento correspondían a las métricas estandarizadas por edad. Por lo mismo, se modifica la oración como sigue:  "Excluyendo el alcohol, estos trastornos representan la novena causa principal de AVAD en la región, con una tasa de 782,2 AVAD **ajustados por edad** por cada 100.000 individuos en 2019" | p3,  parr2 |
|  | 49 | "En países de Latinoamérica, las sustancias más utilizadas son alcohol, marihuana y cocaína, con la pasta base de cocaína como una de las formas más extendidas de cocaína fumada y la segunda [**TERCERA?**] sustancia más prevalente detrás del alcohol y la marihuana desde que se popularizó en los años setenta [**SE INFORMA QUE ES COCAINA LA TERCERA. IMPORTANTE: EN PARTICULAR EN CHILE, EL USO DE HACHIS Y MARIHUANA SINTETICA SUPERA A COCAINA Y PASTA BASE SEGÚN ESTUDIOS 2018 Y 2020**]" | Se responde en la observación N°25 eliminando dicha sección. | p4,  parr2 |
|  | 50 | Añadir "por 100.000 habitantes" | mostraron una disminución desde 2010 a 2019 (de 36 a 31 por 100.000 habitantes, respectivamente) | p5,  parr1 |
|  | 51 | **NOTAS: 1) PUEDE UNA SITUACIÓN OCURRIDA EN BEIRUT (MUESTRA DE 136 CASOS) TOMARSE COMO REFERENCIA PARA CHILE? 2) LA CONCLUSIÓN EN ESE ESTUDIO ES QUE SE MANTUVO UN PATRON ESTABLE DE USO DE SUSTANCIA**  "Asumiendo que los TUS se mantienen de manera relativamente constante en personas que tienen este trastorno, es plausible que la cantidad de individuos que requieran tratamiento al llegar a la adultez se incremente en un futuro cercano. Otro punto clave es que los inmigrantes que se encuentran en posiciones estresantes debido a las crisis humanitarias, han mostrado patrones alarmantes de consumo de sustancias que podrían evolucionar a desórdenes que requerirán un tratamiento adecuado.49,50 Más aún, es esperable que crisis sociales y políticas como la que experimentó Chile en el año 2019 vayan aparejadas de un mayor consumo de sustancias y demanda de tratamiento.51 " | La finalidad de presentar ese antecedente era destacar un aspecto que requeriría discusión. No obstante, este proyecto no se centra en la relación etrne este factor y elementos asociados a la exposición y resultado del tratamiento. Razón por la cual se decide eliminar la siguiente oración:  "~~Más aún, podría ocurrir que crisis sociales y políticas como la que experimentó Chile en el año 2019 vayan aparejadas de un mayor consumo de sustancias y demanda de tratamiento.51~~ " | p5,  parr1 |
|  | 52 | **CONFIRMAR CIFRA ANTERIOR. SEGÚN EL REPORTE, SOLO PARA MARIHUANA ES 2,7% (TABLA 49). PERO LA CIFRA ANTERIOR INCLUYE ALCOHOL, POR LO QUE ES POCO PROBABLE QUE SE INCREMENTE A 2,9%. O LA CIFRA ES OTRA, O NO INCLUYE ALCOHOL :**  "De acuerdo al último Estudio Nacional en Población General conducido el año 2020, el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA) estimó que el 2,9% de la población (de 12 a 64 años de edad) cumplió con el criterio para abuso o dependencia de alcohol, marihuana, cocaína o pasta base de cocaína.52 " | Se corrigió de acuerdo a observaciones, considerando que aprox. 650 mil usuarios y un total de la población estimada de 10.893.883 personas, se lllegó a un porcentaje de 6%. Por tanto, se modifica como sigue:  "De acuerdo al último Estudio Nacional en Población General cuyo informe se encuentra disponible y conducido el año 2020, el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA) estimó que el 6% de la población (de 12 a 64 años de edad) cumplió con el criterio para abuso o dependencia de alcohol, marihuana, cocaína o pasta base de cocaína.52" | p5,  parr2 |
|  | 53 | **NOTA: FALTARÍA DESCRIBIR LOS OUTCOMES ASOCIADOS A READMISIÓN?**  (contexto: luego de ...  1) Describir la tasa de incidencia de muerte de pacientes entre pacientes de 18 a 64 años en tratamientos iniciales por TUS en Chile entre 2010 y 2022, en comparación con la población general.  ) | La descripción de la incidencia de la primera readmisión se realizará en el contexto del segundo objetivo. | p30 |
|  | 54 | **O eventos/episodios?**:  "Análisis preliminares realizados por el autor de este proyecto estiman que aproximadamente 103.074 pacientes con edades entre 18 y 64 han cursado tratamientos, 31.355 presentan al menos una readmisión (30%) y 4.226 (4,1%) fallecieron durante el periodo de estudio" | Efectivamente son 103.074 pacientes, los que han cursado uno o más episodios de tratameinto. Razón por la cual, no se modifica el contenido de la tesis. | p32, parr1 |
|  | 55 | **LO ANTERIOR DEFINE LA POBLACIÓN OBJETIVO?:**  "Cabe señalar que los pacientes que presentan tratamientos en curso y quienes fallecieron en el transcurso del tratamiento inicial serán excluidos del análisis. Lo anterior permite que todos los predictores sean conocidos al tiempo 0 y se encuentren suficientemente definidos para que cualquiera los utilice y replique a futuro.264 " | Se precisa y rectifica en la sección Limitaciones (ver observación N°38) | p33, parr2 |
|  | 56 | Se realizó un cálculo del tamaño de muestra [**destacado por el revisor**] utilizando el paquete powerSurvEpi en R, utilizando la aproximación de Hsieh y Lavori |  | p33, parr2 |
|  | 57 | **Revisar exponente:**  R2=1-exp(-2/N(LM-L0)) | Se responde en relación a la observación N°25 eliminando dicha sección. |  |
|  | 58 | 1) POR QUÉ UTILIZAR UNA MUESTRA Y NO TODA LA INFORMACIÓN DISPON IBLE?  2) SI SE UTILIZA UNA MUESTRA, CUAL ES EL CRITERIO DE SELECCIÓN? | Se responde en relación a la observación N°25 eliminando dicha sección. | p33 |
|  | 59 | "Motivo de ingreso a tratamiento"."Motivo de ingreso a tratamiento". **¿Son mutuamente excluyentes?** | Se cambia la denominación "motivo de ingreso" por "origen de ingreso" ya que es el término que utiliza SENDA para denominar el campo en cuestión. Sin perjuicio de lo anterior, cabe señalar que son excluyentes dado que hace alusión a la fuente de referencia principal. Por lo mismo, se añade lo siguiente:  "Origen de ingreso a tratamiento: Indica la fuente principal de derivación y admite sólo una alternativa."  Referencia:  - División de Programática, Área Tratamiento e Intervención. "Manual usuario sistema de información y gestión de tratamiento SISTRAT: Documento de trabajo – Uso interno institucional". Santiago, Chile: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), 2022. Disponible desde: https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2023/11/Anexo-3F-Manual-Sistrat-2022-Perfil-centro.pdf. | p37,  parr 5 |
|  | 60 | Se prestará especial atención a aspectos como errores tipográficos en fechas, sesgos de automatización, problemas de ortografía, heterogeneidad en el etiquetado y valores [**Respecto de qué variables?**] aberrantes superiores a |1.5|IQRs | Se precisa que la correción utilizando el criterio de Tukey se aplicará exclusivamente a variables numéricas continuas:  "Posterior a ello, se estandarizarán las variables, etiquetando las categorías adecuadamente y corrigiendo problemas de integridad de los datos. Se prestará especial atención a aspectos como errores tipográficos en fechas, sesgos de automatización, problemas de ortografía, heterogeneidad en el etiquetado y valores aberrantes superiores a |1.5|IQR (rango intercuartil) para variables numéricas continuas, de acuerdo al criterio de Tukey." | p38, parr4 |
|  | 61 | POR EVENTO SE REFIERE A RECAIDA Y MUERTE? SERÍA BUENO VOLVER A REITERAR  NOTA: QUE SON n y et? | Se calcularán las tasas de incidencia de cada evento (primera readmisión y mortalidad) (*n*) por 1.000 años-persona *(n / (et) x 1,000)*, siendo *n* el número de readmisiones y mortalidad por separado, y *et* el tiempo-elemento (en este caso, años-persona). | p39, parr2 |
|  | 62 | El modelo de regresión con hazards [**RIESGOS?**] multiplicativos multivariado más utilizado es el modelo [**DE RIESGOS PROPORCIONALES**] de Cox y se expresa de la siguiente manera | Se añade los términos omitidos:  "El modelo de regresión con riesgos multiplicativos multivariado más utilizado es el modelo de riesgos proporcionales de Cox y se expresa de la siguiente manera" | p40, parr2 |
|  | 63 | y los predictores NOTA: LOS PREDICTORES SON LAS X lineales β\_p x\_p (donde p 〖NOTA:DEBE SER β〗\_p? alude a cualquier parámetro) | Se corrige de acuerdo a sus observaciones. | p40, parr2 |
|  | 64 | En lugar de ajustar un número computacionalmente no-factible de modelos que asumen riesgos competitivos para cada resultado, se eligió el modelo Cox, que es más eficiente y puede entregar el mismo [**MISMO RESPECTO DE QUE?**] conjunto final de predictores | Se explicita la comparación:  "En lugar de ajustar un número computacionalmente no-factible mediante modelos que asumen riesgos competitivos para cada resultado, se eligió el modelo de regresión de Cox, que es más eficiente y puede proporcionar el mismo conjunto final de predictores respecto de un modelo FIne-Gray, ampliamente utilizado para riesgos competitivos" | p40, parr2 |
|  | 65 | Se obtuvo el beneficio neto= (verdaderos positivos- umbral ×falsos positivos)/N, donde w [**NOTA**: **DONDE ESTÁ w EN LA FORMULA**??] es el ratio daño-beneficio (chances de riesgo vs. beneficio) y N es el número de pacientes | *w* aludía a la palabra "umbral". Debido a una confusión de versiones de documentos, no corregí adecuadamente este aspecto en el documento anterior. Se corrige la ecuación conforme a observaciones | p42, parr3 |
|  | 66 | donde R\_j y n\_j NOTA: **NO ES CLARO LO QUE REPRESENTA EL SUBINDICE:** “Rj representan, respectivamente, el número de individuos readmitidos y en riesgo justo antes del instante t\_j, M\_(S\_i ), el número de individuos fallecidos antes de que se produzca la readmisión,” | De acuerdo a la investigación del que proviene, R sub-j en el documento original alude a individuos con recidiva y sometidos a riesgo justo antes del instante t sub-j. Es decir, gente que se encuentra en transición del estado 2 al 3. Por tanto, en el documento se corrige separando n\_j de R\_jcomo sigue:  "donde R\_j representa el número de individuos readmitidos justo antes del instante t\_j,"  Y al final del párrafo, se explica que "Este método permite estimar la probabilidad acumulada de muerte tras la readmisión, ajustando por la probabilidad de eventos competitivos como la muerte antes de la readmisión."  Referencia:  - Martínez-Camblor P, Larrañaga N, Sarasqueta C, Mitxelena MJ, Basterretxea M. «Esa corporeidad mortal y rosa»: análisis del tiempo libre de enfermedad del cáncer de mama en Gipuzkoa en presencia de riesgos competitivos. Gac Sanit. 1 de noviembre de 2009;23(6):554–7. | p45, parr1 |