



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Influencia de la edad de inicio del consumo en el rendimiento cognitivo, ritmicidad circadiana y afrontamiento al tratamiento en pacientes con trastorno por consumo de sustancias

Maria del Mar Capella Arrondo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultad de Psicología

Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología

TESIS DOCTORAL

Influencia de la edad de inicio del consumo
en el rendimiento cognitivo, ritmicidad
circadiana y afrontamiento al tratamiento en
pacientes con trastorno por consumo de
sustancias

Programa de doctorado:
Psicología Clínica y de la Salud

Maria del Mar Capella Arrondo

Dirigida por:
Dra. Ana Adan

Barcelona, 2018

*A la meva mare, Maria Antònia,
i al meu pare, Ferran*

Agradecimientos

El desarrollo y culminación de este trabajo no hubiese sido posible sin la colaboración y apoyo de numerosas personas. Por ello, me gustaría dedicarles unas merecidas líneas de reconocimiento. En especial, quiero agradecer...

A mi directora de tesis, Ana Adan, que creyó en mí desde un principio y aceptó el reto de dirigir esta investigación pese a ser conocedora de que mi dedicación en ella tendría que cohabitar con la destinada a mi actividad clínica, con los inconvenientes que ello conlleva. Por la paciencia, celeridad, profundidad y pertinencia de todas las correcciones realizadas a lo largo de este y otros trabajos. Por todas las oportunidades dadas y haber procurado siempre por mi futuro. Por haberme guiado y respaldado en las tan difíciles decisiones personales tomadas en los últimos años.

A todos los profesionales de los centros colaboradores (CAS de Mataró, Asociación ATRA y Proyecto Hombre Cataluña) por facilitar la recogida de la muestra. Por su buen hacer y pasión por el trabajo. Por su amabilidad y dedicación en desvelarme aspectos del día a día de su labor, imposibles de aprender con un manual, con los que he ahondado en la realidad de los trastornos por consumo de sustancias y de su abordaje clínico.

A todos los pacientes que aceptaron participar en la investigación y que con buen talante aguantaron las distintas sesiones de evaluación. Por compartir conmigo sus experiencias y permitirme “ver por dentro” una adicción. Pero sobretodo, por recordarme que somos lo que decidimos y que, por tanto, contamos con el poder de cambiar lo que somos.

A mis compañeras del grupo de investigación, Susana, Irina, Laura, Júlia, Ana Belén y Gemma, quienes tuvieron la fuerza para abrir el camino que yo seguiría al cabo de unos años. Su colaboración en el proyecto y sus consejos han sido imprescindibles para prosperar en este camino.

A Antonio que, desde la Universidad de Murcia, aportó su amplia experiencia y conocimiento en el campo de la cronobiología y cuya colaboración fue esencial para sacar adelante el trabajo centrado en los ritmos circadianos.

A mis compañeros del antiguo Máster en Psicología Clínica y de la Salud, Marina, Laia, Spiros, Isabella, Raquel y Lluís, con quienes redescubrí y comparto mi pasión por la Psicología. Con ellos, sé que las personas están en buenas manos. Quiero agradecerles, en particular, la creación de la *técnica de la nevera*, puesto que en gran parte es responsable de que hoy pueda estar escribiendo estas líneas.

A mis compañeros del Programa REMS de l’Espai Social Badalona-Centre, Javi, Núria y Clàudia, que con su gran cariño y humor, y también con algún que otro favor,

me han ayudado a sobrellevar las ineludibles consecuencias de compaginar el trabajo con los estudios de doctorado.

A mis amigos, a los que están cerca y a los que están lejos, a los que veo con frecuencia y a aquellos cuyas agendas son tan imposibles como la mía. Por todos los buenos ratos que me ayudan a respirar y me recuerdan que los problemas se resuelven con perspectiva. Por todas las muestras de soporte, aún sin alcanzar a comprender qué me traía tan de cabeza.

A la familia Salvo-Cenzano y allegados, a los que están y a los que ya no están. Por abrirme las puertas de vuestra casa y hacerme sentir como un miembro más de la familia. Vuestro constante cariño no sólo me ha ayudado a avanzar, sino también a crecer.

A mis padres, Maria Antònia y Ferran, por creer incondicionalmente en mí y haberme inculcado el valor de la perseverancia y la curiosidad por cuanto nos rodea. Nunca dejo de aprender con vosotros y siempre seréis un ejemplo a seguir.

A mis hermanos, Ferran y Jordi, mis escuderos de ayer, hoy y mañana. Porque, simplemente, no imagino una vida en la que no estéis.

A Salvo, quién ha sufrido en primera persona como he dejado en segundo plano cualquier actividad cotidiana en pro de la tesis. Por haberme empujado a continuar cuando yo no veía el camino para hacerlo y por darme las fuerzas necesarias cuando las mías se disipaban. Te pido perdón por todo el tiempo que nos he robado y te doy infinitas gracias por haberme esperado. *Ja estic aquí.*

Este trabajo se ha desarrollado con el financiamiento de los proyectos de investigación del Ministerio de Economía y Competitividad (PSI2012-32669) y del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (PSI2015-65026 MINECO/FEDER/UE) de España.

*“En el examen de la enfermedad,
ganamos sabiduría sobre la anatomía, la fisiología y la biología.
En el examen de la persona con enfermedad,
ganamos sabiduría sobre la vida”*

Oliver Sacks

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	15
ABSTRACT.....	17
GLOSARIO DE ABREVIACIONES (Español).....	19
GLOSARIO DE ABREVIACIONES (Inglés).....	21
ÍNDICE DE TABLAS.....	25
ÍNDICE DE FIGURAS.....	27
Capítulo 1 LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS.....	29
1.1. Antecedentes históricos.....	30
1.2. Situación actual en España: epidemiología y perfil sociodemográfico.....	31
1.3. Conceptos básicos.....	34
1.4. Diagnóstico y evaluación.....	36
1.5. Del uso a la dependencia de sustancias.....	38
1.6. Factores de riesgo y de protección.....	40
1.7. Prevención y tratamiento.....	42
1.8. Relevancia del estudio de la edad de inicio del consumo.....	49
Capítulo 2 NEUROPSICOLOGÍA Y TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS.....	51
2.1. Bases neurobiológicas de la adicción.....	52
2.2. Características biológicas como factor de riesgo.....	54
2.3. Neuropsicología y adicciones.....	56
2.3.1. Definición y modelos teóricos.....	56
2.3.2. Daño cognitivo asociado al consumo de sustancias.....	59
2.3.3. Variables moduladoras del rendimiento cognitivo en las adicciones.....	62
2.4. Rendimiento cognitivo y edad de inicio del consumo.....	64
2.4.1. Neurodesarrollo, adolescencia y vulnerabilidad a la adicción.....	65
2.4.2. Alteraciones cognitivas premórbidas.....	67
2.4.3. El estudio de los cortes de edad de inicio del consumo.....	68
2.5. Evaluación y rehabilitación cognitiva.....	69
Capítulo 3 CRONOBIOLOGÍA Y TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS.....	73
3.1. Ritmos biológicos.....	74
3.1.1. Características.....	74
3.1.2. Clasificación.....	75

3.2. Ritmos circadianos.....	76
3.2.1. Bases neuronales.....	76
3.2.2. Estudio biológico.....	78
3.2.2.1. <i>Medidas biológicas</i>	78
3.2.2.2. <i>Análisis de las medidas biológicas</i>	81
3.2.3. Medidas comportamentales: la tipología circadiana.....	82
3.2.4. Sistema circadiano y salud.....	84
3.3. Ritmos circadianos y adicciones.....	85
3.3.1. Melatonina.....	86
3.3.2. Temperatura corporal.....	87
3.3.3. Tipología circadiana.....	87
3.4. Genes reloj y vulnerabilidad a la adicción.....	88
3.5. Modelo cronobiológico de la adicción.....	89
3.6. Estrategias preventivas y rehabilitadoras cronobiológicas.....	91
Capítulo 4 ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO Y TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS.....	93
4.1. Estrés y salud.....	94
4.2. Teoría transaccional de afrontamiento al estrés.....	95
4.3. Tipologías de estrategias de afrontamiento.....	96
4.3.1. Disposicionales y situacionales.....	97
4.3.2. Centradas en el problema y en la emoción.....	98
4.3.3. Aproximación y evitación.....	98
4.3.4. Funcionales y disfuncionales.....	99
4.4. Evaluación de las estrategias de afrontamiento.....	100
4.5. Adolescencia, estrategias de afrontamiento y vulnerabilidad a la adicción...	101
4.6. El consumo de sustancias como estrategia de afrontamiento.....	103
4.7. Estrategias de afrontamiento en la recuperación de la adicción.....	104
Capítulo 5 JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	107
5.1. Justificación.....	108
5.2. Objetivos.....	110
5.2.1. Objetivo general.....	110
5.2.2. Objetivos específicos.....	110
5.3. Hipótesis de trabajo.....	112
Capítulo 6 MÉTODO.....	115
6.1. Participantes.....	116
6.2. Procedimiento.....	117

Capítulo 7 RESULTADOS.....	121
7.1. Estudio 1.....	123
7.2. Estudio 2.....	144
7.3. Estudio 3.....	173
Capítulo 8 DISCUSIÓN.....	193
8.1. Características sociodemográficas y clínicas.....	194
8.1.1. Influencia de la edad de inicio del consumo.....	197
8.1.2. Influencia de la duración de la abstinencia.....	200
8.2. Rendimiento neuropsicológico.....	201
8.2.1. Influencia de la edad de inicio del consumo.....	201
8.2.2. Influencia de otras características sociodemográficas y clínicas.....	204
8.3. Ritmicidad circadiana.....	205
8.3.1. Influencia de la edad de inicio del consumo.....	207
8.3.2. Influencia de la duración de la abstinencia.....	208
8.4. Estrategias de afrontamiento.....	210
8.4.1. Influencia de la edad de inicio del consumo.....	212
8.4.2. Influencia de otras características clínicas.....	213
8.5. Relevancia de los resultados, implicaciones preventivas y terapéuticas.....	215
8.5.1. Neuropsicología.....	217
8.5.2. Cronobiología.....	219
8.5.3. Estrategias de afrontamiento.....	221
Capítulo 9 FORTALEZAS, LIMITACIONES E INVESTIGACIONES FUTURAS.....	225
9.1. Fortalezas.....	226
9.2. Limitaciones.....	229
9.3. Investigaciones futuras.....	231
Capítulo 10 CONCLUSIONES.....	235
REFERENCIAS.....	241
ANEXOS.....	281
Anexo 1. Consentimiento informado.....	281
Anexo 2. Historia clínica.....	284
Anexo 3. Resultados del análisis factorial del Inventario de Estrategias de Afrontamiento de Tobin.....	288

RESUMEN

Los Trastornos por Consumo de Sustancias (TCS) son considerados un problema de salud pública debido a que acarrear graves consecuencias en el plano individual y el comunitario. Además, pese a los avances logrados en su prevención, la incidencia del consumo tanto a nivel mundial como estatal es muy elevada y existe una considerable tasa de recaídas tras el tratamiento. Esto puede ser debido, en gran parte, a que en la etiología de estos trastornos intervienen múltiples factores de riesgo y protección de naturaleza diversa. Ello deriva en una gran heterogeneidad de expresión fenotípica y, en consecuencia, en la respuesta a las intervenciones. En la actualidad es necesario explorar nuevas vías que mejoren el conocimiento de las diferencias individuales en la etiopatogenia de los TCS, así como de sus manifestaciones sintomáticas y las variables asociadas que sean relevantes para su prevención o rehabilitación.

En este contexto, el estudio de la edad de inicio del consumo (EIC) tiene un gran interés, puesto que es un importante predictor para el desarrollo de un futuro TCS y su gravedad. Por consiguiente, el principal objetivo de este trabajo consistió en explorar la influencia de la EIC en características que pueden intervenir en el inicio, curso y respuesta clínica de estos trastornos. Para ello se desarrollaron tres estudios con una muestra de entre 80 y 122 hombres con TCS, según el caso. Todos los pacientes estaban abstinentes y en tratamiento, y se clasificaron según si iniciaron el consumo de sustancias a los 16 años o antes ($ICS \leq 16$) o a los 17 años o después ($ICS \geq 17$). Con ello, nuestro objetivo fue aportar conocimiento que contribuya a explicar factores relacionados con el comienzo del consumo y aplicable tanto al desarrollo de posibles intervenciones preventivas como a vislumbrar estrategias terapéuticas que se adapten a las necesidades de los consumidores de inicio temprano para mejorar su manejo clínico.

La investigación consideró cuatro áreas de estudio. En la primera se analizaron las características sociodemográficas y clínicas, permitiendo una aproximación a la realidad actual de los pacientes con TCS que siguen un tratamiento en el estado español. Además, al relacionarlas con otras variables que influyen en el comienzo y progreso de estos trastornos, aportó claves a considerar para prevenir su ocurrencia y favorecer la rehabilitación. La segunda consistió en un exhaustivo estudio del rendimiento cognitivo de los pacientes, puesto que se conoce que ciertas características neurocognitivas infieren mayor vulnerabilidad para desarrollar un TCS, existe la posibilidad de que la EIC temprana influya negativamente en ellas y pueden ser un factor predictivo del éxito del tratamiento. La tercera área exploró diferencias rítmicas circadianas –horarios de sueño-vigilia, cronotipo y *distal skin temperature* (DST) o temperatura periférica de la piel– según la EIC y la duración de la abstinencia de los pacientes, incluyendo la comparación con un grupo de controles sanos (CS). Existe evidencia de la influencia recíproca entre la alteración de los ritmos circadianos y los TCS, siendo de gran interés evaluar qué parte de la recuperación de los pacientes se basa en la restauración de diversos patrones rítmicos circadianos. Por último, se administró el Inventario de estrategias de afrontamiento (EA) de Tobin para estudiar el modo en el que los

pacientes manejaban el malestar relacionado con el tratamiento. Ello es relevante teniendo en cuenta que el empleo de determinadas EA ante estresores puede propiciar el inicio del consumo de sustancias y asociarse con mayores complicaciones clínicas.

Los resultados indicaron que los pacientes con $ICS \leq 16$ se distinguen de aquellos con $ICS \geq 17$ en varios aspectos. Presentaron indicadores de mayor gravedad clínica, como es el uso simultáneo de más tipos de sustancias, más duración del trastorno, mayor tasa de recaídas y de historia familiar de consumo y también la necesidad de seguir un tratamiento más intensivo. A nivel cognitivo, los pacientes con $ICS \leq 16$ mostraron menor coeficiente intelectual (CI) verbal y manipulativo, una velocidad de procesamiento de la información más lenta, peor habilidad visuo-perceptiva y mayores dificultades en tareas que implican la habilidad de planificación. También presentaron un patrón rítmico circadiano de la DST menos robusto, con menor activación y mayor somnolencia durante la vigilia. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes presentaron un cronotipo matutino, considerado como un factor de protección para los TCS, y sólo aquellos con $ICS \geq 17$ y mayor duración de la abstinencia presentaron mejor perfil rítmico de la DST en comparación con los CS. Ello sugiere que el funcionamiento circadiano puede mejorar a medida que se progresa en el tiempo de abstinencia y siguiendo unas pautas horarias terapéuticas, si bien existen diferencias según la EIC. Por último, los pacientes con $ICS \leq 16$ afrontaron el tratamiento de un modo más desadaptativo, es decir con más aislamiento, menos búsqueda de soporte emocional en los otros y mayor evitación de las preocupaciones. En el trabajo se discute la naturaleza premórbida o adquirida de las características de los individuos de EIC temprana y cómo distintos factores clínicos (CI premórbido, cantidad de recaídas, gravedad y duración del TCS) modulan los resultados.

Nuestros hallazgos tienen distintas implicaciones preventivas y clínicas. Entre ellas, incluir evaluaciones neuropsicológicas, del estado rítmico circadiano y el perfil de EA que se utiliza para manejar el estrés en los programas de prevención de los TCS puede ayudar a detectar individuos con mayor vulnerabilidad y realizar intervenciones específicas para evitar que inicien el consumo, retrasar su EIC o reducir los riesgos asociados. En este sentido, adaptar los tratamientos convencionales a las características de los pacientes con $ICS \leq 16$ podría favorecer su adhesión terapéutica, reducir recaídas y favorecer su inclusión social. Para ello, podría ser útil potenciar su rendimiento cognitivo y acomodar las pautas terapéuticas a éste, intensificar las estrategias cronoterapéuticas y aquellas destinadas a fomentar la resolución de problemas y la búsqueda de apoyo emocional en los demás.

En conclusión, la EIC se asocia con las características clínicas, cognitivas, de rítmicidad circadiana y relacionadas con el afrontamiento en los pacientes con TCS. Para avanzar en el conocimiento de los endofenotipos de la adicción y sus aplicaciones clínicas se requieren trabajos futuros que indaguen su peso específico en el modelo multifactorial explicativo de inicio y mantenimiento del TCS, siendo recomendable la utilización de diseños longitudinales e incorporar correlatos genéticos y neurobiológicos.

ABSTRACT

Substance Use Disorders (SUDs) are considered a public health problem since they have serious consequences at the individual and community level. In addition, despite the progress made in their prevention, the incidence of consumption both at the global and the state level is very high and there is a considerable rate of posttreatment relapse. This may be largely due to the complex etiology of these disorders, which involves multiple risk and protection factors of a very diverse nature. This leads to a considerable heterogeneity of phenotypic expression and, consequently, in the response to interventions. At present, it is necessary to explore new ways to enhance our knowledge of individual differences in the pathogenesis of SUDs, as well as their symptomatic manifestations and associated variables that are relevant to their prevention or rehabilitation.

In this context, the study of the age of onset of substance use (OSU) is of great interest, as it is an important predictor for the development of a future SUD and its severity. Therefore, the main objective of this work consisted of exploring the influence of the age of OSU on characteristics that may be involved in the onset, course and clinical response of these disorders. For this purpose, three studies were performed with a sample of between 80 and 122 men with SUD, depending on the case. All patients were abstinent and in treatment and were classified according to whether they had initiated substance use at age 16 or earlier ($OSU \leq 16$) or at age 17 or later ($OSU \geq 17$). Thus, our goal was to provide knowledge that would contribute to explaining the factors related to the onset of consumption and would be applicable both to the development of possible preventive interventions and to the detection of therapeutic strategies that would adapt to the needs of early-onset consumers to improve their clinical management.

The research considered four areas of study. In the first one, the sociodemographic and clinical characteristics were analyzed, addressing the current reality of patients with SUD who receive treatment in the Spanish state. In addition, linking them to other variables that influence the onset and progress of these disorders provided the keys to prevent their occurrence and to promote rehabilitation. The second area consisted of an exhaustive study of the patients' cognitive performance because, as certain neurocognitive characteristics are known to lead to greater vulnerability to develop a SUD, early OSU may influence these characteristics negatively and may be a predictor of treatment success. The third area explored circadian rhythmic differences –sleep-wake schedules, chronotype and distal skin temperature (DST)– according to the age of OSU and the duration of the patients' abstinence, including the comparison with a group of healthy controls (HC). There is evidence of the reciprocal influence between the disruption of circadian rhythms and SUDs, and it is very interesting to assess how much of a patient's recovery is based on the restoration of diverse circadian rhythmic patterns. Finally, the Coping Strategies (CS) Inventory developed by Tobin was administered to study how the patients coped with treatment-related distress. This is

relevant, taking account that the use of certain stress CS can lead to the onset of substance use and be associated with greater clinical complications.

The results indicated that patients with $OSU \leq 16$ are different from those with $OSU \geq 17$ in several aspects. They presented indicators of greater clinical severity, such as the simultaneous use of more types of substances, longer duration of the disorder, higher rates both relapse and family history of consumption and also the need for more intensive treatment. At the cognitive level, patients with $OSU \leq 16$ showed lower verbal and manipulative intelligence quotient (IQ), a slower information-processing speed, poorer visual perceptible ability and greater difficulties in tasks involving the ability to plan. They also presented a less robust circadian rhythmic pattern of the DST, with less activation and increased sleepiness during wakefulness. It should be noted that most of the patients presented a morning chronotype, considered as a protector factor for SUDs, and only patients with $OSU \geq 17$ and longer duration of abstinence presented a better rhythmic profile of the DST in comparison with the HC. This suggests that circadian functioning can improve as patients advance in the time of abstinence and if they follow some therapeutic schedule guidelines, although there are differences according to the age of OSU. Finally, patients with $OSU \leq 16$ deal with treatment in a more maladaptive way, that is, they were more isolated, sought less emotional support from others and greater avoidance of concerns. The premorbid or acquired nature of the characteristics of the individuals of early OSU is discussed throughout the work and how different clinical factors (premorbid IQ, number of relapses, severity and duration of drug use) modulate the results.

Our findings have various preventive and clinical implications. Among them, the inclusion of neuropsychological evaluations, assessment of the circadian rhythmic status and the CS profile used to manage stress in the SUD prevention programs may help to detect individuals with increased vulnerability and to carry out specific interventions to prevent them from beginning to consume, delay their age of OSU or reduce the associated risks. In this sense, adapting the conventional treatments to the characteristics of the patients with $OSU \leq 16$ could encourage their therapeutic adherence, reduce relapse and promote their social inclusion. Therefore, it could be useful to enhance their cognitive performance and accommodate the therapeutic guidelines to it, intensify the chrono-therapeutic strategies and those aimed at improving problem solving and the finding emotional support in others.

In conclusion, the age of OSU is associated with the clinical, cognitive, circadian rhythmicity and coping characteristics in patients with SUD. In order to advance in the knowledge of the endophenotypes of addiction and their clinical applications, future works are needed that inquire about their specific weight in the multifactorial explanatory model of the onset and maintenance of SUD. The use of longitudinal designs and the incorporation of genetic and neurobiological correlates are recommended.

GLOSARIO DE ABREVIACIONES (Español)

%V: porcentaje de la varianza de los datos explicada por la onda coseno

A: amplitud

AC: abstinencia corta

AL: abstinencia larga

AM: abstinencia media

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

ANCOVA: análisis de la covarianza

ATV: área tegmental ventral

CAS: Centro de Atención y Seguimiento

CB: cannabinoide

CI: coeficiente intelectual

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión

CPF: corteza prefrontal

CS: controles sanos

DGPNSD: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

EA: estrategias de afrontamiento

EDADES: Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España

EIC: edad de inicio del consumo

ESTUDES: Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España

GABA: ácido gamma aminobutírico

HHA: hipotálamo-hipofisario-adrenal

ICG: escala de Impresión Clínica Global

ICS_{≤16}: inicio del consumo a los 16 años o antes

ICS_{≥17}: inicio del consumo a los 17 años o después

IS: estabilidad interdiaria

IV: variabilidad intradiaria

L5: promedio para las 5 horas consecutivas con el valor mínimo

L5: promedio para las cinco horas consecutivas con el valor mínimo dividida por la suma entre ambos

LSD: dietilamida de ácido lisérgico

M: mesor

M10: promedio de las 10 horas consecutivas con el valor máximo

M5: promedio de las cinco horas consecutivas con el valor máximo

MANCOVA: análisis múltiple de la covarianza

N: nadir

NAC: núcleo accumbens

NMDA: N-metil-D-aspartato

NSQ: núcleo supraquiásmico

OEDA: Observatorio Español sobre las Drogas y las Adicciones

PCP: fenciclidina

RA: amplitud relativa

RM MANCOVA: análisis múltiple de la covarianza con medidas repetidas

SET: Sociedad Española de Toxicomanías

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC: Sistema Nervioso Central

TCC: terapia cognitiva-conductual

TCS: trastorno por consumo de sustancias

TOLB: test de orientación de líneas de Benton

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

GLOSARIO DE ABREVIACIONES (Inglés)

%V: Percentage of variance explained by the cosine wave

χ^2 : Chi Square test

A1, ... A5: Number of words recalled in 5 consecutive trials from list A

A6: Number of words recalled from list A immediately after the recall list B

A7: Delayed recall of list A after 15 minutes

ADH3: Alcohol dehydrogenase 3

ANCOVA: Analysis of covariance

APA: American Psychiatric Association

ASI: Addiction Severity Index

ASP: Afternoon secondary peak

AVLT: Auditory Verbal Learning Test

B1: Number of words recalled from list B

BDNF: Brain derived neurotrophic factor

CBT: Core body temperature

CGI: Clinical Global Impression questionnaire

Clock: Circadian locomotor cycle kaput

Cry: Cryptochrome

CS: Coping strategies

CSI: Coping Strategies Inventory

CSM: Composite Scale of Morningness

DAST-20: Drug Abuse Screening Test

DLMO: Dim-light melatonin onset

DRD4: Dopamine receptor D4

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition-
Revised

DST: Distal skin temperature

ED: Evening decrease

GSS: Global Seasonality Score

HAP: Harmonic accumulated power

HC: Healthy controls

HP: Harmonic power

hrs: Hours

IGT: Iowa Gambling Task

IQ: Intelligence quotient

IS: Interdaily stability
IV: Intradaily variability
IV^a: Independent significant variables in the regression analyses
JLOT: Judgment of Line Orientation Test
L10: Minimum mean temperature in 10 consecutive hours
L2: Minimum mean temperature in two consecutive hours
LA: Long abstinence
M5: Maximum mean temperature in five consecutive hours
MA: Medium abstinence
MANCOVA: Multiple analysis of covariance
MD: Morning decrease
MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire
min: Minutes
NIDA: National Institute of Drug Abuse
NP: Night plateau
OSU: Onset of substance use
OSU \leq 16: Age of onset of substance use at age 16 or earlier
OSU \geq 17: Age of onset of substance use at age 17 or later
Per: Period
PIQ: Performance intelligence quotient
RA: Relative amplitude
RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test
REC15: Number of correctly recognized words from list A
RM MANCOVA: Repeated measures multiple analysis of covariance
SA: Short abstinence
SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders
SPAQ: Seasonal Pattern Assessment Questionnaire
SPRU: Social Policy Research Unit
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SUD: Substance Use Disorder
t: Student's t-test
TL10: Time when the minimum temperature in 10 consecutive hours was reached
TL2: Time when the minimum temperature in two consecutive hours was reached
TM5: Time when the maximum mean temperature in five consecutive hours was reached
TMT-A: Trail Making Test, part A
TMT-B: Trail Making Test, part B

U: Mann-Whitney U test

UNODC: United Nations Office on Drugs and Crime

VIF: Variance inflation factor

VIQ: Verbal intelligence quotient

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Version

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

WHO: World Health Organization

yr: Years

η_p^2 : Partial Eta squared index

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los principios de la prevención en drogodependencias del <i>National Institute on Drug Abuse</i> (NIDA, 2004)	44
Tabla 2. Principios de tratamiento eficaces para las drogodependencias (adaptado del <i>National Institute on Drug Abuse</i> , 2018)	46
Tabla 3. Vías dopaminérgicas, neuronatomía e implicaciones funcionales (adaptado de Ayano, 2016)	52
Tabla 4. Resumen de las características de las principales drogas de abuso (<i>American Psychiatric Association</i> , 2013; <i>World Health Organization</i> , 2004).....	60
Tabla 5. Efectos cognitivos del consumo crónico según el tipo de sustancia	61
Tabla 6. Descripción de las escalas primarias, secundarias y terciarias del <i>Coping Strategies Inventory</i> (CSI; Tobin et al., 1989) adaptado de Cano-García et al. (2007).	102
Tabla 7. Batería neuropsicológica administrada (estudio 1)	119
Tabla 8. Descriptive statistics (frequencies or mean and standard error) of the sociodemographic data for the two groups and the statistical contrasts carried out.....	129
Tabla 9. Descriptive statistics (frequencies or mean and standard error) of clinical and related to SUD data for the two groups and the statistical contrasts carried out.....	130
Tabla 10. Results of ANCOVA, MANCOVA or RM MANCOVA analyses considering two or five covariables, with mean and standard deviations of the groups of patients in a first group of neuropsychological tasks.....	132
Tabla 11. Results of ANCOVA or MANCOVA analyses considering two or five covariables, with mean and standard deviations of the groups of patients on executive function tests.....	134
Tabla 12. Multiple linear regression for each neuropsychological task that has shown differences between groups considering the independent variables Age of onset of substance use, Age, Years of education, Duration of drug use, Vocabulary and Block Design Scores	135
Tabla 13. Sociodemographic data for all groups	153
Tabla 14. Clinical data for the whole SUD sample and the age of OSU groups.....	155
Tabla 15. Clinical data for the abstinence groups.	156

Table 16. Circadian typology and sleep-wake data for the whole SUD sample and all their subgroups	158
Table 17. Distal skin rhythmic variables for the HC, SUD and age of OSU groups. .	159
Table 18. Distal skin circadian rhythmic variables for the HC and duration of abstinence groups	161
Table 19. Descriptive statistics (frequencies or mean and standard error) of the sociodemographic and clinical data, for the total sample and groups, and the statistical contrasts carried out.....	180
Table 20. Descriptive statistics (frequencies or mean and standard error) of the data related to SUD, for the total sample and groups, and the statistical contrasts carried out.....	181
Table 21. Means and standard deviations for the total sample and for each group, and results of the MANCOVA analyses for both groups considering age as a covariate for the Coping Strategies Inventory (CSI).	182
Table 22. Multiple linear regression for the Coping Strategies Inventory (CSI) considering as independent variables the sociodemographic and clinical data that showed significant correlations, for the total sample (N = 122) and for the OSU \leq 16 (N = 60) and OSU \geq 17 (N = 62) groups.....	185

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución en España de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en personas usuarias de drogas por vía intravenosa y de las muertes directamente relacionadas con drogas ilegales (DRDI) entre los años 1980-2005 (extraído de la Fuente et al., 2006)	31
Figura 2. Evolución en España de los porcentajes de prevalencia de consumo de sustancias en los últimos 30 días entre los años 1980-2005 (datos extraídos de la EDADES; OEDA & DGPNSD, 2017).....	32
Figura 3. Porcentaje de admisiones a tratamiento por abuso o dependencia de sustancias psicoactivas según la droga principal (datos extraídos del OEDA & DGPNSD, 2017).....	33
Figura 4. Fases de desarrollo de la dependencia a sustancias	39
Figura 5. Modelo biopsicosocial en drogodependencias.....	41
Figura 6. Factores moduladores del rendimiento cognitivo en los Trastornos por Consumo de Sustancias.	62
Figura 7. Estrategias para la rehabilitación cognitiva (adaptado de Zagwill, 1947)	72
Figura 8. Gráfico de una función coseno con sus principales parámetros (elaboración propia).....	75
Figura 9. Perfil nocturno de concentración plasmática de melatonina (adaptado de Benloucif et al., 2008).	79
Figura 10. Perfil circadiano de la temperatura corporal central (<i>core body temperature</i> : CBT) y de la temperatura distal de la piel (<i>distal skin temperature</i> : DST) (adaptado de Sarabia et al., 2008)	81
Figura 11. Clasificación y descripción de los grupos de tipología circadiana o cronotipos.	83
Figura 12. Esquema del modelo transaccional de afrontamiento al estrés de Lazarus & Folkman (1986)	96
Figura 13. Objetivos específicos de la tesis doctoral.	110
Figura 14. Pacientes con trastorno por consumo de sustancias (TCS) y controles sanos (CS) incluidos en los estudios	120

Figura 15. Distal skin temperature mean daily patterns for substance use disorder patients (SUD; n: 114) and healthy controls (HC; n: 103).....	157
Figura 16. Distal skin temperature mean daily patterns for substance use disorders according to the age of Onset of Substance Use (OSU).....	160
Figura 17. Distal skin temperature mean daily patterns for duration of abstinence. Continuous line represents short abstinence (SA, n: 38), dotted line medium abstinence (MA, n: 35) and discontinued line long abstinence (LA, n: 41).....	162
Figura 18. Mean of percentile scores for the Coping Strategies Inventory (CSI) primary subscales, for the total sample (N = 122) and for the OSU \leq 16 (n = 60) and OSU \geq 17 (n = 62) groups	183

Capítulo 1

LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

1.1. Antecedentes históricos

El consumo de drogas es tan antiguo como la historia de la civilización (Escohotado, 1994). Sin embargo, los actuales y problemáticos patrones de consumo distan enormemente de los del pasado. Hasta hace aproximadamente dos siglos, las drogas eran utilizadas con fines mágicos, religiosos o médicos y no fue hasta la revolución industrial y la internacionalización del comercio que la adicción se convirtió en un problema mundial de salud pública (Crocq, 2007).

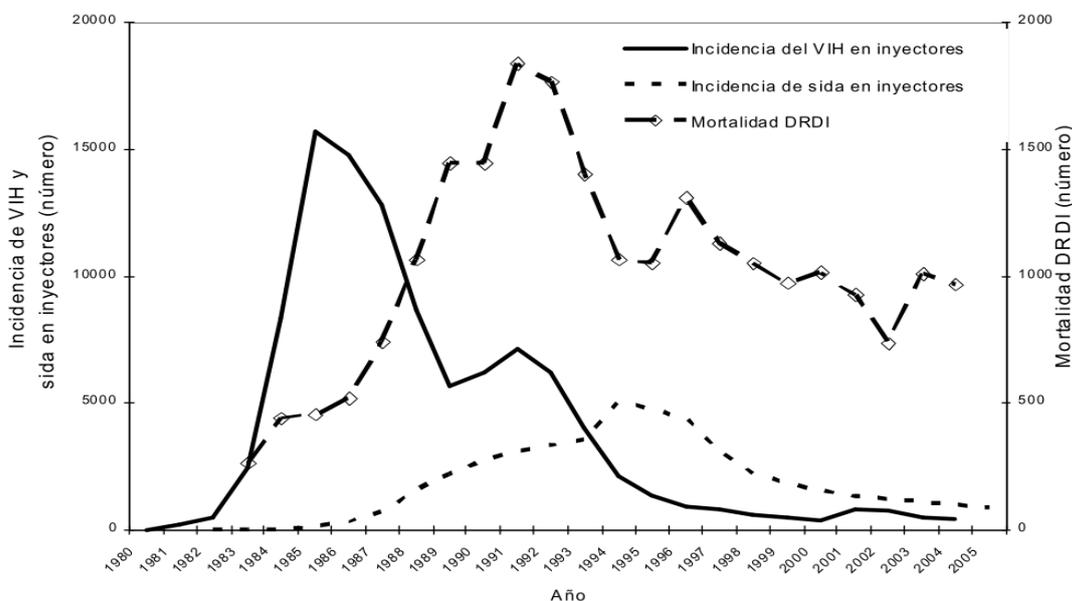
En la Europa de medianos del siglo XIX, la clase trabajadora ya estaba fuertemente amenazada por el alcoholismo (Hübner, 1988). En ese momento, la psiquiatría había madurado como disciplina científica, estableciendo clasificaciones nosológicas y tomado posición en cuestiones sociales. Se empezaron a crear revistas científicas dedicadas a las adicciones, como por ejemplo *The Journal of Inebriety* en los Estados Unidos en 1876, o el *Journal of Addiction* en Inglaterra en 1884 (White & Callahan, 2014). En 1890, el médico Emil Kraepelin alertaba a la sociedad acerca de que el alcoholismo crónico provocaba lesiones corticales cerebrales que conducían irremediablemente a un deterioro cognitivo permanente (Engstrom, 1991).

A principios del siglo XX, el uso de sustancias estuvo estrechamente vinculado a los grandes conflictos bélicos, como por ejemplo el uso de las anfetaminas por los combatientes en la II Guerra Mundial (Martín, 2000). En 1950 la *World Health Organization* (WHO, 1950) inició su labor en el campo de las adicciones y en uno de sus primeros informes recogía que la “toxicomanía” (termino posteriormente sustituido por el de “dependencia” a una droga) era altamente nociva para el individuo y también para la sociedad. En aquellos años tanto los estudios con animales como los que empleaban técnicas de neuroimagen en humanos proliferaban y condujeron a la hipótesis de que todas las drogas de abuso compartían una propiedad común: el efecto sobre el sistema de la recompensa cerebral. Además, se concibió el uso repetido de las drogas como una enfermedad, se desarrollaron clasificaciones diagnósticas y se ahondó en el conocimiento sobre su etiología e intervención (Crocq, 2007; Sánchez-Turet, 1991).

En España, a lo largo de los años ochenta y noventa del siglo pasado la epidemia del consumo de heroína generó una intensa alarma social. Ello estuvo en gran parte motivado por la rápida expansión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), asociada a la inyección de drogas y al dramático aumento de la mortalidad juvenil vinculado al uso de sustancias (Figura 1). En consecuencia, en 1985 se constituyó la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD), considerada como el mayor hito histórico en el área de las adicciones en nuestra sociedad dado que conllevó la creación de un modelo de respuesta institucional basado en la coordinación de políticas globales que articulaban amplias y especializadas redes de atención a las drogodependencias y a los problemas derivados en el estado (de la Fuente et al., 2006). En los años noventa el patrón de consumo sufrió un tremendo giro. La satisfacción por haber logrado disminuir el consumo de heroína se truncó por el estallido de las nuevas drogas de síntesis, un consumo asociado a la población juvenil,

en ambiente de fin de semana y con la finalidad de divertirse. Ello obligó a cambiar el rumbo de las políticas sobre drogas e hizo aparecer nuevas estrategias, especialmente en el área de prevención del consumo (Martín, 2000).

Figura 1. Evolución en España de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en personas usuarias de drogas por vía intravenosa y de las muertes directamente relacionadas con drogas ilegales (DRDI) entre los años 1980-2005 (extraído de la Fuente et al., 2006).



1.2. Situación actual en España: epidemiología y perfil sociodemográfico

Entre las actuaciones desarrolladas por la DGPNSD cabe destacar la creación del Observatorio Español sobre las Drogas y las Adicciones (OEDA), que tiene como objetivo ofrecer una visión global a nivel estatal de la evolución y características del consumo de sustancias psicoactivas, adicciones sin sustancia y los problemas asociados.

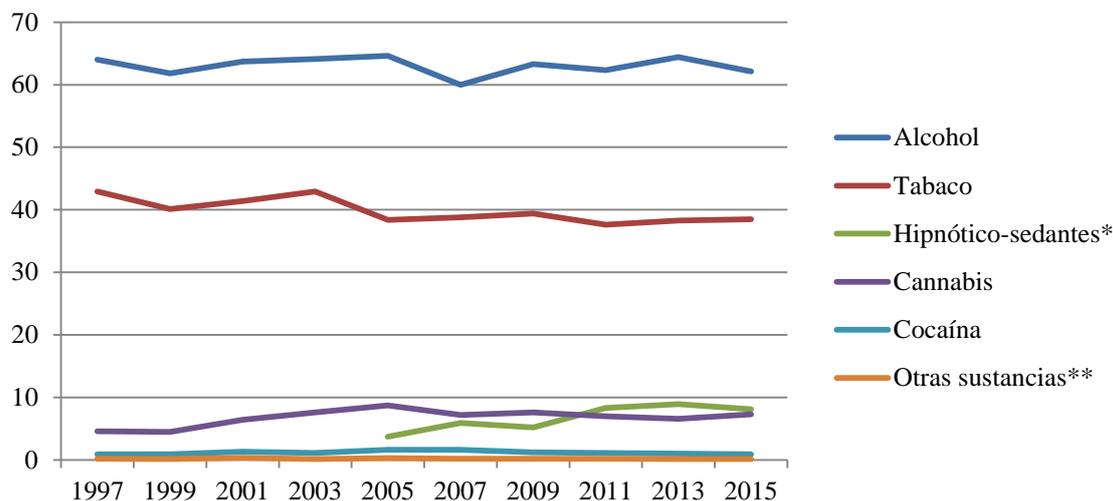
Una de las herramientas de evaluación desarrolladas por ambos organismos es la Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES), realizada de forma bianual desde 1995 en población general de 15 a 64 años. A continuación se exponen los datos más destacables del último informe disponible (2017).

➤ Prevalencia de consumo de drogas

Atendiendo a la prevalencia del consumo en los últimos 30 días previos a la realización de la encuesta destaca que las sustancias más consumidas son las consideradas como legales: el alcohol (62,1 %), el tabaco (38,5 %) y los hipnótico-sedantes (8,1 %). A éstas las siguen el consumo de sustancias ilegales: cannabis (7,3 %); cocaína (0,9 %); éxtasis, alucinógenos o anfetaminas/speed (0,2 %) y heroína

(0,1 %). En la Figura 2 se presentan los datos sobre la evolución temporal de este indicador.

Figura 2. Evolución en España de los porcentajes de prevalencia de consumo de sustancias en los últimos 30 días entre los años 1980-2005 (datos extraídos de la EDADES; OEDA & DGPNSD, 2017).



EDADES: Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España; OEDA: Observatorio Español sobre las Drogas y las Adicciones; DGPNSD: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

* Datos sólo disponibles del 2005 al 2015.

** Media de los datos de prevalencia para el consumo de alucinógenos, anfetaminas, heroína e inhalables volátiles.

➤ Prevalencia del patrón de consumo

Considerando el tramo temporal de los últimos 30 días antes de la realización de la encuesta el patrón de consumo más extendido es el del consumo de una única sustancia (42,1 %).

Cabe destacar el policonsumo, aunque no sea el patrón mayoritario, definido como al uso de dos o más sustancias psicoactivas en un mismo periodo de tiempo. Éste aumenta los riesgos del consumo de drogas, potenciando los efectos de unas sobre otras, reforzando la adicción, interfiriendo en el diagnóstico y dificultando el tratamiento. Aproximadamente uno de cada tres individuos realizó policonsumo (33,2 %) y la mayoría de ellos consumió dos sustancias distintas (25,7 %). El policonsumo presenta su máxima prevalencia en los hombres de 25 a 34 años.

➤ Edad media de inicio del consumo y diferencias en el consumo por edad

Las sustancias psicoactivas que se empiezan a consumir a una edad más temprana son el tabaco y el alcohol (a los 16,4 y 16,6 años, respectivamente). El cannabis es la sustancia ilegal que empieza a consumirse primero, siendo la media para el primer consumo a los 18,3 años. La edad media de inicio del consumo para la cocaína, el

éxtasis, alucinógenos o anfetaminas/*speed*, la heroína y los inhalables volátiles se sitúa entre los 20,2 y los 22,2 años. Los hipnótico-sedantes, en cambio, son las sustancias cuya ingesta se da a una edad más avanzada (a los 35,6 años de media).

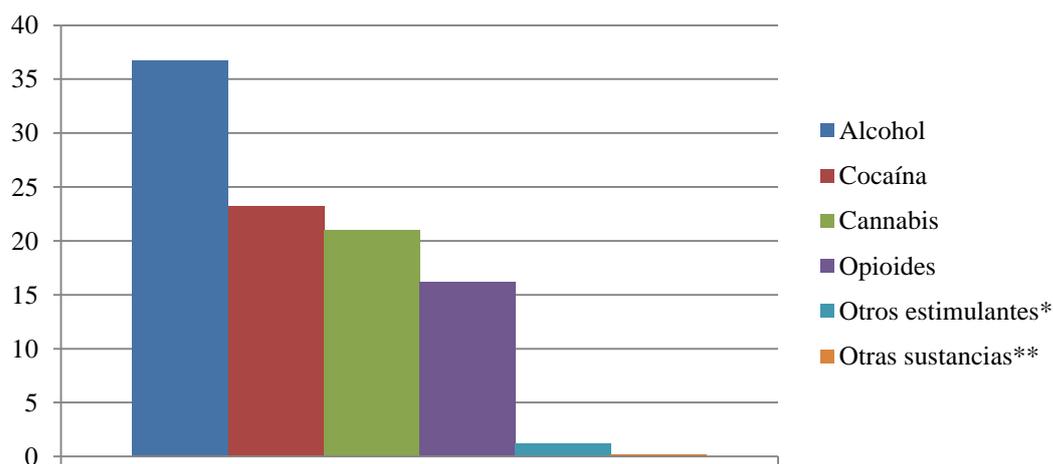
Por otro lado, también merecen ser mencionados los resultados de la Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES; OEDA & DGPNSD, 2016), que se realiza bianualmente con estudiantes de 14 a 18 años. Los últimos datos disponibles (2016) indican que entre aquellos jóvenes que han experimentado con drogas, las sustancias que se empiezan a consumir a una edad media más temprana son los inhalables volátiles (a los 13,8 años); el alcohol, los hipnótico-sedantes y la heroína (a los 14 años); la nicotina (a los 14,1 años) y el cannabis (a los 14,8 años). La cocaína, el éxtasis y las anfetaminas se empiezan a consumir entre los 15 y los 16 años.

➤ Prevalencia según las admisiones a tratamiento

El OEDA y la DGPNSD (2017) también desarrollan un indicador de admisiones a tratamiento, que es un registro que recoge datos sobre ingresos a tratamiento ambulatorio por abuso o dependencia de sustancias psicoactivas (excepto para el tabaco). Se dispone de información anual para el periodo entre 1987 y 2015.

El número total de admisiones por drogas legales e ilegales en 2015 es de 74.777, situándose como primera sustancia que las motiva el alcohol (36,7 %), seguido de la cocaína (23,2 %), el cannabis (21 %) y los opioides (16,2 %). Ver Figura 3.

Figura 3. Porcentaje de admisiones a tratamiento por abuso o dependencia de sustancias psicoactivas según la droga principal (datos extraídos del OEDA & DGPNSD, 2017).



OEDA: Observatorio Español sobre las Drogas y las Adicciones; DGPNSD: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

* Suma de los porcentajes para anfetaminas, éxtasis y otros estimulantes.

**Suma de los porcentajes para alucinógenos, inhalables volátiles y otras sustancias.

Cabe resaltar que entre los pacientes admitidos a tratamiento está firmemente establecido el patrón de policonsumo. Así, el 39,5 % de los admitidos había consumido otras drogas (drogas secundarias) además de la que había requerido el tratamiento (droga principal) durante los 30 días previos a la admisión.

Siguiendo las tendencias observadas en años precedentes, en el 2015 la mayoría de los pacientes que siguieron un tratamiento por abuso o dependencia sustancias fueron varones (83,9 %). La edad media era de 34,4 años para el conjunto de las admisiones, sin claras diferencias según el sexo y similar a la de años anteriores. La gran mayoría de los pacientes (87,2 %) vivían en el hogar familiar (casas, pisos o apartamentos), mientras que sólo un 8,2 % se hallaban en instituciones y un 8,2 % en un alojamiento precario o inestable. En relación al máximo nivel de estudios logrados, un 57,9 % tenía estudios primarios, un 36,8 % secundarios, un 4,4 % universitarios y el 0,9 % ninguno. La situación económica más frecuente fue el estar parado habiendo trabajado antes (42,6 %), seguida de aquellos que tenían trabajo (28 %), estaban en otras situaciones (22,3 %) y de los que estaban parados sin haber trabajado nunca (7,2 %). Atendiendo a las características clínicas, casi la mitad de los pacientes (45,1 %) ya habían realizado un tratamiento previo y la edad media de inicio del consumo se situaba en los 19 años.

1.3. Conceptos básicos

➤ Droga

A nivel internacional, la primera conceptualización del término fue propuesta por el comité de expertos sobre drogas adictivas de la WHO. Se describía una **droga** como *“cualquier sustancia que, introducida en un organismo vivo, puede modificar una o más funciones de éste”* (WHO, 1952). Esta definición es poco exacta ya que engloba tanto a los fármacos de prescripción médica como a las sustancias psicoactivas sin utilidad terapéutica. Por ello, posteriormente la WHO intentó delimitar cuáles serían las sustancias que producían dependencia y declaró como **droga de abuso** *“aquella de uso no médico con efectos psicoactivos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento) y susceptible de ser autoadministrada”* (del Moral & Lorenzo, 2009a). Para subsanar posibles confusiones actualmente se suele emplear el término **sustancia psicoactiva** como equivalente a droga de abuso.

➤ Drogodependencia

La drogodependencia fue definida por primera vez por la WHO en 1964 como un *“estado originado por la administración o consumo repetido de una sustancia en forma periódica o continúa. Sus características variarán con la naturaleza de la droga, por lo que deberá indicarse en cada caso el tipo particular de dependencia”* (del Moral & Lorenzo, 2009a). Este término pasó a substituir a los históricos *“toxicomanía”* (referido a los casos graves) y *“habituación”* (referido a los casos leves).

En 1989 Gossop definió como elementos característicos de una adicción: 1) un fuerte deseo o un sentimiento de compulsión para llevar a cabo la conducta particular (especialmente cuando la oportunidad de llevar a cabo tal conducta no está disponible); 2) la capacidad deteriorada para controlar la conducta (especialmente, en términos de controlar su comienzo, mantenimiento o nivel en el que ocurre); 3) malestar y estado de ánimo alterado cuando la conducta es impedida o la deja de hacer y 4) persistir en la conducta a pesar de la clara evidencia de que está produciendo graves consecuencias al individuo.

➤ **Tolerancia**

Según la definición de la *American Psychiatric Association* (APA) en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition-Revised* (DSM-IV-TR; APA, 2000), el término tolerancia hace referencia a la “*necesidad de recurrir a cantidades crecientes de la sustancia para alcanzar la intoxicación (o el efecto deseado) o una notable disminución de los efectos de la sustancia con su uso continuado a las mismas dosis. El grado en el que se desarrolla tolerancia varía ampliamente según la sustancia.*”

A medida que se desarrolla una drogodependencia la persona tiene la necesidad de incrementar el consumo de la sustancia para conseguir el mismo efecto que tenía al principio. Por ello, poco a poco precisará incrementar la cantidad de tiempo y esfuerzo dedicado a la misma (Becoña & Cortés, 2011).

➤ **Síndrome de abstinencia**

La APA (2000) define la abstinencia como “*un cambio de comportamiento desadaptativo, con concomitantes cognoscitivos y fisiológicos, que tiene lugar cuando la concentración en la sangre o los tejidos de una sustancia disminuye en un individuo que ha mantenido un consumo prolongado de grandes cantidades de esa sustancia. Después de la aparición de los desagradables síntomas de abstinencia, el sujeto toma la sustancia a lo largo del día para eliminarlos o aliviarlos. Los síntomas de abstinencia varían mucho según la clase de sustancia y se proponen distintos criterios diagnósticos para la mayoría de ellas*”. Es preciso señalar que aunque con la nueva publicación del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5; APA, 2013) se amplía el rango de sustancias con el que se acepta el diagnóstico de síndrome de abstinencia, la conceptualización del fenómeno no varía.

En otras palabras, por síndrome de abstinencia se entiende un estado clínico (conjunto de signos y síntomas) que se manifiesta con la aparición de trastornos físicos y psicológicos, de intensidad diversa (según diferentes modos y niveles de gravedad), cuando se interrumpe la administración de la droga (Becoña, 2008).

Es importante resaltar que ni la tolerancia ni la abstinencia son condiciones necesarias ni suficientes para diagnosticar una dependencia de sustancias (Adan & Prat, 2017).

1.4. Diagnóstico y evaluación

Los **Trastornos por Consumo de Sustancias** (TCS) son considerados en el DSM-IV-TR (APA, 2000), como aquellos trastornos que implican dependencia o abuso de sustancias.

La **dependencia de sustancias** se entiende como un patrón desadaptativo de consumo que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses: 1) tolerancia, 2) abstinencia, 3) la sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía, 4) existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia, 5) se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia, en el consumo de la sustancia o en la recuperación de los efectos de la sustancia, 6) reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia y 7) se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia. Además, se dispone de seis especificaciones sobre su curso y una en relación a la ocurrencia o no de dependencia fisiológica.

En cambio, el **abuso de sustancias** hace referencia a un patrón desadaptativo de consumo que implica un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno (o más) de los ítems siguientes durante un período de 12 meses: 1) consumo recurrente de sustancias que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa, 2) consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso, 3) problemas legales repetidos relacionados con la sustancia y 4) consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia. Además, los síntomas no pueden haber cumplido nunca los criterios para la dependencia de sustancias.

La entrada en vigor del DSM-5 (APA, 2013) ha significado un cambio relevante en los criterios diagnósticos de los TCS. En primer lugar, se elimina la categoría de abuso, considerándose sólo la de dependencia. En ésta se introduce la evaluación del nivel de severidad (bajo, moderado o grave), en función del número de criterios diagnósticos presentes. Por lo tanto, se pasa de una clasificación diagnóstica multiaxial a una dimensional. Además, se elimina el ítem referido a los problemas legales. A diferencia del DSM-IV-TR (APA, 2000), el DSM-5 (APA, 2013) agrupa en su categoría de “Trastornos relacionados con sustancias y otros trastornos adictivos” los diferentes diagnósticos posibles para cada sustancia de consumo. Por tanto, esta condición incluye el trastorno por consumo, la intoxicación, la abstinencia y otros diagnósticos relacionados, para cada una de las siguientes sustancias: alcohol, cafeína, cannabis, alucinógenos (fenciclidina y otros alucinógenos), inhalantes, opiáceos, sedantes-

hipnóticos-ansiolíticos, estimulantes (cocaína, anfetamina y otros estimulantes), tabaco y otras/desconocidas.

Para el desarrollo de la esta tesis doctoral, se utilizó el DSM-IV-TR (APA, 2000) ya que era la versión de clasificación disponible al inicio de la investigación.

La evaluación de los TCS incluye la recogida de toda aquella información que sea necesaria para poder realizar un diagnóstico clínico, planificar el tratamiento más ajustado a las necesidades detectadas y poder valorar los resultados que se van obteniendo a lo largo del tratamiento (Becoña & Cortés, 2011). Todo ello requiere que el estudio del paciente se realice en dos niveles (Becoña & Vázquez, 2001):

- a) **Evaluación específica.** Se centra en la amplitud y circunstancias del consumo de sustancias como pueden ser el tipo de droga consumida, la vía de administración, los momentos de máximo consumo o las situaciones en las que se realiza.
- b) **Evaluación de otros aspectos relacionados con el consumo de drogas.** Destinada a valorar posibles causas o consecuencias del consumo. Ejemplo de ello sería el estado de salud general, la red social, la situación laboral y económica, los problemas con la justicia o el estado psicológico.

Los instrumentos más utilizados en el campo de las adicciones son las entrevistas clínicas y los cuestionarios estandarizados:

- **Entrevistas clínicas.** Éstas pueden considerarse en dos tipos, entrevistas diagnósticas y aquellas destinadas a evaluar las consecuencias del consumo, según el objetivo que persigan. Una de las entrevistas diagnósticas más utilizadas es la *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders* (SCID-I; First et al., 1999), un instrumento que facilita y aumenta la validez de los diagnósticos mediante la aplicación de los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR (APA, 2000). La principal entrevista semiestructurada centrada en el problema y que ha constituido el modelo para posteriores herramientas es el *Addiction Severity Index* (ASI; McLellan et al., 1980), que recoge información de la vida del paciente en siete áreas: médica, laboral/financiera, drogas, alcohol, legal, familia/relaciones sociales y psiquiátrica.
- **Cuestionarios estandarizados.** Se distingue entre aquellos que son genéricos, aplicables a distintas sustancias o que proporcionan una evaluación transversal, y los específicos para una sustancia (Fernández-Artamendi & Weidberg, 2016). Una ventaja de los primeros, como por ejemplo el *Drug Abuse Screening Test* (DAST-20; Skinner, 1982), es que permiten evaluar el problema de consumo de sustancias ante situaciones de policonsumo y realizar comparaciones entre consumidores de distintas sustancias. Un ejemplo de los segundos sería el Test Fagerström de Dependencia de la Nicotina (Heaterton et al., 1991), el cual se ha validado con medidas fisiológicas de contenido de nicotina en sangre.

1.5. Del uso a la dependencia de sustancias

Como se ha comentado, las tasas de consumo de sustancias tanto a nivel mundial (*United Nations Office on Drugs and Crime; UNODC, 2017*) como estatal (OEDA & DGPNSD, 2017) son extremadamente elevadas. Sin embargo, aunque la mayoría de personas han experimentado con las sustancias alguna vez en la vida, no todas ellas terminan desarrollando un TCS. En otras palabras, no por consumir ocasionalmente se tiene un problema con las drogas. En este sentido, Ruiz-Olivares (2010) propone diferenciar cuatro tipos de conducta en relación al consumo de drogas:

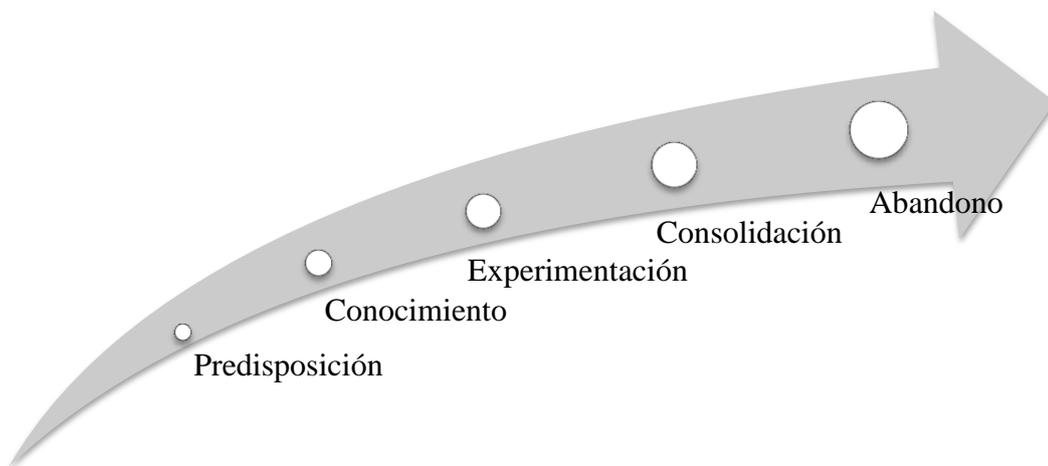
- **Experimental.** Consiste en un consumo fortuito, durante un periodo de tiempo muy limitado o en una cantidad muy reducida. La persona prueba las sustancias que están a su alcance, de forma indiscriminada, determinada por la oferta de amigos o compañeros.
- **Ocasional.** Se trata de un consumo intermitente y a veces de cantidades importantes. La persona elige el tipo de droga y dónde quiere usarla. Este comportamiento puede significar un trastorno por abuso de sustancias.
- **Habitual.** Ya no es un consumo esporádico, sino que tiene lugar a diario o de forma continua. El consumo pasa a ser compulsivo, muy intenso, existiendo un trastorno importante del comportamiento que da lugar a perjuicios sociales.
- **Dependiente.** Consumo habitual de grandes dosis de droga, se dejan de realizar otras actividades para poder consumir, se siente un deseo de consumo muy fuerte y existe una pérdida de control de la conducta. El propósito del consumo es mantener el funcionamiento basal y aliviar los síntomas de abstinencia que aparecen al dejar de consumir.

En la misma línea, Becoña (2002) destaca que el paso del uso a la dependencia de las drogas no es un proceso inmediato, sino que supone un proceso muy complejo que pasa por distintas etapas (Figura 4):

- 1) **Fase previa o de predisposición.** Hace referencia a una serie de factores de riesgo y protección que aumentan o disminuyen la probabilidad de consumir sustancias.
- 2) **Fase de conocimiento.** Consiste en el conocimiento de la sustancia y de sus efectos psicoactivos. Este contacto está íntimamente vinculado con la disponibilidad de la droga en el entorno del individuo.
- 3) **Fase de experimentación.** Tras el conocimiento puede tener lugar la experimentación e inicio al consumo de sustancias, o bien que se continúe sin consumir. La elección de una u otra opción está relacionada con una serie de factores de riesgo y protección ligados a la adolescencia y a la adultez temprana, que suele ser la etapa del desarrollo en que se inicia el consumo de sustancias (OEDT, 2017).

- 4) **Fase de consolidación.** Período en el que se transita del uso a la dependencia, dependiendo fundamentalmente de las consecuencias positivas y negativas asociadas al consumo relacionadas con los iguales, la familia y la propia persona. Puede producirse un aumento del consumo y la transición a otro tipo de sustancias más peligrosas. Cuando la dependencia se mantiene en el tiempo podemos hablar de una adicción consolidada.
- 5) **Fase de abandono.** Requiere una conciencia del individuo de que las consecuencias negativas del consumo son más importantes que las positivas. Seguir un tratamiento para el abandono del consumo cobra especial importancia en la consecución y mantenimiento de la abstinencia a largo plazo.
- 6) **Fase de recaída.** Última fase que puede ocurrir o no, aunque es muy habitual en el proceso de abandono de las sustancias, y producirse incluso años después del último consumo. La adicción consolidada se considera una conducta aprendida difícil de extinguir caracterizada por un largo proceso marcado por recaídas.

Figura 4. Fases de desarrollo de la dependencia a sustancias.



En este punto, cabe preguntarse los motivos por los que algunos individuos terminan desarrollando una dependencia y otros no. La respuesta a esta pregunta es tan compleja como la propia naturaleza de los TCS y todavía no hay un consenso entre los investigadores y los clínicos. En la actualidad sólo disponemos de modelos generales que intentan abordar cómo progresa una drogodependencia y discuten qué variables pueden hacer más vulnerable a un individuo que a otro. Dado que conocer las variables que aumentan y disminuyen la probabilidad de consumo de sustancias, así como aquellas que facilitan o dificultan que el mismo se mantenga a lo largo del tiempo, son claves para desarrollar programas dirigidos a la prevención y tratamiento de las adicciones, es de suma relevancia continuar investigando en esta área.

1.6. Factores de riesgo y de protección

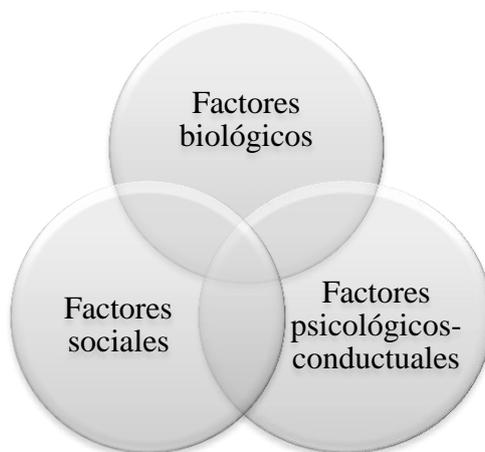
Existen una gran variedad de modelos y teorías para explicar los procesos de adquisición, mantenimiento y abandono del consumo de drogas de abuso. Sin embargo, la mayoría presentan explicaciones parciales, centrándose en un factor considerado como predominante (Becoña, 2002). A grandes rasgos, todas estas teorías etiológicas sobre los TCS pueden clasificarse en tres grandes grupos:

- a) **Teorías biológicas.** Consideran los factores constitucionales del sujeto como los aspectos genéticos, neurobiológicos y neuroconductuales. Buscan entender cómo la causa de la adicción se deriva del funcionamiento del organismo. Ejemplo de ello sería el modelo propuesto por Wise y Bozarth (1987).
- b) **Teorías sociales.** Enfatizan factores como la disponibilidad a las drogas, a los diferentes sistemas, aspectos antropológicos y aspectos sociales. Por ejemplo las propuestas por Bandura (1982) o Catalano et al. (1996).
- c) **Teorías psicológicas.** Hacen referencia a los aspectos psicológicos y conductuales propiamente dichos. Dentro de esta categoría puede incluirse la propuesta de Wills y Shiffman (1985).

Sin embargo, el desarrollo, mantenimiento y abandono de una conducta adictiva vienen determinados por la interacción de varios factores que contribuyen en diferentes grados al resultado final. Por lo tanto, la conceptualización de la etiología de este fenómeno requerirá utilizar marcos conceptuales complejos donde se pueda integrar toda la información existente.

En esta línea, Engel (1977) propuso el **modelo biopsicosocial**, un enfoque médico holístico en el que se considera que los fenómenos relativos a la salud actúan como un complejo sistema de interacciones entre aspectos biológicos, psicológicos y de carácter social. Pomerleau y Pomerleau (1987) aplicaron esta perspectiva a las drogodependencias, destacando que tendrían una causalidad circular multifactorial, en el que toda una serie de factores se influyen mutuamente para dar lugar a la conducta adictiva. Desde esta teoría se trataría de incorporar a un modelo multifactorial las tres dimensiones básicas que concurren en un sujeto, es decir, integrar en un mismo modelo teórico las dimensiones biológica, social y psicológica-conductual (Figura 5).

Figura 5. Modelo biopsicosocial en drogodependencias.



Una de las principales aportaciones del modelo biopsicosocial ha sido el concepto de "factor de riesgo". Los **factores de riesgo** pueden definirse como “*un atributo y/o característica individual, condición situacional y/o contexto ambiental que incrementa la probabilidad del uso y/o abuso de drogas (inicio o una transición en el nivel de implicación con las mismas, mantenimiento)*” (Clayton, 1992). Existen varios principios generales a tener en cuenta en relación a los factores de riesgo:

- a) Pueden estar presentes o no en un caso concreto. Cuando un factor de riesgo está presente, es más probable que la persona use o abuse de las drogas que cuando no lo está.
- b) La presencia de un único factor no es garantía para que se produzca el abuso de drogas y, por el contrario, la ausencia del mismo no garantiza que no se produzca. Lo mismo sucede en el caso de los factores de protección. El abuso de drogas suele ser probabilístico y, en todo caso, es el resultado de la intervención conjunta de muchos factores de influencia.
- c) El número de factores presentes está directamente relacionado con la probabilidad del abuso de drogas, aunque este efecto aditivo puede atenuarse según la naturaleza, contenido y número de factores de riesgo implicados.
- d) La mayoría de los factores de riesgo y de protección tienen múltiples dimensiones medibles y cada uno de ellos influye de forma independiente y global en el abuso de drogas.
- e) Las intervenciones directas son posibles en el caso de algunos de los factores de riesgo detectados y pueden tener como resultado la eliminación o la reducción de los mismos, disminuyendo la probabilidad del abuso de sustancias. Sin embargo, en otros casos la intervención directa no es posible, siendo el objetivo principal atenuar su influencia y, así, reducir al máximo las posibilidades de que estos otros factores conduzcan al consumo.

Se han identificado múltiples factores de riesgo que aumentan la vulnerabilidad personal para iniciar y mantener la conducta adictiva, hecho que explica parte de la complejidad de estos trastornos. Muchos autores han intentado sistematizar su estudio, por lo que contamos con numerosas clasificaciones (Muñoz-Rivas et al. 2000; Stone et al., 2012; Whitesell et al., 2013; entre otras). Los principales factores de riesgo que se destacan son:

- **Factores individuales.** Todos aquellos factores relacionados con la susceptibilidad individual para el desarrollo de un TCS. Incluyen a los factores genéticos (respuestas fisiológicas/químicas al uso de una sustancias, etc.), biológico-evolutivos (sexo, edad, etc.), psicológicos (estado de ánimo, características de personalidad, estrategias de afrontamiento, etc.), de socialización (factores familiares y los relacionados con el grupo de iguales) y escolares o laborales (fracaso académico, estrés laboral, etc.).
- **Factores ambientales.** Incluyen aquellos que proporcionan el sistema legal y las normativas para la conducta de consumo, el trato de los medios de comunicación hacia las sustancias, la disponibilidad de alternativas de ocio saludables, el estatus socioeconómico, las características del barrio, etc.

1.7. Prevención y tratamiento

Dadas las graves consecuencias que tiene el consumo de sustancias tanto en la esfera individual como en la comunitaria, el primer objetivo que se debe plantear es la prevención del inicio del consumo. Sin embargo, ello es una ardua tarea que no siempre se consigue. En los casos en los que el TCS ya se haya establecido, la prioridad pasará por lograr que la persona abandone el consumo lo antes posible o en reducir los daños que se puedan derivarse. En esta línea, Caplan (1980) diferencia tres tipos de abordaje de los problemas de salud mental:

- **Prevención primaria.** La intervención se realiza antes de que surja la enfermedad y tiene como misión impedir su aparición. La disminución de la presencia de casos nuevos se realiza mediante la reducción de sus factores de riesgo y la promoción de los factores de protección.
- **Prevención secundaria.** El objetivo es realizar un diagnóstico precoz y tratar lo antes posible las enfermedades cuya génesis no se ha podido impedir con medidas de prevención primaria. Es decir, parar el progreso de la enfermedad cuando se encuentra en los primeros estadios.
- **Prevención terciaria.** Se realiza algún tiempo después de que la enfermedad se haya declarado y su objetivo es evitar complicaciones y recaídas. Se centra en los procedimientos de tratamiento y rehabilitación para la enfermedad que tiene ya claros síntomas clínicos.

En el ámbito de las drogodependencias, Becoña (2002) propone diversas metas generales que deberían abarcar los programas de prevención:

- 1) Retrasar la edad de inicio del consumo (EIC) de drogas.
- 2) Limitar el número y tipo de drogas utilizadas.
- 3) Evitar la transición de la prueba de drogas al abuso a la dependencia.
- 4) Potenciar los factores de protección y disminuir los factores de riesgo para el consumo de drogas.
- 5) Proporcionar alternativas saludables.
- 6) Disminuir las consecuencias negativas del consumo de drogas en aquellos individuos que ya consumen drogas o que tienen problemas de abuso o dependencia.
- 7) Educar a los individuos para que tengan una relación madura y responsable con las drogas.

En la misma dirección de trabajo, la estrategia nacional sobre adicciones para el periodo 2017-2024 (DGPND, 2017) destaca los siguientes objetivos para lograr la prevención de los TCS:

- 1) Reducir la presencia y promoción de las drogas.
- 2) Limitar la accesibilidad de los menores a las drogas.
- 3) Promover una conciencia social de riesgos y daños provocados por las drogas y adicciones, aumentar la percepción del riesgo asociado al consumo y contar con la participación ciudadana a este propósito.
- 4) Reducir la percepción en la sociedad y especialmente en menores, sobre la “normalidad” de los consumos de drogas. Desarrollar habilidades y capacidades personales que reduzcan la vulnerabilidad frente a los consumos de drogas.
- 5) Promover conductas y hábitos de vida saludables, así como alternativas de ocio sanas incompatibles con el abuso de sustancias.
- 6) Detectar precozmente y prevenir los consumos de mayor riesgo.

La consecución de todas estas metas se logra mediante la aplicación de estrategias específicas para el área en el que se realice la actuación. Chakravarthy et al. (2013) destacan que los ámbitos en los que se puede llevar a cabo la prevención son múltiples y pueden resumirse en los siguientes:

- **Prevención escolar.** Proyectos que permiten llegar a los jóvenes escolarizados, los cuales tienen la edad de máximo riesgo para el consumo de las distintas drogas. El objetivo es que los jóvenes no consuman o retrasen la EIC. Algunos ejemplos de intervenciones serían las destinadas a la capacitación en habilidades de resistencia social o a la educación normativa.
- **Prevención familiar.** Estos programas son clave dado que la familia constituye un elemento esencial en la socialización del niño y del adolescente. El objetivo es que las familias desarrollen habilidades específicas para la óptima crianza de

los hijos (desarrollo de habilidades prosociales, capacitación en el establecimiento de reglas, etc.) así como mejorar el funcionamiento familiar (potenciación de las habilidades de comunicación, desarrollo de políticas familiares sobre el abuso de sustancias, etc.).

- **Prevención comunitaria.** Las estrategias en este ámbito suelen tener múltiples componentes (escolares, familiares, campañas de medios de comunicación, iniciativas de políticas públicas y otros tipos de organización y actividades comunitarias). Por lo tanto, requieren de una gran cantidad de recursos y coordinación entre los distintos agentes implicados.

Tras más de treinta años de investigación empírica, el *National Institute on Drug Abuse* (NIDA, 2004), organismo de referencia en el ámbito de las adicciones a nivel mundial, propone diversos principios a considerar para el desarrollo de programas eficaces de prevención de los TCS (Tabla 1). En ellos se enfatiza como conceptos clave los factores de riesgo y de protección, siendo el objetivo reducir los primeros y potenciar los segundos. Además, la prevención debe abordar el consumo de todas las drogas y sus formas de abuso teniendo siempre en consideración las características de la población diana (Becoña & Cortés, 2011).

Tabla 1. Resumen de los principios de la prevención en drogodependencias del *National Institute on Drug Abuse* (NIDA, 2004).

<p>Los factores de riesgo y los factores de protección</p> <ol style="list-style-type: none">1. El diseño de los programas preventivos debe realzar los factores de protección y revertir o reducir los factores de riesgo.2. Los programas preventivos deberían incluir todas las formas de consumo de drogas, solas o en combinación, incluyendo las legales e ilegales, así como el consumo inapropiado de sustancias obtenidas legalmente (ej. inhalantes) y de medicamentos de prescripción o medicamentos que se pueden comprar sin receta.3. Los programas preventivos deberían dirigirse al tipo de problema de consumo en la comunidad local, a los factores de riesgo modificables y a fortalecer los factores de protección identificados.4. Los programas preventivos deberían estar orientados a los riesgos específicos de una población o a sus características (ej. edad o sexo) para mejorar la efectividad de los programas. <p>Programas preventivos familiares</p> <ol style="list-style-type: none">5. Deben mejorar el apego familiar y las relaciones dentro de ella e incluir habilidades de crianza; práctica en el desarrollo, discusión y cumplimiento de reglas familiares sobre el abuso de sustancias; e información y entrenamiento en educación sobre drogas. <p>Programas preventivos escolares</p> <ol style="list-style-type: none">6. Pueden ser elaborados para intervenir tan tempranamente como en los niños de preescolar para centrarse en los factores de riesgo para el consumo de drogas (ej. escasas habilidades sociales o dificultades académicas).7. Para los niños de la escuela elemental deberían centrarse en mejorar el rendimiento académico y el aprendizaje socio-emocional para dirigirse a los factores de riesgo como la agresividad, el fracaso escolar y el abandono de la escuela. La educación debería centrarse en las siguientes habilidades: autocontrol, conocimiento de las emociones, comunicación, solución de problemas sociales y apoyo
--

académico, especialmente en lectura.

8. Para estudiantes de secundaria deberían incrementar el rendimiento académico y la competencia social con las siguientes habilidades: hábitos de estudio y apoyo académico, comunicación, relaciones con iguales, autoeficacia y asertividad, habilidades de resistencia a las drogas, reforzamiento de actitudes antidroga y fortalecimiento de las afirmaciones personales contra el abuso de drogas.

Programas preventivos comunitarios

9. Los dirigidos a la población general en puntos claves de transición, como el paso a la escuela secundaria, pueden producir efectos beneficiosos incluso entre familias y niños de alto riesgo. Éstos no reducen simplemente el riesgo de esta población sino que promueven el apego a la escuela y a la comunidad.

10. Combinar dos o más programas efectivos, como los basados en la familia y en la escuela, puede ser más eficaz que la aplicación de sólo uno de ellos.

11. Los que llegan a las poblaciones en múltiples lugares (ej. en escuelas, asociaciones o medios de comunicación) son más eficaces cuando se hallan presentes consistentemente y con mensajes para toda la comunidad en cada uno de esos lugares.

Introducción de los programas de prevención

12. Cuando las comunidades adaptan programas para cubrir sus necesidades, normas de la comunidad, o requerimientos culturales diferentes deben retener los elementos centrales de la intervención preventiva original basada en la investigación, que incluye: estructura, contenido e implantación.

13. Deberían llevarse a cabo a largo plazo con intervenciones repetidas (ej., programas con sesiones de recuerdo) para reforzar los objetivos preventivos iniciales. La investigación muestra que los beneficios de los programas preventivos en la escuela primaria disminuyen sin programas de seguimiento en la escuela secundaria.

14. Deberían incluir el entrenamiento de los profesores en buen manejo de las clases como el apropiado refuerzo de la conducta de los estudiantes. Ello ayuda a fomentar las conductas positivas de los estudiantes, el rendimiento, la motivación académica y el apego a la escuela.

15. Son más efectivos cuando emplean técnicas interactivas (ej. grupos de discusión entre iguales o *role-playing* de los padres) que llevan a una implicación activa en el aprendizaje sobre el consumo de drogas y en las habilidades de reforzamiento.

16. Aquellos basados en la investigación pueden ser coste-efectivos. Se ha evidenciado que por cada dólar invertido en prevención se ahorran hasta 10 dólares en el tratamiento del consumo de drogas.

Existen numerosas intervenciones para el tratamiento de los TCS que ya se han instaurado. El hecho que sean patologías que abarcan múltiples dimensiones incrementa la complejidad para su tratamiento, debiendo combinarse a menudo distintos componentes. La UNODC junto a la WHO (2017) proponen unos estándares internacionales para su tratamiento en los que se persiguen tres objetivos generales: 1) reducir el consumo de drogas y los antojos por el consumo de drogas; 2) mejorar la salud, el bienestar y el funcionamiento social de la persona afectada y 3) prevenir futuros daños al disminuir el riesgo de complicaciones y recaídas.

Por su parte, basándose en investigaciones y evidencias empíricas contrastadas, el NIDA (2018) identifica 13 principios clave que deberían formar parte de la base de cualquier programa de tratamiento para que sea efectivo (Tabla 2). En ellos destaca la necesidad de abordar los TCS desde una perspectiva multidisciplinar, en la que se recalca el papel del psicólogo. También se enfatiza que la recuperación de la adicción es

un proceso a largo plazo y que suele acompañarse de recaídas, por lo que deben implementarse estrategias para el mantenimiento del éxito de las intervenciones.

Tabla 2. Principios de tratamiento eficaces para las drogodependencias (adaptado del *National Institute on Drug Abuse*, 2018).

- 1. La adicción es una enfermedad compleja pero tratable que afecta el funcionamiento del cerebro y el comportamiento.** Las drogas de abuso alteran la estructura y la función del cerebro, ocasionando cambios que persisten tiempo después de haber cesado el consumo. Esto explica por qué las personas que han tenido problemas de drogadicción corren el riesgo de recaídas incluso después de largos periodos de abstinencia.
- 2. No hay un solo tratamiento que sea apropiado para todas las personas.** Hay que lograr una combinación adecuada entre el tipo de intervención y las necesidades particulares de cada paciente para lograr el éxito de la rehabilitación.
- 3. El tratamiento debe estar fácilmente disponible en todo momento.** Las personas con un TCS pueden tener dudas sobre si comenzar o no un tratamiento, por lo que es muy importante facilitar el acceso a los servicios disponibles cuando ellas indiquen que están listas para recibir tratamiento.
- 4. El tratamiento eficaz abarca las necesidades diversas de la persona, no solamente su problema de abuso de drogas.** Para que el tratamiento sea eficaz debe abordar el problema del abuso de drogas y cualquier otro problema médico, psicológico, social, vocacional y legal que tenga. Igualmente, es importante que el tratamiento sea apropiado para su edad, sexo y valores culturales.
- 5. Para que el tratamiento sea eficaz, es esencial que el paciente lo continúe durante un periodo adecuado de tiempo.** La duración apropiada del tratamiento depende de las necesidades de cada persona aunque debería ser como mínimo de tres meses. La recuperación de la adicción es un proceso a largo plazo y caracterizado por recaídas, por lo que con frecuencia requiere varios ciclos de tratamiento. Muchas personas suelen dejar el tratamiento prematuramente, señalando ello que los programas deben incluir estrategias que mantengan a los pacientes.
- 6. La terapia individual y de grupo, además de otros tipos de terapia de la conducta, son las formas de tratamiento más comunes para el abuso de drogas.** Las terapias conductuales pueden estar orientadas a aumentar la motivación del paciente para el cambio, mantener la abstinencia, desarrollar habilidades para rechazar el uso de la droga, desarrollar actividades alternativas al consumo, y desarrollar habilidades sociales y de resolución de problemas. Se recomienda combinar las intervenciones individuales con grupales.
- 7. Para muchos pacientes, los medicamentos constituyen un elemento importante del tratamiento, especialmente cuando se combinan con la orientación psicológica y otros tipos de terapia de la conducta.** La metadona y la buprenorfina son eficaces para personas dependientes a la heroína y otros opioides. La naltrexona también es un medicamento eficaz para ciertas personas adictas a opioides o alcohol. Otros medicamentos para el tratamiento de dependencia alcohólica son el acamprosato y el disulfiram. Para la dependencia a la nicotina son útiles los productos de reemplazo de la nicotina, el bupropión o la vareniclina. Se recomienda combinar estos tratamientos con intervenciones conductuales.
- 8. El tratamiento de cada paciente debe ser evaluado continuamente y, de ser necesario, modificado para asegurar que se mantenga a la par con cualquier cambio en su condición.** El paciente puede requerir distintas combinaciones de servicios y componentes de tratamiento (psicoterapia, medicación, servicios médicos, terapia familiar, inserción laboral y social) que varíen durante el curso de su tratamiento.
- 9. Muchas personas con problemas de drogadicción también tienen otros trastornos mentales.** Los trastornos por uso de sustancias a menudo se presentan concurrentemente con otras enfermedades mentales que también deberán ser evaluadas y tratadas.
- 10. La desintoxicación médica es sólo la primera etapa del tratamiento para la adicción y por sí misma hace poco para cambiar el abuso de drogas a largo plazo.** La desintoxicación por sí sola rara vez es suficiente para lograr una abstinencia sostenida, por lo que se recomienda motivar a los pacientes para que continúen el tratamiento después de esta primera etapa.
- 11. El tratamiento no tiene que ser voluntario para ser eficaz.** Las sanciones o los premios

provenientes de los ámbitos familiar, laboral, judicial o penal pueden incrementar el número de ingresos a los tratamientos, el índice de permanencia en ellos y a su éxito final.

12. El uso de drogas durante el tratamiento debe ser supervisado constantemente, ya que pueden ocurrir recaídas durante el tratamiento. Monitorear el posible uso de sustancias puede ayudar a los pacientes a resistir el impulso de consumir drogas. También puede evidenciar una recaída, destacando la necesidad de revisar las estrategias terapéuticas seguidas.

13. Los programas de tratamiento deben incluir exámenes para el VIH/SIDA, la hepatitis B y C, la tuberculosis y otras enfermedades infecciosas, además de brindar una terapia especialmente dirigida a ayudar a los pacientes a modificar o cambiar aquellas conductas que los ponen en riesgo de contraer o transmitir enfermedades infecciosas. El tratamiento de los TCS tiene que abordar conductas relacionadas con las drogas que incrementan el riesgo de contraer enfermedades infecciosas. La orientación psicológica puede ayudar a evitar comportamientos de alto riesgo o ayudar a los que ya están infectados a manejar su enfermedad.

VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Existen diversos **niveles de atención al drogodependiente** para dar respuesta a las distintas necesidades que pueden derivarse de los TCS. A continuación se presentan las distintas modalidades de tratamiento que contempla la UNODC en coordinación con la WHO (2017), así como ejemplos de estrategias de intervención que se han demostrado eficaces:

- **Tratamientos de alcance comunitario.** Destinados a personas que no están recibiendo tratamiento para el TCS. Los objetivos son identificar las poblaciones afectadas, involucrarlas, brindar atención comunitaria y, de ser necesario, remitir a modalidades de tratamiento más intensivas. Algunas actuaciones que incluyen son la vinculación con los servicios que atienden las necesidades básicas (seguridad, alimentación, vivienda, higiene y vestimenta), intercambio de jeringuillas, distribución de condones, administración de metadona, vacunación contra la hepatitis B o la formación en estrategias de prevención de sobredosis.
- **Cribado, intervenciones breves y derivación al tratamiento.** Hace referencia a la detección temprana de personas consumidoras en centros de salud no especializados. En los casos en que el consumo no sea grave, una intervención breve puede motivar a que se reduzca el consumo antes de que se complique. En los casos en que el consumo ya sea significativo, crónico o complejo se requerirá una evaluación exhaustiva y la derivación a un centro de referencia especializado que pueda ofrecer un tratamiento integral.
- **Tratamiento ambulatorio.** Se realiza en centros de atención para los TCS destinados a personas que viven en su domicilio y sólo acuden a ellos para las intervenciones. Los servicios ambulatorios varían considerablemente en términos de sus componentes e intensidad, incluyendo intervenciones médicas, farmacológicas, psicológicas y sociales. Los objetivos principales son ayudar a los pacientes a detener o reducir el consumo de drogas, reducir los riesgos de recaída y mejorar su bienestar y funcionamiento social, como parte de un proceso de recuperación a largo plazo. Los abordajes psicológicos con eficacia basada en la evidencia que se recomiendan son la terapia cognitiva-conductual

(TCC) (McHugh et al., 2010), el manejo de contingencias (Hartzler et al., 2012), la entrevista y terapia motivacional (Murphy et al., 2018) y la terapia familiar (Daley, 2013).

- **Tratamiento residencial breve.** Se lleva a cabo en dispositivos asistenciales sanitarios que suelen ubicarse dentro de un servicio hospitalario en los que el paciente ingresa para residir en ellos las 24 horas diarias, por un periodo de entre una y cuatro semanas. Uno de los objetivos es facilitar el periodo de desintoxicación de sustancias para aquellas personas que experimenten síntomas significativos de abstinencia al cesar su consumo, con un historial clínico grave o que presentan un entorno psicosocial que no facilite la desintoxicación. También puede usarse para introducir un tratamiento de mantenimiento opioide así como para motivar a los pacientes a continuar algún tratamiento adicional. Para lograr las metas terapéuticas generalmente se requiere combinar intervenciones como la farmacológica, psicoeducacional y motivacional.
- **Tratamiento residencial de largo plazo.** Se realiza en centros de internamiento donde el paciente reside durante un periodo de tiempo prolongado (entre uno y dos años). Puede tener lugar en un entorno hospitalario, generalmente un hospital psiquiátrico, o en una comunidad terapéutica. Está dirigido a pacientes que presentan una importante desestructuración psicológica, familiar o social la cual dificulta el seguimiento de un tratamiento en su entorno habitual. Las comunidades terapéuticas son ambientes libres de drogas en que se elimina la exposición a señales que desencadenan la conducta de búsqueda facilitando el mantenimiento de la abstinencia. Además, el desempeño en la vida comunitaria resulta en un entrenamiento para el regreso al medio habitual. Las jornadas constan de rutinas de actividades muy estructuradas que permiten responder a necesidades sanitarias, psicológicas (por ejemplo, extinción de conductas disfuncionales, desarrollo de hábitos saludables o de la responsabilidad y el autocontrol), educativas, ocupacionales y sociales.
- **Tratamientos para el mantenimiento de la recuperación.** El objetivo es mantener de forma sostenida la abstinencia y los beneficios logrados durante los tratamientos ambulatorios o residenciales. Se sustenta en la idea de que los TCS son enfermedades crónicas y recidivantes que requieren la disponibilidad de intervenciones médicas y psicosociales de por vida. Son intervenciones de baja intensidad que combinan estrategias farmacológicas, psicosociales y ambientales a largo plazo. Estos planes de tratamiento implican un seguimiento regular que puede realizar un asesor, un psicólogo o un especialista de atención primaria cuya función es la de detectar y manejar situaciones de riesgo de recaída así como activar estrategias de intervención temprana en caso de ser necesario.

1.8. Relevancia del estudio de la edad de inicio del consumo

La elevada prevalencia de consumo de sustancias a nivel estatal y mundial (OEDA & DGPNSD, 2017; UNODC, 2017), junto a la gran variabilidad de respuesta a las intervenciones (Brooks et al., 2017; Buckner et al., 2015; Fals-Stewart & Lam, 2010; Rupp et al., 2012) y las altas tasas de recaídas (Corominas et al., 2007; Fernández-Espejo, 2002; NIDA, 2018) nos obligan a continuar mejorando las estrategias de prevención y tratamiento de los TCS. La naturaleza compleja de los TCS (Fowler et al., 2007; Hägele et al., 2014) deriva en una elevada heterogeneidad en su nosología, etiología y curso, por lo que el estudio de variables individuales puede tener importantes implicaciones para aumentar la eficacia de programas de prevención primaria, secundaria y terciaria (Meier et al., 2016). En este contexto, la EIC se establece como un área de estudio con un elevado potencial.

Una EIC precoz se considera como uno de los mejores predictores para el futuro desarrollo de un TCS (Amirabadizadeh et al., 2017; Jordan & Andersen, 2017; Woodcock et al., 2015). Así, en el estudio de Grant y Dawson (1998) ya se apuntaba que la probabilidad de desarrollar un TCS se reduce entre un 4 % y un 5 % por cada año que se retrasa la EIC. Por lo tanto, estudiar qué variables intervienen en el comienzo del consumo resulta crucial para el desarrollo de programas de prevención, siendo el retraso de la EIC una prioridad en ellos (Becoña, 2002; Chakravarthy et al., 2013).

Además, se ha puesto de manifiesto que en función de la EIC las características del TCS varían. El inicio temprano se ha relacionado con características clínicas y psicosociales más severas, estableciéndose como un excelente predictor del tipo de consumo y los problemas asociados que existirán con el paso del tiempo (Guttmanova et al., 2011; Hammond et al., 2015; Hingson et al., 2006; Kendler et al., 2013; Kirst et al., 2014; Lopes et al., 2017; Meier et al., 2016; Muñoz & Graña, 2011; Poudel et al., 2016; Woodcock et al., 2015). Por ello, algunos autores consideran la EIC temprana como un indicador de mayor gravedad del consumo (Eddie et al., 2015).

Existen distintas metodologías para el estudio de la EIC, como son su consideración como una variable continua o con el establecimiento de puntos de corte (Guttmanova et al., 2011). Esta segunda visión tiene la ventaja de poder distinguir grupos de personas con distintas características (biológicas, psicológicas y sociales) y, por lo tanto, contribuir en el desarrollo de estrategias específicas de prevención y rehabilitación acorde a unos rasgos diana (Hernández et al., 2009).

Capítulo 2

NEUROPSICOLOGÍA Y TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS

2.1. Bases neurobiológicas de la adicción

En las últimas décadas se han recabado abundantes datos provenientes de estudios tanto preclínicos como clínicos que han permitido ahondar en el conocimiento de los sustratos neurobiológicos de los TCS. Gracias a ellos estos trastornos han pasado de conceptualizarse como un “vicio” o acto voluntario a contemplarse como una enfermedad de curso crónico cuyo origen se asienta en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Aunque cada tipo de droga posee un mecanismo de acción particular (Hassan et al., 2017; Stahl, 2016), todas las sustancias de abuso tienen en común la afectación del sistema dopaminérgico cerebral, que está compuesto por cuatro vías diferentes (Tabla 3).

Tabla 3. Vías dopaminérgicas, neuronatomía e implicaciones funcionales (adaptado de Ayano, 2016).

Vía nigroestriatal <ul style="list-style-type: none">• Parte de la sustancia negra y proyecta a los ganglios basales (núcleo caudado y putamen).• Su función principal es regular la actividad motora involuntaria.
Vía mesolímbica <ul style="list-style-type: none">• Se origina en el área tegmental ventral y proyecta a la amígdala, corteza piriforme, núcleos septales laterales, núcleo accumbens y corteza prefrontal.• Media el placer y la recompensa cerebrales.
Vía mesocortical <ul style="list-style-type: none">• Proyecta desde el área tegmental ventral a la corteza prefrontal y regiones septohipocampales.• Regula algunas funciones cognitivas (atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas) y emocionales.
Vía tuberoinfundibular <ul style="list-style-type: none">• Se origina en el hipotálamo y proyecta al infundíbulo y la hipófisis anterior.• Controla la liberación de prolactina.

La administración aguda de sustancias psicoactivas aumenta la actividad del sistema mesolímbico (Spanagel, 2017), comportándose de un modo similar a las recompensas naturales tales como el sexo o las relaciones sociales (Volkow et al., 2011). Debido a que las drogas estimulan la función dopaminérgica para producir efectos reforzantes, se ha postulado la **hipótesis dopaminérgica de la adicción** para explicar los múltiples fenómenos que acontecen en el desarrollo de los TCS (Wise & Bozarth, 1987). Además, existen otros sistemas y neurotransmisores cerebrales que

participan en la conducta adictiva, tales como el serotoninérgico, noradrenérgico, GABAérgico o glutamatérgico (Nestler, 2005).

Para la mejor comprensión de los correlatos neurobiológicos de la adicción se han descrito cuatro etapas temporales de cambios morfofuncionales, neuroquímicos y moleculares que permiten comprender cómo se originan y perpetúan los TCS (Corominas et al., 2007; Fernández-Espejo, 2002). Éstas se detallan a continuación:

- 1) Etapa de consumo agudo.** En las primeras experiencias con las drogas el consumo agudo induce a un incremento en la tasa de liberación de dopamina y serotonina, promoviendo la activación de las vías mesolímbica y mesocortical, los núcleos del rafe y la amígdala. El aumento de la actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica induce a una regulación al alza en los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) en el núcleo accumbens y la amígdala, que conlleva una intensificación en la sensación de placer. Esta vía participa en la creación de hábitos de conducta tras estímulos reforzadores, por lo que su estimulación continuada por el uso de la sustancia termina creando un hábito patológico cuyo único fin es consumirla. La excitación de la vía mesocortical ocasiona hiperactividad dopaminérgica en la corteza prefrontal (CPF) que participa en el proceso de aprendizaje y desarrollo del hábito asociado al consumo. Finalmente, la activación de los núcleos del rafe deriva en un aumento en la liberación de serotonina, participante en paralelo en los fenómenos de recompensa.
- 2) Etapa de consumo crónico.** Se producen fenómenos de neuroadaptación, que suponen un intento del organismo para retomar el equilibrio orgánico. Disminuye el número de receptores neuronales que responden a la presencia de la sustancia en la vía mesolímbica y no se produce aumento de AMPC en el núcleo accumbens o la amígdala. Existe una regulación al alza en la vía de la adenilciclasa que ocasiona activación de la expresión génica y cambios celulares permanentes. Por otro lado, en esta etapa acontece el fenómeno de *sensibilización dopaminérgica*, que implica que tras la exposición repetida a una sustancia la aparición de la respuesta asociada requiere de una cantidad cada vez menor. Ello deriva en cambios permanentes de las sinapsis en el área tegmental ventral (ATV) mediados por el incremento de la actividad glutamatérgica en esa área, sensibilizando a los receptores D₁ dopaminérgicos e incrementado su respuesta. También se fortalecen las asociaciones entre los estímulos asociados a la droga y las respuestas que estos provocan, lo que dispara su búsqueda compulsiva. Paralelamente, en la CPF pasa a predominar la actividad de los receptores D₁ en detrimento de los D₂, favoreciendo que sólo los estímulos potentes (como la droga) puedan motivar y activar la conducta. Por lo tanto, la conducta impulsiva de búsqueda de la droga está determinada por el incremento del incentivo motivacional de ésta y de los estímulos asociados. Así, aparece una disfunción frontal del control inhibitorio, que impide al sujeto tener un control

sobre su propia conducta, que se considera el sustrato neurobiológico del establecimiento de los TCS y su elevada tasa de recaídas.

- 3) **Etapa de abstinencia aguda.** Las adaptaciones neuronales expuestas con anterioridad junto a fenómenos de rebote morfofuncionales y neuroquímicos participan en la aparición de síntomas de abstinencia cuando cesa el consumo. La interrupción abrupta de la exposición a la droga aumenta la activación del AMPc mesolímbico y de la amígdala, así como de sus mediadores intracelulares. El resultado es la aparición de un conjunto de síntomas emocionales y somáticos que varían en función de la droga usada o el tiempo previo de exposición, entre otras variables. Además, también aumenta la actividad noradrenérgica cortical y límbica, relacionada con la gravedad del síndrome de abstinencia y con la sintomatología somática. Finalmente, la gravedad vegetativa del síndrome se relaciona con una hiperactivación GABAérgica en el área gris periacueductal y del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA).

- 4) **Etapa de abstinencia prolongada.** Cuando se logra una abstinencia de largo plazo los mayores riesgos para que se produzca una recaída están mediados por la aparición de un fenómeno denominado *craving*, es decir un ansia imperiosa de consumir la droga, así como por la reaparición de síntomas de abstinencia ante estímulos fuertemente condicionados a la droga. Ambas manifestaciones posiblemente estén relacionadas con adaptaciones crónicas en la vía mesolímbica. Además, la hiperreactividad del eje HHA es duradera e induce a una magnificación de la respuesta hormonal ante situaciones de estrés, lo que agravaba la sensibilización mesolímbica previa.

En conclusión, mientras el uso inicial de una sustancia tiene carácter instrumental y voluntario, el TCS es la manifestación de adaptaciones neuronales al consumo repetido y de carácter crónico. Ello enfatiza los beneficios de evitar el inicio del consumo de sustancias, además de evidenciar que una vez se ha establecido el TCS su abordaje debe considerar la existencia de cambios neurofuncionales y sus repercusiones conductuales en las fases iniciales de tratamiento, así como incluir estrategias terapéuticas prolongadas en el tiempo que mantengan los resultados tal y como recomiendan la UNODC (2017) y el NIDA (2018).

2.2. Características biológicas como factor de riesgo

Una de las mayores incógnitas en el ámbito de las adicciones es el por qué tras unos primeros contactos con las drogas algunas personas terminaran desarrollando un TCS y otras no. Aunque todavía estamos lejos de conocer la respuesta, contamos con diversas evidencias que indican que la presencia de determinados factores biológicos incrementa la susceptibilidad de un individuo a desarrollar este tipo de trastorno. A

continuación se describen las tres teorías biológicas clásicas que intentan explicar la naturaleza de esta relación (del Moral & Lorenzo, 2009b):

- **Modelo de enfermedad** (Jellinek, 1952). Considera que la predisposición genética, dificultades en el proceso madurativo y la presencia de factores facilitadores (tales como la exposición a la droga o el estrés ambiental) aumentarían la vulnerabilidad para desarrollar una dependencia. Los problemas psicosociales característicos del trastorno serían consecuencia del consumo.
- **Modelo de la automedicación** (Khantzian, 1985). Éste apunta que se requiere la presencia previa de un trastorno mental, el cual provocaría la necesidad de consumir droga en un intento de aliviar la psicopatología.
- **Modelo de exposición** (Wise & Bozarth, 1987). Apunta que la dependencia se produce por la capacidad de las drogas de actuar como reforzadores primarios sobre los centros cerebrales de recompensa, lo cual explicaría las conductas de búsqueda y consumo.

➤ **Predisposición genética**

Gracias a los estudios epidemiológicos (recurrencia en familias, de adopción y de patrones de concordancia entre gemelos) y genéticos se ha evidenciado que existen unos componentes heredables que predisponen a los individuos a desarrollar un TCS. Los datos provenientes de estudios con gemelos indican que la heredabilidad de estos trastornos se sitúa entre un 40 % y un 60 %, variando el porcentaje en función de la sustancia considerada (Goldman et al., 2005; Meyers & Dick, 2010; Prom-Wormley et al., 2017). Por su parte, los estudios genéticos han contribuido a identificar variantes genéticas específicas que confieren un riesgo incrementado para el desarrollo de la adicción. Por ejemplo, se ha descrito que el gen candidato *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) codifica un factor que influye en la actividad de dopamina y puede modificar el consumo preferencial de cocaína y de alcohol; que el gen *alcohol dehydrogenase-3* (ADH3) codifica a la enzima alcohol deshidrogenasa y sus variaciones se han relacionado con la vulnerabilidad o protección al alcoholismo y el gen *dopamine receptor D4* (DRD4) codifica la expresión del receptor dopaminérgico D4 y se vincula con la sensibilización a los estimulantes (Edenbergh, 2011; Goldman et al., 2005). Todo ello puede implicar que una persona sea especialmente sensible a los efectos reforzantes de la droga lo que sería un factor de riesgo, o que sea muy reactiva a los efectos aversivos lo que se convierte en un factor protector.

Con una finalidad preventiva, muchos estudios genéticos han perseguido el objetivo de determinar los genes subyacentes de susceptibilidad a los TCS. Sin embargo, a pesar de la evidencia de que una gran parte de la varianza en la etiología de estos trastornos es causada por factores genéticos (Goldman et al. 2005; Meyers & Dick, 2010; Prom-Wormley et al., 2017; Uhl, 2004), su base genética sigue sin estar clara. Ello se debe a que en esta patología no existe una relación directa entre el genotipo y el fenotipo siendo muchos los factores moduladores (por ejemplo

ambientales o por la misma interacción con otros genes). En este contexto, la identificación de fenotipos intermedios, es decir endofenotipos o biomarcadores, podría facilitar tanto la detección de personas vulnerables a desarrollar el TCS como proporcionar información acerca de su pronóstico y evolución (Hoenicka & Ponce, 2009).

➤ **El estudio de los endofenotipos**

Los endofenotipos pueden definirse como alteraciones de las funciones bioquímicas, neuroanatómicas, neurofisiológicas o cognitivas, que están determinadas por factores génicos y que, en conjunto, son un reflejo de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad (Hoenicka & Ponce, 2009). Los endofenotipos constan principalmente de cuatro características: 1) son heredables, 2) son estables y están presentes incluso si los síntomas no se han manifestado, 3) dentro de las familias cosegregan con la enfermedad y 4) se encuentran con mayor frecuencia en parientes no afectados de pacientes que en la población general. Por lo tanto, son una expresión de vulnerabilidad cuya presencia está asociada a una mayor probabilidad de desarrollo del trastorno.

Existen distintas metodologías para identificar los endofenotipos. Éstas pueden ser fisiológicas, endocrinas, neurofisiológicas o neuroanatómicas, por mencionar algunas de las más frecuentes. Entre ellas, queremos destacar el estudio de aspectos neurocognitivos. Ello es posible dado que diversas variantes génicas estrechamente relacionadas con los trastornos mentales, como los TCS, inciden en múltiples sistemas neurales corticales y subcorticales, como son el dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico, entre otros. Puesto que estos sistemas regulan la expresión de procesos cognitivos, se remodela la expresión fenotípica en las funciones de lenguaje, atención, memoria, aprendizaje, activación emocional, control inhibitorio y cognición social. Esto explica por qué en la dimensión clínica de algunos trastornos se observan diferencias en dominios neuropsicológicos respecto a la población normal (Cuartas & Londoño, 2016).

2.3. Neuropsicología y adicciones

2.3.1. Definición y modelos teóricos

La Neuropsicología es la ciencia que estudia la relación entre el cerebro, la conducta y los procesos mentales complejos. Esta relación se caracteriza por ser dinámica (se trata de una relación modificable) e interactiva (los cambios que se produce en una de las partes tiene efectos sobre la otra) (Vendrell, 2009). Según Portellano (2005), las características cardinales de esta ciencia son:

- Presenta un carácter neurocientífico, ya que utiliza el método científico para el estudio del cerebro. Dadas las diferencias insalvables entre los procesos cognitivos en humanos respecto a otras especies animales, prioriza el empleo de modelos humanos.

- Estudia los procesos cognitivos superiores como la percepción, pensamiento, lenguaje, funciones ejecutivas, memoria, atención y motricidad.
- Aunque hay múltiples estructuras cerebrales vinculadas a procesos cognitivos (por ejemplo, la amígdala, el hipocampo o el cuerpo calloso), trata preferentemente las manifestaciones del córtex cerebral asociativo ya que es el mayor responsable de las funciones cognitivas superiores y la zona más susceptible de daños.
- Estudia las consecuencias del daño cerebral sobre los procesos cognitivos tanto en personas sanas (Neuropsicología básica) como en personas con alguna patología (Neuropsicología clínica).
- Tiene un carácter interdisciplinar puesto que es una ciencia en la que confluyen múltiples especialidades como la neurología, biología, neurofisiología o farmacología.

En relación al campo de las drogodependencias, la propia definición diagnóstica de los TCS (APA, 2000, 2013) reconoce a relevancia de los aspectos neuropsicológicos implicados. Ello se manifiesta en algunos de sus síntomas, como el consumo continuado de sustancias a pesar de que la persona tiene consciencia de que le acarrea graves problemas y en la presencia de un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo. En términos neuropsicológicos, esto se traduciría en que una parte de las características clínicas de la patología son alteraciones en los mecanismos reguladores de la toma de decisiones y del control inhibitorio. En este sentido, se ha estimado que un 70,9 % de los pacientes que ingresan a tratamiento presentan algún tipo de déficit cognitivo (Rojo-Mota et al., 2013).

La Sociedad Española de Toxicomanías (SET) también reconoce el importante papel de la Neuropsicología en el área de las adicciones. Tal es así, que en 2009 publicó un *“Documento de consenso para el abordaje de las adicciones desde las neurociencias”*. Los principales puntos a destacar que se recogió en el trabajo son:

- Existe suficiente apoyo empírico para considerar la adicción como una alteración del funcionamiento cerebral, entendido éste como una interrelación entre elementos genéticos, bioquímicos, cognitivos, emocionales, comportamentales y relacionales.
- El deterioro cognitivo asociado a la adicción puede ser previo al contacto con las sustancias y actuar como favorecedor del desarrollo de pautas de consumo disfuncionales. Este deterioro puede estar originado por causas genéticas (pobre dotación génica, rasgos temperamentales, funcionamiento endocrino, etc.), ambientales (estrés psicosocial, experiencias traumáticas tempranas, etc.) o por la interacción de ambas.

- El proceso adictivo puede favorecer un funcionamiento neurocomportamental inadecuado, agravando déficits previos o estableciendo un funcionamiento inadecuado sobre una base adaptativa.
- Los déficits cognitivos pueden dificultar que la persona se beneficie de los tratamientos, favoreciendo una adherencia pobre, dificultando tanto la asimilación de contenidos como el ensayo de nuevas conductas en su ambiente real y provocando abandonos tempranos. Ello subraya la importancia de evaluar el rendimiento neurocognitivo y efectuar un diseño estratégico de incorporación individual a las distintas fases de cada programa.

Desde la Neuropsicología contamos con múltiples teorías explicativas del inicio y mantenimiento de las conductas de consumo de sustancias. Todas ellas comparten la idea de que el consumo propicia cambios neuroanatómicos y neuropsicológicos que, a través de mecanismos neuroadaptativos, influyen en el funcionamiento psicosocial diario y la calidad de vida de las personas con TCS. Además, estas modificaciones actuarían como variables dentro de un modelo explicativo biopsicosocial de la adicción (Andó et al., 2015; García et al., 2011; Jordan & Andersen, 2017; Verdejo-García & Tirapu, 2011). Estas teorías son:

- **Modelo de alostasis y estrés** (Koob & Le Moal, 2001; George & Koob, 2017). Considera la adicción como el resultado de un cambio de dirección en la conducta motivada. En una primera instancia, el consumo se realiza para la obtención de la recompensa que produce la droga. Tras el uso continuado, se producen neuroadaptaciones que conducen a fenómenos de tolerancia y abstinencia. En esas circunstancias, la persona continuará consumiendo con el fin de reducir el estrés y las sensaciones negativas que produce el no realizarlo. Por lo tanto, el uso crónico de las drogas busca poder restaurar un estado alostático.
- **Modelo de la transición impulsividad-compulsividad** (Everitt et al., 2001, 2014). Sustenta que los consumos iniciales se realizan para la obtención de los efectos reforzantes de las drogas. Sin embargo, con su uso sostenido las sustancias terminan produciendo alteraciones en los sistemas que regulan el aprendizaje y la memoria, por modificaciones en las estructuras que regulan el condicionamiento clásico y el aprendizaje de hábitos, facilitando que el consumo se desencadene automáticamente a partir de la exposición a señales asociadas a las drogas. Por lo tanto, se convierte en una conducta impulsiva a pesar de sus consecuencias negativas.
- **Modelo de sensibilización al incentivo** (Robinson & Berridge, 2000; Berridge & Robinson, 2016). Considera que la exposición repetida a distintas drogas puede producir alteraciones en los sistemas cerebrales encargados de atribuir relevancia motivacional a los estímulos que encontramos en el entorno. Al sensibilizar el sistema motivacional y de recompensa cerebral, el valor motivacional de la droga se vuelve superior al de cualquier otro reforzador

natural. Ello explica que se siga consumiendo cuando la sustancia ha perdido los efectos placenteros, ya que los efectos motivacionales se disparan ante claves ambientales relacionadas con el hábito.

- **Modelo del daño en la atribución de relevancia y la inhibición de respuesta** (Goldstein & Volkow, 2002, 2011). Postula que dos mecanismos complementarios contribuyen a explicar el inicio del consumo, su mantenimiento, el *craving* y las recaídas. Por un lado, la asignación de un gran valor reforzante a las drogas, por una posible vulnerabilidad genética, en detrimento de la relevancia motivacional de otros reforzadores naturales. Por otra parte, el sistema inhibitorio, asociado al neurodesarrollo y experiencias tempranas y cuyo fin es impedir conductas que son perjudiciales para el organismo, parece estar dañado por lo que le resulta complicado inhibir la conducta adictiva con una elevada relevancia motivacional.
- **Modelo de la disfunción cortical prefrontal** (Bolla et al., 2004). Asocia el consumo de drogas con alteraciones en los sistemas frontocorticales responsables de las funciones ejecutivas, los cuales tienen un importante papel en la toma de decisiones y en el control inhibitorio de la conducta, llevando a alteraciones en el juicio y promoviendo la impulsividad.
- **Modelo del marcador somático** (Verdejo-García & Bechara, 2009a). Considera la adicción como el resultado de una disfunción en los procesos de toma de decisiones. El uso de drogas altera los sistemas motivacionales y emocionales encargados de la generación de marcadores emocionales (cambios vegetativos, musculares, neuroendocrinos o neurofisiológicos) que dirigen la toma de decisiones. De este modo, el sistema acaba priorizando las señales emocionales reforzantes del consumo (reforzamiento inmediato) frente a sus potenciales consecuencias negativas (castigo demorado).

2.3.2. Daño cognitivo asociado al consumo de sustancias

Las sustancias psicoactivas ejercen sus efectos mediante la modificación de sistemas cerebrales implicados en la emoción, la cognición y la conducta. Su acción prolongada en ellos puede generar deterioro neuropsicológico a través de la promoción de cambios neuroplásticos, neuroinflamatorios, neurodegenerativos y neurotróficos que, a su vez, contribuyen a la cronificación de los procesos adictivos (WHO, 2004). Aunque las sustancias psicoactivas tienen en común la posibilidad de producir todos estos efectos, existe una considerable variabilidad según el tipo de drogas en términos de efectos físicos y psicológicos primarios, mecanismos de acción, desarrollo de tolerancia y abstinencia (ver Tabla 4).

Tabla 4. Resumen de las características de las principales drogas de abuso (*American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2004*).

Sustancia	Mecanismo de acción primario	Efectos sobre la conducta	Tolerancia	Abstinencia
Alcohol	Incremento en la actividad de los receptores GABA-A.	Sedación, disminución de la memoria, descoordinación motora y ansiólisis.	Metabólica y conductual.	Ansiedad, agitación, insomnio, temblores, sudoración, debilidad, cefaleas, náuseas, vómitos, convulsiones y <i>delirium tremens</i> .
Cannabis	Agonista funcional del sistema endocannabinoide.	Relajación, mayor consciencia sensorial, disminución de la memoria a corto plazo, descoordinación motriz, analgesia, efectos antieméticos y antiepilépticos, y mayor apetito.	Rápida con casi todos los efectos.	Ansiedad, intranquilidad, irritabilidad, insomnio, depresión, pérdida de apetito, dolor abdominal, temblores, sudoración y cefalea.
Cocaína	Bloqueador del transportador de las monoaminas.	Mayor lucidez, energía, actividad motriz, sensación de energía, euforia, ansiedad, inquietud y paranoia.	Aguda a corto plazo.	Fatiga, retraso psicomotor o agitación, insomnio o hipersomnia, sueños vívidos y desagradables y aumento del apetito.
Heroína y opiáceos	Agonistas de los receptores opioides mu y delta.	Euforia, analgesia, sedación y depresión respiratoria.	Desensibilización a corto y largo plazo en los receptores. Adaptaciones en los mecanismos de señales intracelulares.	Humor disfórico, náuseas, vómitos, diarrea, cólicos, lagrimeo, catarro, bostezos, escalofríos, y dolores musculares.
Éxtasis	Bloquea la reabsorción de la serotonina.	Mayor autoconfianza, empatía, comunicación, euforia e incremento de energía.	Sólo en algunos individuos.	Ansiedad, dificultad para concentrarse, insomnio, depresión, fatiga, pérdida de apetito, náuseas, rigidez muscular, cefalea, visión borrosa y boca reseca.
Alucinógenos	LSD: agonista del autoreceptor de la serotonina; PCP: antagonista del receptor glutamatérgico NMDA; atropínicos: antagonistas del receptor colinérgico muscarínico.	Náuseas, vómitos, descoordinación motora, dilatación de pupilas y alucinaciones. Incremento del ritmo cardíaco, presión sanguínea y temperatura corporal. Menor apetito.	Rápido desarrollo en los efectos físicos y psicológicos.	Sin evidencias.
Hipnótico-sedantes	Agonistas funcionales del GABA.	Sedación, anestesia, descoordinación motora y disminución cognitiva.	Rápido desarrollo con casi todos los efectos (excepto el anticonvulsivo).	Ansiedad, agitación, excitación, inquietud, insomnio, excitabilidad, náuseas, vómitos y convulsiones.

GABA: ácido gamma aminobutírico; CB: cannabinoide; LSD: dietilamida de ácido lisérgico; PCP: fenciclidina; NMDA: N-metil-D-aspartato.

En la Tabla 5 se presentan los efectos neuropsicológicos tras el consumo crónico de drogas que presentan un perfil característico en función del tipo de sustancia (Ambrosio & Fernández, 2011; Cadet & Bisagno, 2015; Llanero-Luque et al., 2014; Verdejo-García & Bechara, 2009b; WHO, 2004).

Tabla 5. Efectos cognitivos del consumo crónico según el tipo de sustancia.

Sustancia	Funciones cognitivas afectadas
Alcohol	Velocidad de procesamiento de información, habilidades psicomotoras, organización visuo-perceptiva, memoria y control ejecutivo.
Cannabis	Velocidad de procesamiento de la información, procesos atencionales, memoria, control ejecutivo y toma de decisiones.
Cocaína	Procesos atencionales, habilidades psicomotoras, memoria y funciones ejecutivas (inhibición de respuesta, flexibilidad y toma de decisiones).
Heroína y opiáceos	Funciones ejecutivas (flexibilidad, planificación e inhibición, impulsividad y toma de decisiones). Además, se observa con frecuencia alteraciones en velocidad de procesamiento, atención, procesos visuo-espaciales y memoria operativa.
Éxtasis	Memoria, toma de decisiones y autocontrol.
Alucinógenos	Existen pocos datos dado que su consumo suele acompañarse del uso de otras sustancias, lo que hace difícil deslindar sus consecuencias en particular. Algunos estudios sugieren dificultades en la atención, memoria y planificación.

En general, el uso de drogas se vincula a alteraciones de memoria, procesamiento emocional, componentes del funcionamiento ejecutivo y toma de decisiones. El consumo de alcohol y psicoestimulantes está fuertemente relacionado con la conducta impulsiva y la flexibilidad cognitiva; el uso de alcohol y éxtasis con la atención selectiva, velocidad perceptiva y el procesamiento espacial; el éxtasis y el cannabis con la planificación; el cannabis y las anfetaminas con la memoria y los opioides con la toma de decisiones (Fernández-Serrano et al., 2010; Schweinsburg et al., 2011).

Sin embargo, la mayoría de consumidores realiza un patrón de policonsumo incluso cuando hay una clara droga de elección (OEDA & DGPNSD, 2017). Este patrón dificulta enormemente el poder relacionar la afectación neurocognitiva con una droga específica, encontrándose que las asociaciones tienen una fiabilidad variable en función del tipo de sustancia estudiada (Ambrosio & Fernández, 2011; Cadet & Bisagno, 2015). Además, a esta problemática se le añade la influencia en el rendimiento cognitivo de posibles comorbilidades psiquiátricas (Benaiges et al., 2013a,b).

2.3.3. Variables moduladoras del rendimiento cognitivo en las adicciones

Junto al tipo de sustancia consumida y el dominio cognitivo evaluado, existen otras variables que influyen en el rendimiento neuropsicológico y que han de tomarse en consideración (ver Figura 6).

Figura 6. Factores moduladores del rendimiento cognitivo en los Trastornos por Consumo de Sustancias.



^aTipo de sustancia, intensidad, frecuencia y duración del consumo.

Los factores que se conoce influyen en el rendimiento cognitivo son:

- **Sexo.** Se observan diferencias entre sexos de modo sistemático en función de las tareas cognitivas consideradas, aunque pueden atenuarse según las condiciones de vida y educacionales (Weber et al., 2014). Las principales distinciones se observan a nivel del lenguaje, un tipo de pruebas en las que suelen rendir mejor las mujeres, y en las caso de aquellas que implican habilidades visuo-espaciales los hombres (Ardila et al., 2011; Zaidi, 2010). Estas variaciones se fundamentan en diferencias cerebrales, las cuales a su vez influyen las respuestas ante la exposición a sustancias (Becker et al., 2017; Hammond et al., 2015).
- **Edad.** Las evidencias que sustentan la existencia de cambios cognitivos edad-dependientes son numerosas, principalmente relacionadas con cambios neuroevolutivos (Murman, 2015; Voineskos et al., 2012). El incremento de la

edad se ha asociado con niveles más bajos en el factor cognitivo general (Salthouse, 2016). En relación a dominios cognitivos concretos, en algunos se preserva la función mientras que en otros no. Con la edad, disminuye el rendimiento en la velocidad de procesamiento de la información, atención selectiva y dividida, memoria operativa, aprendizaje de nueva información, funciones ejecutivas y visuo-perceptivas. En cambio, el rendimiento en la memoria sensorial, episódica y procedimental permanecen relativamente estables, así como la amplitud atencional y las funciones lingüísticas (Murman, 2015). Por otro lado, la edad avanzada incrementa la vulnerabilidad a los efectos cognitivos relacionados con el uso de sustancias (Kalapatapu et al., 2011).

- **Años de educación.** En estudios longitudinales, un bajo nivel de escolarización se ha vinculado con un rendimiento más pobre en la atención sostenida, velocidad de procesamiento de la información, en la adquisición de nueva información, en memoria espacial, memoria episódica y aprendizaje (Bento-Torres et al., 2017; Heyman et al., 2014).
- **Inteligencia premórbida.** Estimar el nivel intelectual previo a la instauración de la patología es un componente crítico a considerar para prevenir errores como la infra o sobrestimación del declive cognitivo asociado al trastorno o al efecto de otras variables de interés (Lezak, 2012). Además, una elevada habilidad cognitiva durante la infancia se relaciona con una menor prevalencia de TCS en la adultez (Aggio et al., 2018; Kendler et al., 2017), tanto en su componente verbal (Luczak et al., 2015) como en el manipulativo (Pechtel et al., 2012).
- **Gravedad de la adicción.** Existe un gran número de evidencias que indican que los déficits cognitivos son más pronunciados y estables a mayor gravedad del consumo (Cadet & Bisagno, 2015; García et al., 2011). Como ejemplo, Verdejo-García et al. (2006) observaron que la severidad del consumo de cannabis predecía mayor apatía y disfunción ejecutiva, mientras que la severidad de la adicción a la cocaína se asociaba a la conducta desinhibida.
- **Duración del consumo.** El daño cognitivo asociado al consumo tiene un efecto acumulativo (Hammond et al., 2015; Madoz-Gúrpide et al., 2011). Por ejemplo, en los consumidores crónicos de cannabis se observan mayores alteraciones atencionales y mnésicas en comparación con los que llevan menor tiempo de uso (Fals-Stewart & Bates, 2003; Solowij et al., 2002, 2008).
- **Intensidad del consumo.** En los últimos años ha crecido el interés por el estudio de patrones de consumo como el *binge drinking* (consumo intensivo de alcohol), demostrándose un impacto negativo en los procesos cognitivos observado ya en jóvenes (Lannoy et al., 2017) que son la población con mayor prevalencia de este consumo. Los efectos perjudiciales de consumir una gran cantidad de droga en un breve período de tiempo también se han evidenciado con otras sustancias, como la cocaína (Madoz-Gúrpide et al., 2011) o el cannabis (Gruber et al., 2012; Sagar et al., 2015).

- **Frecuencia del consumo.** Se ha demostrado con múltiples sustancias (Gruber et al., 2012; Heyman et al., 2014; Sagar et al., 2015; Topiwala et al., 2017) que a mayor asiduidad del consumo el impacto neurocognitivo suele ser mayor. Por ejemplo, las personas que beben más de cuatro veces por semana presentan menor rendimiento en la fluencia verbal en comparación con aquellas que beben con menor frecuencia (Gross et al., 2011). De igual modo, la elevada frecuencia de consumo de cocaína se relaciona con una mayor afectación de la memoria operativa (Madoz-Gúrpide et al., 2011).
- **Duración de la abstinencia.** El tiempo que una persona lleva sin consumir es una variable clave en el estudio neuropsicológico en drogodependientes. En primer lugar, porque hay alteraciones cognitivas propias del síndrome de abstinencia que suelen ser temporales (Potvin et al., 2014). En segundo lugar, porque algunos de los déficits cognitivos residuales relacionados con el consumo se atenúan a medida que aumenta el tiempo de abstinencia (Cadet & Bisagno, 2015; Volkow et al., 2001; Vonmoos et al., 2014). Por ejemplo, tras un periodo prolongado de abstinencia algunos pacientes con dependencia a opiáceos rinden de un modo similar a los controles sanos en tareas de toma de decisiones, aunque activando más circuitos (Llanero et al., 2014).
- **Edad de inicio del consumo.** Dado el interés clínico que suscita la relación entre la EIC y el rendimiento cognitivo, se ha reservado la siguiente sección para desarrollar con profundidad este factor.

2.4. Rendimiento cognitivo y edad de inicio del consumo

Existe una gran cantidad de estudios que han observado una correlación negativa entre la EIC de sustancias y el deterioro cognitivo (Levar et al., 2018; Muñoz & Graña, 2011; Nguyen-Louie et al., 2017; Vonmoos et al., 2014). Esto es, a más temprana EIC mayor deterioro cognitivo. Además, una EIC temprana suele asociarse con la presencia de anormalidades cerebrales, tanto a nivel estructural como funcional (Elofson et al., 2013; Lopez-Larson et al., 2011; Nguyen-Louie et al., 2017), y de características clínicas más severas (Lopes et al., 2017; Muñoz & Graña, 2011).

Sin embargo, la naturaleza de estas relaciones todavía resulta incierta. Aunque algunos datos apuntan a que existen unas características neurobiológicas premórbidas que aumentan la vulnerabilidad para desarrollar un TCS, otros indican que el bajo rendimiento cognitivo podría ser el resultado de un mayor efecto neurotóxico del consumo debido a las características propias de la etapa del neurodesarrollo en el que se produce.

2.4.1. Neurodesarrollo, adolescencia y vulnerabilidad a la adicción

Los modelos neuroevolucionistas intentan explicar por qué la adolescencia es una etapa de elevado riesgo para el inicio de diversas conductas, como la experimentación con drogas (Hammond et al., 2015). Para ello, se basan en los conocimientos aportados por estudios longitudinales que permiten disponer de información de las características del cerebro en las distintas etapas de su desarrollo desde una perspectiva ontogénica (Verdejo-García & Tirapu, 2011).

La adolescencia se ha definido como la etapa vital comprendida entre aproximadamente los 10 y los 24 años de edad, marcado su inicio por la pubertad. Durante este periodo se producen importantes cambios cerebrales a nivel morfológico y funcional, que en su mayor parte están regulados transcripcionalmente por las hormonas sexuales (Arain et al., 2013; Li & Xu, 2008). Los cambios volumétricos a nivel de sustancia gris cortical siguen una curva parabólica invertida, con un pico en la adolescencia temprana (12-14 años) seguido de un decremento (Shaw et al., 2006). Las primeras áreas que maduran son las áreas corticales occipitales y sensomotrices así como el cuerpo estriado, y posteriormente las áreas asociativas de la CPF (Hammond et al., 2015). Por lo tanto, el desarrollo cortical durante la adolescencia sigue un patrón posterior-anterior.

Los cambios más relevantes se dan nivel de la CPF, aconteciendo hasta la adolescencia media una disminución gradual de las sinapsis no utilizadas que garantizará la especialización cerebral; y hasta la edad adulta, un aumento de las arborizaciones dendríticas y del proceso de mielinización. Estos cambios comportan mejoras sustanciales en procesos cognitivos como la velocidad de procesamiento de la información, atención, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo. Además, también se producirá una mejora estructural de otras regiones cerebrales y de sus vías de conexión que permitirá un desarrollo exitoso de las funciones cognitivas, motoras y sensoriales; y un aumento del control frontal de las otras áreas (Squeglia et al., 2009; Arain et al., 2013).

De los diversos neurotransmisores del SNC, la dopamina y serotonina desempeñan un papel importante en la maduración del comportamiento adolescente. Hay una disminución a nivel de dopamina, asociada a cambios de humor y dificultades en la regulación de las emociones, que se estabiliza alrededor de los 16 años. En cambio, el sistema serotoninérgico, relacionado con el control de impulsos, termina de madurar a edades más avanzadas (Arain et al., 2013; Hammond et al., 2015; Li & Xu, 2008). Por último, entre los 10 y los 14 años se observa un pico en la producción diaria de la hormona melatonina, que sufre un rápido descenso con la eclosión puberal a partir de la cual pasa a disminuir paulatinamente a lo largo del ciclo vital (Crowley et al., 2012; Reiter & Robinson, 1995; Wurtman, 2000).

Durante la adolescencia terminan de madurar dos importantes sistemas cerebrales implicados en las conductas adictivas: el límbico y el prefrontal. El sistema límbico (compuesto por la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo) participa en el control de funciones relacionadas con la supervivencia, como la expresión de las emociones, motivación, sensación de placer en respuesta a una conducta y también con procesos mnésicos de acontecimientos que provocan una fuerte respuesta emocional (Arain et al., 2013; Squeglia et al., 2009). La CPF está conformada por las siguientes tres áreas que subyacen a distintos aspectos funcionales (Fuster, 2008):

- a) **Dorsolateral.** Relevante para la organización temporal de la acción dirigida a metas que requiere integrar estímulos, acciones y planes de acción. Se relaciona con funciones como la memoria operativa, la planificación, la categorización y con la regulación de la acción en función de señales externas;
- b) **Orbitofrontal.** Responsable de la supresión de inputs internos o externos que pueden interferir en la conducta o cognición, es decir de estímulos irrelevantes tales como las conductas instintivas o estímulos sensoriales, para lograr que la atención sea dirigida a la acción.
- c) **Paralímbico.** Integra informaciones generadas en el sistema límbico y se relaciona con la adecuada canalización de la emoción y motivación en función de señales contextuales.

Por lo tanto, los modelos neuroevolutivos justifican que los adolescentes sean especialmente propicios a las conductas de riesgo, como el consumo de sustancias, debido a que se encuentran en un período del desarrollo cerebral en el que se produce un desequilibrio entre el nivel de maduración de las estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento de la recompensa (núcleo estriado y sus proyecciones dopaminérgicas) y el de las estructuras cerebrales implicadas en la regulación de la motivación y la conducta (CPF). La temprana maduración del núcleo estriado (y sus proyecciones excitatorias) y la tardía de la CPF (y sus proyecciones inhibitorias) implican grandes dificultades para controlar las conductas motivadas por recompensas inmediatas. Por ello, la adolescencia se convierte en un periodo crítico de vulnerabilidad a los efectos reforzantes de las drogas.

Se ha hallado que una función inhibitoria orbitofrontal reducida está relacionada con la EIC de sustancias temprana, así como con mayor impulsividad, búsqueda de sensaciones y conducta antisocial (Hägele et al., 2017). A esto debe añadirse la inmadurez de las conexiones entre la CPF y la amígdala, implicando bajas capacidades para la anticipación de las consecuencias negativas de las conductas y en la regulación del afecto negativo (Logan et al. 2017; Squeglia et al., 2009; Verdejo-García & Tirapu, 2011). En conjunto, todo ello hace que los adolescentes sean más sensibles a los efectos reforzadores de las drogas y menos sensibles a los efectos negativos en comparación con los adultos, lo que llevaría a una tendencia de la repetición del consumo debido a su única cualidad de recompensa (Logan et al. 2017).

Además de lograr comprender qué factores biológicos o neuropsicológicos hacen a los adolescentes más proclives al inicio del consumo en comparación con otras etapas vitales, también es importante tener en cuenta las consecuencias concretas que se derivaran del uso de drogas durante este periodo neuroevolutivo (Luciana & Feldstein, 2015). Tal y como señalaron Crews et al. (2007), existen etapas críticas durante el desarrollo cortical (entendidas como de inmadurez cerebral) en que experiencias concretas impulsarán importantes reorganizaciones sinápticas y de aprendizaje que sólo podrán ser producidas en ese período y que además, serán muy difíciles de modificar en el futuro. Aunque hay experiencias que propiciarán reorganizaciones sinápticas funcionales y necesarias para un óptimo desarrollo, otras lo harán de un modo disfuncional, como el consumo de sustancias. Así, el impacto neurotóxico del uso de sustancias es mucho mayor en el cerebro adolescente que en el adulto (Castellanos-Ryan et al., 2013; Jordan & Andersen, 2017) puesto que está en un periodo de extensiva transformación. Ello está modulado, entre otras variables, por la EIC (Hägele et al., 2017; Meyers & Dick, 2013).

2.4.2. Alteraciones cognitivas premórbidas

El consumo de sustancias durante la adolescencia se ha relacionado con un peor funcionamiento neuropsicológico a largo plazo (Jacobus & Tapert, 2013; Levar et al., 2018; Solowij et al., 2008). Aunque es posible que esto sea debido a que el consumo durante esta etapa vital desencadene importantes neuroadaptaciones crónicas, múltiples trabajos sugieren que los déficits cognitivos podrían ser anteriores al inicio de la experimentación con drogas y que, entre otros factores, serían responsables de ello. Así, mostrar una elevada habilidad cognitiva durante la infancia, tanto en el componente verbal (Luczak et al., 2015) como en el manipulativo (Luczak et al., 2015; Pechtel et al., 2012), se relaciona con una menor prevalencia de TCS en la adultez (Aggio et al., 2018; Kendler et al., 2017).

En adolescentes no bebedores, el bajo desempeño en tareas de memoria de trabajo se relaciona con el aumento del consumo de alcohol al cabo de unos años (Khurana et al., 2013; Weiland et al., 2012). También se ha observado que un peor rendimiento en tareas atencionales al inicio de la adolescencia se asocia con mayor frecuencia de uso de sustancias en la década de los 20 años (Tapert et al., 2002). En pacientes con antecedentes familiares de TCS se han hallado déficits visuo-espaciales (Thoma et al., 2011) y un menor coeficiente intelectual (CI) manipulativo premórbido (Pechtel et al., 2012) asociado al desarrollo de una drogodependencia en la adultez.

Estudios longitudinales sugieren que el funcionamiento ejecutivo en adolescentes puede predecir el consumo de drogas a largo plazo (Kim-Spoon et al., 2017). Futuros consumidores muestran deficiencias premórbidas en la inhibición de respuestas (Squeglia et al., 2014) y adolescentes con antecedentes familiares de TCS tienen peor rendimiento en tareas de inhibición junto a un mayor riesgo de consumir regularmente durante la adultez (Nigg et al., 2006). En adultos, la EIC se asocia con comportamientos

desinhibidos y futuro TCS, trastornos de conducta y bajo rendimiento en la escuela. Las personas que beben por primera vez a una edad relativamente temprana manifiestan tasas elevadas de comportamiento desinhibido y suelen presentar psicopatología antes de iniciar el primer contacto con el alcohol. Por tanto, el desarrollo de la capacidad inhibitoria de conductas resulta clave para determinar diferencias individuales en la susceptibilidad al consumo de drogas y la adicción (McGue et al. 2001; Meyers & Dick, 2013; Squeglia et al., 2009; Verdejo-García & Tirapu, 2011).

Se han descrito alteraciones cerebrales estructurales que pueden predisponer al consumo de sustancias, como un tamaño reducido de la CPF y del cíngulo anterior, así como una baja integridad de la sustancia blanca en regiones fronto-límbicas (Hammond et al., 2015). En adolescentes con riesgo de desarrollar TCS se ha detectado una baja activación cerebral durante la ejecución de tareas inhibitorias y de memoria de trabajo, así como una hiperactivación durante tareas de procesamiento de las recompensas (Squeglia & Cservenka, 2017). Ello se expresa conductualmente con una mayor impulsividad, ejecución de conductas de riesgo y consumo de drogas en el futuro.

Aunque los déficits cognitivos observados en estudios de adolescentes con antecedentes familiares de TCS son heterogéneos (Thoma et al., 2011), los resultados generales sustentan la presencia de déficits neurocognitivos antes del inicio del uso de sustancias en aquellos que acabarán siendo consumidores. Así, delimitar y comprender el funcionamiento cognitivo anterior al inicio del uso de sustancias resulta crucial para especificar las consecuencias del uso de sustancias en el desarrollo del SNC, así como para identificar a los jóvenes en riesgo como posibles objetivos de los esfuerzos preventivos (Squeglia et al., 2014).

2.4.3. El estudio de los cortes de edad de inicio del consumo

Si bien la EIC es un área de estudio ampliamente explorada, la mayoría de trabajos la contemplan como una variable continua o comparando los efectos del consumo en la cognición entre jóvenes y adultos. Son muy pocos los trabajos que han abordado la EIC en distintos momentos temporales dentro de la adolescencia, si bien en esta línea existen evidencias en consumidores de cannabis de diferencias neuroestructurales, neurofuncionales y neurocognitivas en función de considerar si el consumo se inicia a los 16 años o antes ($ICS \leq 16$) o a los 17 años o después ($ICS \geq 17$).

El estudio pionero de Ehrenreich et al. (1999) observó en tareas atencionales y de exploración visual que los individuos con $ICS \leq 16$ presentaban mayores tiempos de reacción en comparación con aquellos con un $ICS \geq 17$. El corte de edad empleado se fundamenta en tres características de la ontogenia cerebral:

- 1) Entre los 12 y los 15 años se produce la cumbre del desarrollo de la red implicada en el escaneo visual (Kunert et al., 1996).

- 2) En comparación con el sistema serotoninérgico, los sistemas dopaminérgico y endocannabinoide -claves para el funcionamiento prefrontal- maduran antes (Sundram, 2006) y se hallan casi definidos alrededor de los 16 años (Lambe et al., 2000).
- 3) Hacia los 15 años se produce el último pico en la trayectoria del crecimiento volumétrico cortical (Shaw et al., 2006).

Posteriormente, Pope et al. (2003) hallaron que los consumidores con $ICS \leq 16$ rendían peor en aprendizaje y fluencia verbal, así como en la tarea de estimación del CI verbal. En el trabajo de Jockers-Scherübl et al. (2007) se observó que el grupo con $ICS \leq 16$ presentaba puntuaciones inferiores tanto en velocidad de procesamiento como en flexibilidad cognitiva. También la investigación de Gruber et al. (2012) obtuvo un peor rendimiento en flexibilidad cognitiva en los individuos con $ICS \leq 16$ y, además, en la fluidez verbal. Finalmente, Alameda-Bailén et al. (2018) hallaron que los individuos con $ICS \leq 16$ rendían peor en una tarea de toma de decisiones.

El empleo de técnicas de imagen cerebral ha permitido observar cómo los consumidores con $ICS \leq 16$ presentan menor volumen cerebral y de sustancia gris (Wilson et al., 2000), y menor girificación en regiones frontales y temporales. Además, su peor rendimiento en tareas de inhibición cognitiva se asocia a un patrón de activación neuronal anormal (Sagar et al., 2015) en contraste con los de $ICS \geq 17$. Además, Gruber et al. (2014) observaron que los individuos con $ICS \leq 16$ presentaban menor integridad de las fibras de sustancia blanca en el cuerpo calloso.

Sin embargo, en el único estudio que ha empleado este corte de edad en consumidores de cocaína como sustancia principal de diagnóstico en tratamiento no se han observado diferencias en el funcionamiento ejecutivo entre los pacientes con $ICS \leq 16$ y $ICS \geq 17$ (Benaiges et al., 2013b).

2.5. Evaluación y rehabilitación cognitiva

Como hemos visto, los TCS suelen acompañarse de múltiples déficits cognitivos. En algunos casos éstos pueden ser previos y actuar como factores de vulnerabilidad para el inicio e instauración del trastorno. En otros, el propio consumo de sustancias actúa sobre la estructura y funcionamiento cerebral, desencadenando una serie de cambios que pueden conducir hacia el deterioro cognitivo y contribuir así a la cronificación del consumo. Ante estas circunstancias, se hace patente la necesidad de incorporar exploraciones neuropsicológicas como herramienta clave para el desarrollo de intervenciones eficaces dirigidas a estos trastornos.

Consecuentemente y siguiendo a Tirapu y Ruiz (2011), los principales objetivos de la evaluación neuropsicológica en el campo de las adicciones son:

- 1) Verificación de hipótesis sobre las relaciones entre el cerebro y la conducta, que permitan mejorar nuestra comprensión sobre el modo en que el cerebro procesa la información.
- 2) Describir las consecuencias de la disfunción cerebral en términos de funcionamiento cognitivo.
- 3) Definir los perfiles clínicos que caracterizan a diferentes sustancias o patrones de consumo que cursan con deterioro neuropsicológico.
- 4) Valoración médico-legal del nivel de deterioro cognitivo, que sirva de apoyo a las interpretaciones de testimonios y peritaciones judiciales, y/o de cara al establecimiento de posibles indemnizaciones.
- 5) Establecimiento de un programa de rehabilitación individualizado, que permita optimizar el funcionamiento independiente y la calidad de vida del paciente.
- 6) Determinar de forma objetiva los progresos de cada paciente y valorar la eficacia de los diferentes tratamientos (farmacológicos, cognitivos y conductuales).
- 7) Identificación de los factores de pronóstico tanto de la evolución como del nivel de recuperación que se puede alcanzar a largo plazo.

Conocer el estado cognitivo de los pacientes antes de iniciar el tratamiento puede ayudar a determinar qué tipo de enfoque y plan de tratamiento será más eficaz, así como cuál será el pronóstico (Lal & Singh, 2018). Ello podría explicarse por la presencia de disfunción cognitiva con impacto negativo en la asimilación de contenidos (Cabé et al., 2016) y en los mecanismos de cambio terapéutico, incluidas la motivación para la rehabilitación o la disposición al cambio (Bernardin et al., 2014) y la autoeficacia o la adquisición de habilidades de afrontamiento (Andó et al., 2015; Kiluk et al., 2011).

Se ha evidenciado que la efectividad de la TCC puede verse menoscabada por la disminución de los recursos cognitivos (Copersino et al., 2012). El seguimiento de este enfoque requiere de la integridad de las funciones cognitivas superiores como la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. Por ejemplo, la memoria episódica se ha relacionado con la autoconciencia del comportamiento adictivo y la necesidad de seguimiento. Por otro lado, el funcionamiento ejecutivo permite a los pacientes evaluar sus decisiones para llegar a la etapa de acción, la cual se implementa gracias al correcto funcionamiento de los procesos de toma de decisiones (Bernardin et al., 2014). Todos estos aspectos permiten afirmar que la evaluación cognitiva es de especial importancia dado que puede contribuir a detectar aquellos pacientes que no se beneficiarían de esta terapia o que para ello requerirían de una rehabilitación cognitiva complementaria.

En cuanto al campo de la prevención temprana, se ha propuesto la evaluación neuropsicológica como una estrategia que permitiría identificar adolescentes pertenecientes a grupos de riesgo para el desarrollo de TCS debido a la presencia de déficits cognitivos. Su detección marcaría líneas específicas del trabajo preventivo, con

el objetivo de evitar el consumo o por lo menos retrasar lo máximo posible la edad de su inicio y la interferencia en el neurodesarrollo (García et al. 2011; Fishbein et al., 2006; Squeglia et al., 2014).

Actualmente contamos con distintos instrumentos para realizar exploraciones neurocognitivas, como los de cribado breve o los específicos de ciertos dominios cognitivos:

- **Pruebas de cribado cognitivo.** Pueden administrarse por personal no especializado y en un corto período de tiempo. Un ejemplo sería la *Montreal Cognitive Assessment* (Nasreddine et al., 2005), ampliamente validada en el ámbito de las drogodependencias (Rojo-Mota et al., 2013). Se recomienda el empleo de este tipo de instrumentos para la detección de sujetos que no alcanzan unos niveles mínimos de rendimiento cognitivo y que requerirán de una exploración posterior más completa para formular diagnósticos útiles en la clínica de las adicciones (Bernardin et al., 2014; Cabé et al., 2016; Copersino et al., 2012; Rojo-Mota et al., 2013).
- **Test específicos de funciones cognitivas.** Suelen formar parte de amplios protocolos de evaluación neuropsicológica que suelen requerir de varias horas de administración y corrección y deben ser realizados por un neuropsicólogo clínico. Estas exploraciones estudian los déficits cognitivos comúnmente manifestados en los trastornos adictivos, incluyendo tareas específicas de atención, velocidad mental, funciones ejecutivas, lenguaje, aprendizaje y memoria, así como de habilidad visuo-espacial (Bernardin et al., 2014; Rajeswaran & Bennett, 2018).

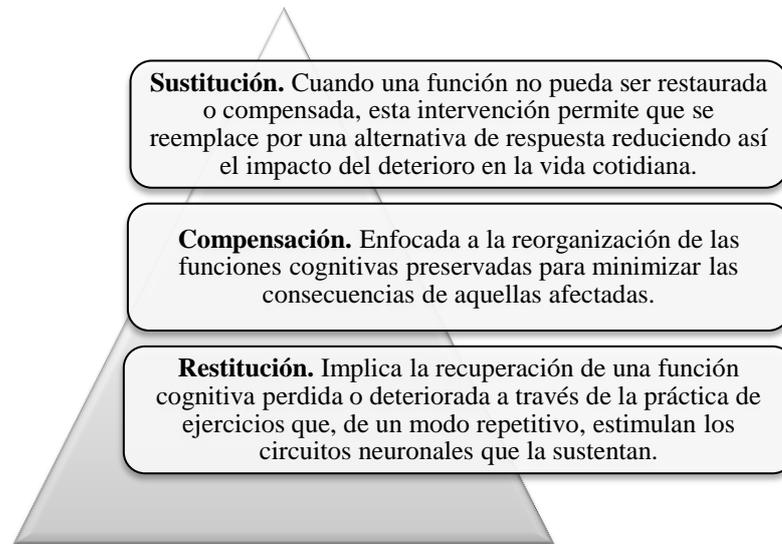
Disponemos de pocos trabajos que hayan investigado el efecto de incorporar estrategias neuropsicológicas en los tratamientos para TCS en relación al curso clínico de los pacientes. No obstante, los resultados sugieren múltiples beneficios, tanto a nivel cognitivo como emocional y clínico (Brooks et al., 2017; Fals-Stewart & Lam, 2010; Rupp et al., 2012).

La rehabilitación neuropsicológica hace referencia a un conjunto de procedimientos destinados a mejorar o compensar los déficits cognitivos producidos por procesos que afectan el normal funcionamiento cerebral (Nieto & Barroso, 2009; Rezapour et al., 2015). Es un proceso continuo e intensivo que debe diseñarse para cada caso en particular según sus características clínicas, cognitivas y psicosociales, dotando al individuo de habilidades que quizás no disponía antes de iniciar el consumo o que, si contaba con ellas, han sido dañadas como consecuencia del TCS (Tirapu & Ruiz, 2011; Rajeswaran & Bennett, 2018).

La recuperación funcional de la cognición opera bajo el principio de que los déficits pueden restaurarse, por lo menos en parte, gracias a la capacidad del cerebro para transformar, sanar, aprender y adaptarse (Rajeswaran & Bennett, 2018). Ello es

posible gracias a la inherente capacidad neuroplástica de los circuitos neuronales que permite modificar estructura, función y conectividad en respuesta a estímulos intrínsecos o extrínsecos, tanto en relación a una enfermedad como con la terapia (Rezapour et al., 2015). Aunque existen distintas clasificaciones de los procesos que contribuyen a la recuperación neurocognitiva (Nieto & Barroso, 2009), una de las aproximaciones más extendidas es la propuesta por Zangwill ya en 1947 (Figura 7).

Figura 7. Estrategias para la rehabilitación cognitiva (adaptado de Zagwill, 1947).



En conclusión, la neuropsicología deriva en múltiples aplicaciones para la prevención y rehabilitación de personas con algún tipo de TCS. Sin embargo, a pesar de que los déficits cognitivos podrían limitar el beneficio del tratamiento y obstaculizar la capacidad del paciente para permanecer abstemio, en la práctica clínica todavía suelen subestimarse (Cabé et al., 2016).

Capítulo 3

CRONOBIOLOGÍA Y TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

3.1. Ritmos biológicos

A lo largo de la historia evolutiva, los seres vivos han adquirido la propiedad intrínseca de manifestar cambios rítmicos a nivel bioquímico, fisiológico y conductual. En algunos casos, la expresión rítmica y la organización temporal de estas variables es en parte la manifestación de un mecanismo adaptativo a la ritmicidad de fenómenos ambientales producidos por factores geofísicos (Reinberg & Ashkenazi, 2003). Por ejemplo, la rotación de la tierra sobre su propio eje genera el día y la noche en un ciclo de 24 horas, mientras que la traslación alrededor del sol produce el ciclo estacional anual. Además, también existen otros ciclos ambientales relacionados con la luna, como la oscilación cada 28 días del ciclo lunar y cada 12 horas en el caso de las mareas. Por lo tanto, los ritmos biológicos son un mecanismo de supervivencia que capacita a los organismos para estimar el paso del tiempo y anticipar su conducta a las demandas surgidas por fenómenos naturales (Salgado et al., 2009).

La cronobiología puede definirse como la rama de la ciencia que estudia la organización temporal de los ritmos biológicos, los mecanismos que la originan y las consecuencias producidas por su alteración. Aunque el primer experimento de cronobiología se realizó en 1729 por el astrónomo francés Jacques d'Ortous de Mairan (de Mairan, 1729), su nacimiento oficial como ciencia no tuvo lugar hasta el primer simposio sobre ritmos biológicos, celebrado en 1960 en *Cold Spring Harbor* (EE.UU.), liderado por Colin Pittendrigh, Jürgen Aschoff y Erwin Bünning, conocidos como “los padres de la cronobiología” (Valentinuzzi & Akemi-Oda, 2017).

Como veremos más adelante, los ritmos biológicos son esenciales para la supervivencia y su alteración se ha asociado a un amplio rango de problemas de salud, como los TCS.

3.1.1. Características

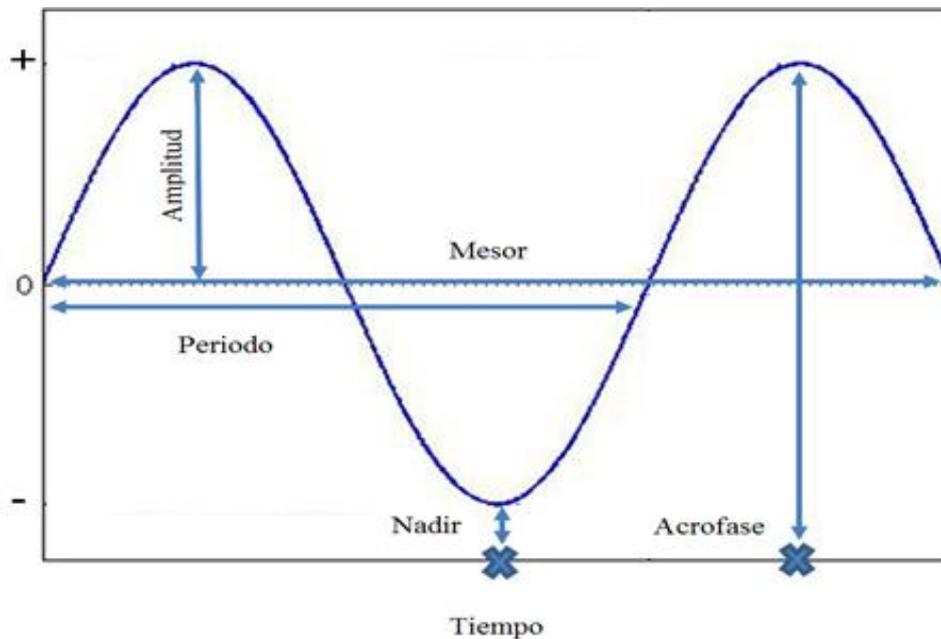
Se considera que un ritmo biológico es la variación regular de una función biológica en el curso del tiempo y que consta de las siguientes características (Cardinali, 2005; Pittendrigh, 1954):

- Se repite periódicamente.
- Está determinado en parte genéticamente.
- Se calibra mediante señales ambientales periódicas denominadas sincronizadores externos o *zeitgebers* (en alemán “dador de tiempo”), mostrando un período similar.
- Se origina endógenamente y puede persistir sin señales externas. En ausencia de patrones ambientales definidos se dice que el organismo está en curso libre.
- Se halla presente en múltiples organismos, desde los unicelulares eucariotas hasta los humanos, aunque existe cierta variabilidad entre ellos.

Los ritmos que pueden ajustarse a una curva de coseno se describen con los siguientes parámetros (Reinberg & Ashkenazi, 2003; Tamosiunas & Toledo, 2010), ilustrados en la Figura 8:

- **Periodo** (τ , tau). Intervalo de tiempo entre dos acontecimientos idénticos, es decir, la duración de un ciclo completo.
- **Mesor** (M). Valor medio de la variable estudiada, calculado a lo largo de un período completo.
- **Amplitud** (A). Diferencia entre el valor máximo (o mínimo) y el valor medio de una oscilación.
- **Acrofase** (Φ , phi). Hora del día en que la variable estudiada alcanza su valor máximo a lo largo del ciclo. Una fase es el valor de una variable en un momento dado.
- **Nadir** (N). Hora del día en que la variable de estudio presenta su valor mínimo a lo largo de un período.

Figura 8. Gráfico de una función coseno con sus principales parámetros (elaboración propia).



3.1.2. Clasificación

Existen distintas clasificaciones de los ritmos biológicos (Scheving et al., 1994). Sin embargo, una de las más extendidas es la basada en la duración de su periodo que los clasifica en tres categorías (Halberg, 1965; Tamosiunas & Toledo, 2010):

- **Ritmos infradianos.** El período es superior a 28 horas. Entre ellos se encuentran los ritmos circaseptanos (alrededor de 7 días) como la rutina laboral, los ritmos circamensuales (de alrededor 30 días) como la menstruación y los ritmos circanuales o estacionales.
- **Ritmos circadianos.** El periodo endógeno oscila entre las 20 y 28 horas. La mayor parte de los procesos fisiológicos se encuentran en este grupo. Son ejemplos de ellos el nivel de catecolaminas en sangre, la temperatura corporal central y la presión arterial.
- **Ritmos ultradianos.** Tienen un período de ritmo inferior a 20 horas. Son ejemplos la actividad cardíaca y respiratoria que duran segundos o minutos, la secreción fásica de neurotransmisores y la secreción pulsátil de hormonas.

Sin embargo, la mayoría de variables muestran una ritmicidad compleja con la coexistencia de expresión de ritmos de distinta peridiocidad. Como ejemplos, la temperatura corporal central y la secreción de melatonina que muestran tanto oscilaciones circadianas como circanuales (Maierova et al., 2016; Zawilska et al., 2009).

Entre los vertebrados, la forma más estudiada de ritmo biológico es el ritmo circadiano. Éste presenta una oscilación endógena de ritmo que se restablece aproximadamente cada 24 horas y puede sincronizar las funciones del cuerpo con las condiciones ambientales externas fóticas (el ritmo luz-oscuridad) y no fóticas (por ejemplo, temperatura ambiental o episodios de comida) (Sarabia et al., 2008; Rosenwasser, 2009). En los humanos tienen una elevada relevancia tanto a nivel socio-laboral como en la clínica y la mayoría de funciones fisiológicas (temperatura corporal, secreción hormonal, ciclo sueño-vigilia, etc.) y psicológicas (estado de ánimo, rendimiento cognitivo, etc.) muestran ritmicidad circadiana (Adan, 1993; Çalıyurt, 2017; Chellappa et al., 2018; Maierova et al., 2016; Mohawk et al., 2012).

3.2. Ritmos circadianos

3.2.1. Bases neuronales

Los humanos, así como el resto de mamíferos, cuentan con unos mecanismos de control endógenos que originan y regulan la organización temporal de diversos parámetros biológicos. Ello permite que los ritmos circadianos sigan manifestándose incluso en ausencia de señales rítmicas ambientales, otorgando a los organismos la capacidad de anticipar sus respuestas en relación a fenómenos exógenos. El sistema circadiano está compuesto por un conjunto de estructuras internas que se organiza jerárquicamente: a) núcleo central o reloj biológico, b) vías de conexión (aférentes y eferentes) y c) osciladores periféricos (Tamosiunas & Toledo, 2010).

a) Núcleo central o reloj biológico

Numerosos estudios indican que el principal reloj biológico en mamíferos se localiza en el hipotálamo anterior, concretamente en el denominado núcleo supraquiasmático (NSQ) (Welsh et al., 2010). La función de este marcapasos central es regular la expresión rítmica del sistema circadiano, produciendo su lesión una pérdida del patrón rítmico de múltiples funciones fisiológicas y comportamientos (Moore & Eichler, 1972; Moore & Leak, 2001). Presenta un ciclo con una longitud cercana a las 24 horas determinado genéticamente, siendo algunos de los principales genes identificados los *Period (Per)*, *Cryptochrome (Cry)* y los *Circadian Locomotor Cycle Kaput (Clock)* (Kim et al., 2018; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). El NSQ procesa la información y envía las señales al resto del cerebro y del organismo, generando así ritmos circadianos a nivel fisiológico, metabólico y conductual.

b) Vías de conexión

El sistema circadiano cuenta con unas vías de entrada de información (aférentes), encargadas de transmitir la información desde el exterior y unas vías de salida (eferentes), que difunden la señal temporal hacia el resto del organismo.

En relación a las vías de conexión aférentes, se distinguen dos tipos: las fóticas y las no fóticas (Tamosiunas & Toledo, 2010). Las principales aferencias al NSQ son las fóticas o retinianas, existiendo la vía directa retinohipotalámica y la indirecta genículohipotalámica. Estas vías conducen la información lumínica y sincronizan la actividad con el ciclo ambiental de luz-oscuridad, el principal *zeitgeber* del sistema circadiano humano (Rosenwasser, 2009). Además, el NSQ recibe información de vías no fóticas, como son las aferencias desde la corteza cerebral, telencéfalo basal, tálamo, hipotálamo, órganos circunventriculares y el tronco cerebral (Moore & Leak, 2001). Su función es transmitir información no-lumínica, principalmente relacionada con el estado en el que se encuentra el organismo. Ejemplos de ello son la temperatura corporal (Refinetti, 2010), el ejercicio físico y el patrón de sueño-vigilia (Atkinson et al., 2007) o los horarios de alimentación (Acosta-Galvan et al., 2011).

Tras el procesamiento de la información del conjunto de sincronizadores en el NSQ, éste genera los ritmos biológicos. Ello se logra mediante las vías eferentes, dirigidas principalmente hacia otros núcleos del hipotálamo y al rafe, así como al tálamo y al área preóptica (Tamosiunas & Toledo, 2010). Las vías de salida son dos tipos, las nerviosas y las hormonales entre las que destaca la glándula pineal como principal responsable de la secreción de la hormona melatonina (Zawilska et al., 2009).

c) Osciladores periféricos

Además del NSQ existen otros relojes u osciladores periféricos situados en casi todos los tejidos del organismo, con células que tienen propiedades genético-moleculares similares pero subordinadas a las señales del reloj biológico central, ya sea

por vía autonómica o neuroendocrina (Scheving et al., 1994; Tamosiunas & Toledo, 2010).

3.2.2. Estudio biológico

3.2.2.1. Medidas biológicas

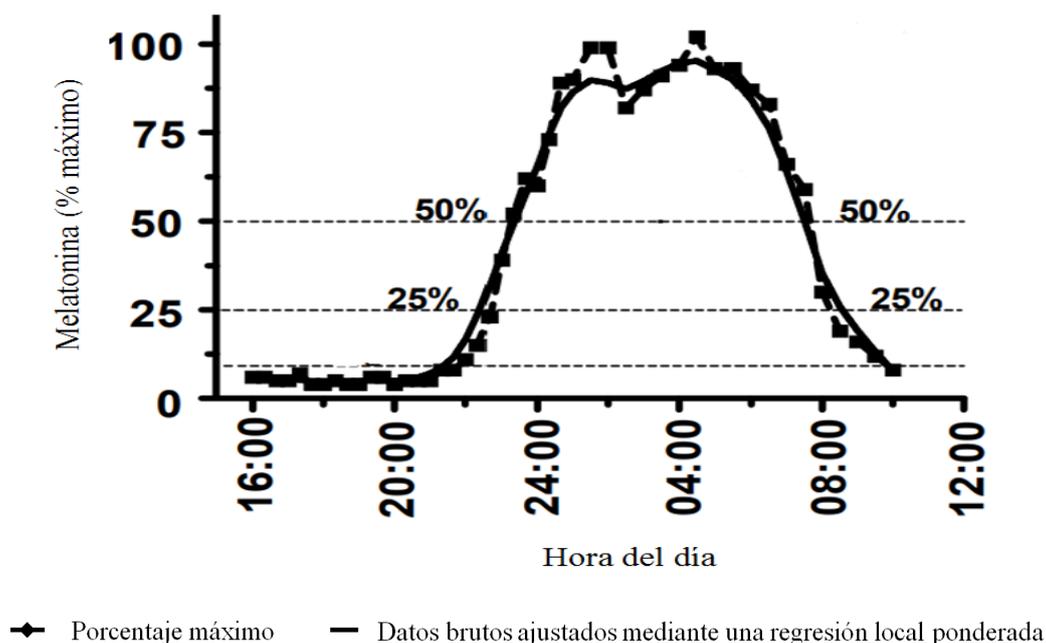
Dado que el reloj circadiano se encuentra ubicado en el interior de nuestro organismo, no es posible estudiar sus características de una forma directa. Sin embargo, contamos con una serie de ritmos manifiestos fiables y fáciles de medir que al depender directamente del reloj principal nos permiten inferir su funcionamiento interno. Estas medidas indirectas que nos informan del funcionamiento del reloj biológico se denominan “**ritmos marcadores circadianos**” (Martínez-Nicolas & Blázquez, 2015).

Para que un ritmo biológico pueda ser considerado un marcador tiene que cumplir ciertas características, como presentar periodicidad y una elevada amplitud, reflejar el orden temporal interno y ser fácil de medir, a ser posible mediante métodos no invasivos (Sarabia et al., 2008). De la amplia gama de ritmos circadianos, sólo unos pocos logran las características requeridas. Algunas medidas que informan sobre el funcionamiento del reloj biológico son el ritmo del cortisol, el de sueño-vigilia, el de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (Martínez-Nicolás & Blázquez, 2015). A continuación se describirán las particularidades de dos de los marcadores circadianos más comúnmente utilizados (Klerman et al., 2002; Martínez-Nicolas & Blázquez, 2015), el patrón de secreción de melatonina y la temperatura corporal.

a) Melatonina

En los vertebrados, la melatonina se produce predominantemente por la glándula pineal, que está directamente regulada por el NSQ (Benloucif et al., 2005). La luz es el principal factor ambiental que controla su biosíntesis, observándose variaciones circadianas y cambios estacionales relevantes en relación a la duración del fotoperiodo. En humanos, el inicio de la secreción de melatonina suele darse entre las 21:00 y 22:00 h, con el pico de máxima concentración en plasma entre las 02:00 y las 04:00 h y valores mínimos que se registran entre las 07:00 y las 09:00 h (Figura 9). En verano, con la menor presencia diaria de horas de oscuridad se observa una reducción en la duración de su secreción y en invierno se extiende su secreción en consonancia con la mayor presencia de oscuridad diaria. La melatonina se denomina la “*hormona de la oscuridad*”, ya que actúa como una señal fisiológica que indica al organismo la hora del día y la época del año en la que se encuentra. Ello permite organizar temporalmente conductas esenciales para la supervivencia como el ciclo sueño-vigilia, temperatura corporal, alimentación, reproducción y las funciones cardiovascular e inmunológica (Zawilska et al., 2009).

Figura 9. Perfil nocturno de concentración plasmática de melatonina (adaptado de Benloucif et al., 2008).



Aunque la luz es el mayor sincronizador exógeno de la melatonina, aún en condiciones de oscuridad continuada su producción sigue un patrón circadiano. Ello hace que, junto a la mayor estabilidad de las estimaciones de fase en comparación con otros ritmos, hasta el momento sea el marcador circadiano más utilizado en humanos por su robustez (Benloucif et al., 2005; Klerman et al., 2002).

Disponemos de distintos métodos para medir la producción de melatonina, siendo los más utilizados el estudio de su concentración en saliva, plasma u orina (Benloucif et al., 2008). Debido a las variaciones individuales en la amplitud del perfil de melatonina, el indicador de fase más fiable es el *dim-light melatonin onset* (DLMO). Éste es una aproximación al inicio de síntesis en condiciones de luz tenue, produciéndose en individuos sanos aproximadamente 2 o 3 h antes de su sueño habitual (Benloucif et al., 2008; Lewy et al., 1999).

b) Temperatura corporal

La *core body temperature* (CBT) o temperatura corporal central es homeostática, su valor medio se sitúa alrededor de los 37 °C y su control está mediado por un conjunto de mecanismos neuronales jerárquicamente organizado, siendo el NSQ el principal regulador. El ritmo circadiano de la CBT está determinado por el balance en la producción y pérdida de calor, de modo que cuando la pérdida de calor aumenta la CBT disminuye. El sistema nervioso autónomo, a través de la vasoconstricción y vasodilatación de vasos sanguíneos periféricos, tiene un importante papel en su regulación. Cuando la temperatura ambiental es baja, la circulación cutánea disminuye para evitar una pérdida excesiva de calor y lo contrario ocurre cuando la temperatura ambiental es elevada (Kräuchi, 2002, 2007; Van Someren, 2003).

La melatonina también interviene en la regulación de la CBT, estando su producción relacionada con la vasodilatación arterial y un aumento en el flujo sanguíneo en las partes distales de las regiones de la piel. Así, el valor mínimo de CBT coincide con el pico máximo de melatonina (Benloucif et al., 2005; Zawilska et al., 2009). La CBT está estrechamente relacionada con el ciclo de sueño-vigilia. Los valores mínimos se producen entre las 04:00 y las 06:00h, coincidiendo con el momento de máximo sueño, iniciándose el sueño alrededor de 5-6 h antes de que se alcance este valor y despertándonos entre 1 y 3 h después de que se produzca (Lack & Lushington, 1996; Lack et al., 2008).

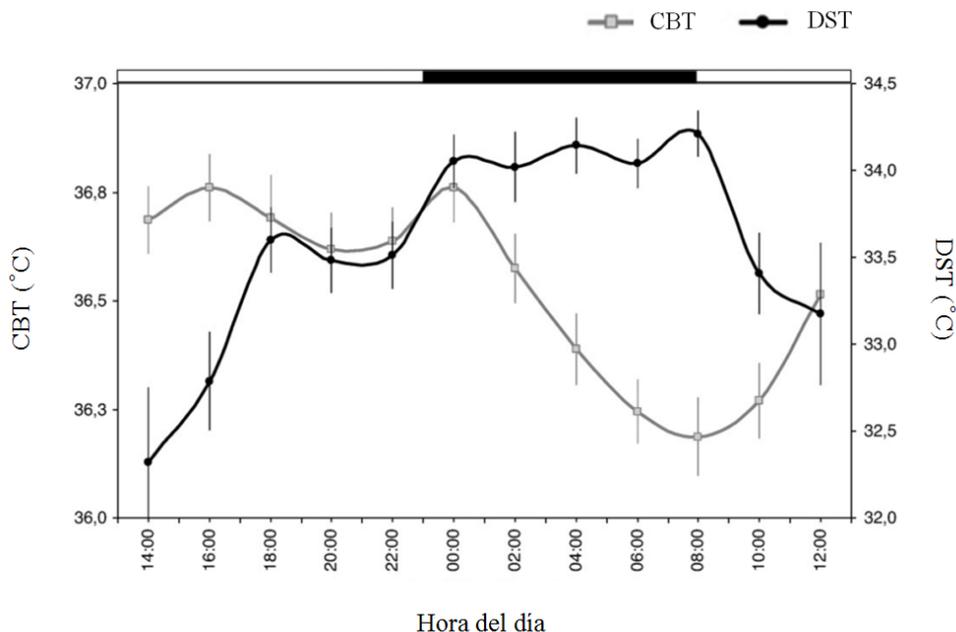
Aunque el ritmo de CBT es uno de los marcadores circadianos más estudiado y utilizado, su registro debe realizarse en localizaciones que pueden resultar incómodas como son la cavidad rectal o bucal (Benloucif et al., 2005; Waterhouse et al., 2005) y con métodos que requieren que los sujetos estén despiertos (Sarabia et al., 2008).

En cambio, la *distal skin temperature* (DST) o temperatura periférica de la piel se mide en las regiones más distales respecto al eje corporal central, como por ejemplo en las manos y los pies. En esas zonas se encuentran los principales vasos sanguíneos que regulan la CBT. Cuando éstos se dilatan disminuye la DST y aumenta la CBT, mientras que cuando se contraen sucede lo contrario (Kräuchi, 2002, 2007). En la Figura 10 puede observarse como la DST correlaciona inversamente respecto a la CBT (Sarabia et al., 2008), presentando un avance de fase que sugiere que la pérdida de calor de las extremidades precede a los cambios del ritmo circadiano de la CBT (Van Someren, 2003). Además, la ritmicidad de la DST también depende directamente del NSQ (Buijs & Kalsbeek, 2001; Lack et al., 2008).

El patrón circadiano de la DST presenta una elevada amplitud (Van Someren, 2003; Sarabia et al., 2008) y se relaciona con otras medidas circadianas (Van Marken et al., 2006) como el ciclo sueño-vigilia, la CBT y la melatonina. Durante el sueño la DST presenta valores elevados que van disminuyendo hasta el despertar. Durante la vigilia se mantienen temperaturas bajas, a excepción de una pequeña elevación alrededor de las 16:00 h que es independiente de la ingesta de alimentos. El valor mínimo se alcanza hacia las 20:00 h (Batinga et al., 2015; Sarabia et al., 2008) y se halla próximo a la acrofase de la CBT, en consonancia con la relación inversa existente (Kräuchi et al., 2006). Además, el aumento vespertino de la DST muestra una clara asociación con el DLMO (Bonmati-Carrion et al., 2014).

El registro de la DST resulta cómodo para los sujetos y evaluadores, dado que mayoritariamente se realiza a través de pequeños dispositivos colocados en las extremidades mediante cintas deportivas o relojes. Ello representa una gran ventaja respecto a los procedimientos requeridos para el estudio de los marcadores circadianos clásicos (Harper-Smith et al., 2010).

Figura 10. Perfil circadiano de la temperatura corporal central (*core body temperature*: CBT) y de la temperatura distal de la piel (*distal skin temperature*: DST) (adaptado de Sarabia et al., 2008 y reproducido con permiso del autor de correspondencia).



3.2.2.2. Análisis de las medidas biológicas

El análisis de las series temporales de parámetros biológicos requiere una metodología alternativa a la estadística convencional. Así, en cronobiología se suelen utilizar principalmente dos tipos de análisis de datos: los paramétricos y los no paramétricos.

➤ Análisis paramétricos

El **método cosinor**, descrito por Halberg et al. (1967), se basa en ajustar los datos originales a una función coseno mediante un procedimiento de mínimos cuadrados. Este análisis informa sobre cuatro parámetros: periodo, mesor, amplitud y acrofase. Además, aporta el porcentaje de la varianza de los datos explicada por el modelo (%V). Sin embargo, los ritmos circadianos suelen presentar una distribución asimétrica en las 24 horas del día, por lo que el método cosinor sólo ofrece una aproximación general a ellos (Cornelissen, 2014; Scheving et al., 1994).

El **test de Rayleigh** proporciona un vector en el que su origen se sitúa en el centro de una circunferencia de radio uno. La longitud del vector calculado (entre 0 y 1) es proporcional al grado de homogeneidad de fase durante el período analizado. Por este motivo se considera un indicador de la estabilidad de la sincronización del ritmo durante días sucesivos (Batschelet, 1965).

El **análisis de Fourier** utiliza distintas ondas de coseno que dividen las 24 horas del día (primer armónico) entre distintos períodos más cortos (dos, tres, etc.),

obteniéndose varios armónicos (segundo, tercero, etc.) que al agregarse al primero mejoran el ajuste del modelo.

➤ **Análisis no-paramétricos**

Dado que en muchas ocasiones los ritmos circadianos no presentan una onda simétrica sinusoidal se requiere el estudio de sus características a través de métodos no-paramétricos. Los principales parámetros que definen estos análisis son: la estabilidad interdiaria (IS), que indica la consistencia del patrón rítmico a lo largo de distintos días; la variabilidad intradiaria (IV), que cuantifica la fragmentación del ritmo en un mismo día; la amplitud relativa (RA), que es el resultado de calcular la diferencia entre M10 (promedio de las 10 horas consecutivas con el valor máximo) y L5 (promedio para las cinco horas consecutivas con el valor mínimo dividida por la suma entre ambos) (Van Someren et al., 1999; Witting et al., 1999). Este método permite variaciones, de modo que los cálculos pueden modificarse para estudiar múltiples marcadores de fase (Batinga et al., 2015; Martínez-Nicolas et al., 2011), como el M5 (promedio de las cinco horas consecutivas con el valor máximo), entre otros.

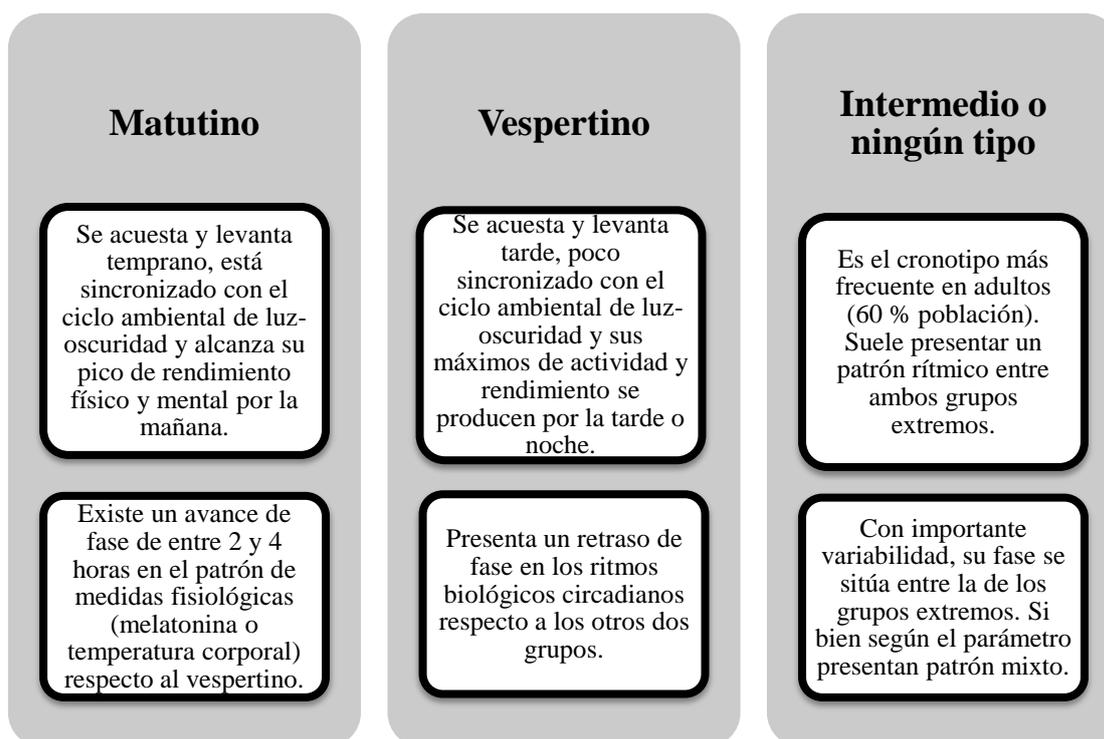
Finalmente, es importante resaltar que existen ciertas variables que pueden influir en menor o mayor grado el ritmo circadiano de las medidas biológicas. Entre ellas, cabe destacar la posición corporal, la luz y la temperatura ambiental, la actividad física, el sueño, la ingesta de sólidos o líquidos y algunas sustancias, así como el sexo y la edad (Benloucif et al., 2005; Martínez-Nicolas et al., 2013; Martínez-Nicolas & Blázquez, 2015; Ortiz-Tudela et al., 2010; Sarabia et al., 2008; Zawilska et al., 2009).

3.2.3. Medidas comportamentales: la tipología circadiana

Los ritmos circadianos en humanos también pueden estudiarse empleado cuestionarios auto-informados, que consisten en que el sujeto valore su estado de funcionamiento en relación a las distintas horas del día. Las investigaciones indican que los individuos muestran diferencias en esta preferencia, habiéndose conceptualizado ésta como tipología circadiana.

La tipología circadiana (también denominada cronotipo) hace referencia a patrones distintos de funcionamiento diurno y del sueño, que se expresan a lo largo de un continuo denominado matutinidad-vespertinidad (Smith et al., 1989). Estas diferencias no sólo se producen en la expresión rítmica de los marcadores biológicos circadianos (Baehr et al., 2000; Bullock et al., 2017; Horne & Östberg, 1976; Martínez-Nicolas et al., 2013; Roveda et al., 2017), sino que también se asocian a distintos rasgos de personalidad, hábitos y estilos de vida (Adan et al., 2012; Prat & Adan, 2013; Lee et al., 2017). Se diferencian tres grupos de tipología circadiana, cuyas principales características se presentan en la Figura 11.

Figura 11. Clasificación y descripción de los grupos de tipología circadiana o cronotipos.



Las diferencias fenotípicas circadianas entre grupos de tipología circadiana, además de reflejar de un modo objetivo variaciones en los marcadores biológicos, tienen una base genética. Estudios de heredabilidad sugieren que los factores genéticos explican hasta un 50 % de la variabilidad circadiana. Aunque los resultados de las investigaciones en esta área son mixtos, los patrones generales sugieren que son múltiples los genes reloj (como el *Clock* o los *Per1-3*) que influyen en la expresión de la tipología circadiana (Adan et al., 2012; Carpen et al., 2006; Kalmbach et al., 2017; Ruiz-Lozano et al., 2016).

A partir de la década de los 70 se empezaron a desarrollar distintos cuestionarios para evaluar la dimensión de matutinidad-vespertinidad. Entre ellos destaca el *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ; Horne & Östberg, 1976), por ser el más utilizado y validado en distintas poblaciones (Di Milia et al., 2013). Este instrumento consta de 19 ítems que recogen información de los hábitos de sueño, preferencias horarias de actividad y de alerta subjetiva en distintos momentos del día. La validación inicial se realizó con el ritmo de CBT, hallándose diferencias consistentes según el cronotipo. Otro instrumento utilizado con frecuencia es la *Composite Scale of Morningness* (CSM; Smith et al., 1989), formado por 13 ítems y desarrollado con la intención de superar algunas limitaciones de los cuestionarios precedentes. Esta escala se ha validado con distintas medidas biológicas y comportamentales (Di Milia et al., 2013) y presenta unas propiedades psicométricas adecuadas en población española (Adan et al., 2005).

Finalmente, añadir que las medidas comportamentales circadianas tampoco se hallan libres de influencias derivadas de algunos factores individuales (edad, sexo, mes de nacimiento) o ambientales (altitud-latitud del lugar de residencia o exposición lumínica) (Adan et al., 2012). Por ejemplo, la tipología matutina es más frecuente antes de los 10 años y pasados los 50 (Roenneberg et al., 2004) y en los varones se observa una mayor prevalencia de tipología vespertina (Adan & Natale, 2002). En relación a la fecha de nacimiento, es más frecuente observar un cronotipo matutino en aquellas personas nacidas en los meses con un fotoperiodo más corto (otoño e invierno) y el cronotipo vespertino en aquellas nacidas con un fotoperiodo más largo (Natale & Adan, 1999; Vitale et al., 2014).

3.2.4. Sistema circadiano y salud

Múltiples procesos biológicos y conductuales necesarios para la supervivencia dependen del correcto funcionamiento del sistema circadiano. Sin embargo, distintos factores pueden conducir a una alteración en su actividad y, consecuentemente, producir un amplio abanico de problemas de salud.

La desincronización externa implica una pérdida de coherencia entre las fluctuaciones del medio externo y las oscilaciones generadas por el reloj endógeno (Ángeles-Castellanos et al., 2007). Un ejemplo es el síndrome de cambio de zona horaria (*jet-lag*), en el que el sistema circadiano endógeno del sujeto se halla sincronizado con la hora ambiental previa al viaje y el reloj biológico debe resincronizarse con el nuevo horario. Este conflicto transitorio entre el tiempo interno y externo puede derivar en síntomas como alteraciones gastrointestinales, cansancio diurno, menor grado de concentración y alerta, desorientación, irritabilidad y sintomatología depresiva (Diekman & Bose, 2018; Salgado et al., 2009). Otro ejemplo son las alteraciones circadianas que pueden producir los trabajos con turnos rotatorios (Cardinali, 2005; Gómez-García et al., 2016; Reinberg, 2003).

La desincronización interna ocurre cuándo se produce una pérdida de relación entre las oscilaciones del reloj interno y el resto del organismo. Aun existiendo una correcta relación entre el reloj y el ambiente hay una alteración en la salida de señales rítmicas hacia el resto del organismo o bien en la transmisión de éstas a los efectores (Ángeles-Castellanos et al., 2007). La cronodisrupción asociada al envejecimiento es un ejemplo de ello, caracterizada por la presencia de ritmos biológicos con amplitud reducida, fase anticipada, falta de sincronización entre los ritmos y una pérdida de la habilidad para la resincronización tras cambios horarios (Batinga et al., 2015; Zawilska et al., 2009).

La cronodisrupción se puede producir por la alteración en cualquiera de las estructuras que conforman el sistema circadiano (Dixit et al., 2017; Garaulet, 2015):

- **Núcleo central o reloj biológico.** La disfunción en el NSQ puede producirse por múltiples factores, como las alteraciones en los genes reloj o una

desincronización entre el reloj central y los osciladores periféricos localizados en otros tejidos.

- **Vías aferentes.** La deficiencia de luz o el hecho de presentar una intensidad y espectro de luz por debajo de los rangos óptimos pueden contribuir a la aparición de manifestaciones patológicas relacionadas con las alteraciones circadianas. También los cambios en horarios de las comidas, considerado uno de los más importantes sincronizadores externos, se relacionan con diversas alteraciones.
- **Vías eferentes.** En este apartado se incluyen fallos en la secreción de la melatonina y el cortisol, hormonas que participan en la comunicación entre el reloj central y los tejidos periféricos.

Por lo tanto, diversas condiciones endógenas y ambientales pueden conllevar una disrupción en el sistema circadiano. Esta afectación puede converger con otros factores de riesgo, favoreciendo el desarrollo de múltiples enfermedades como el cáncer (Ortiz-Tudela et al., 2016), síndrome metabólico (Blazquez et al., 2012; Corbalán-Tutau et al., 2011), obesidad (Corbalán-Tutau et al., 2011), diabetes (Zornoza-Moreno et al., 2013), patologías neurodegenerativas (Ortiz-Tudela et al., 2014; Zawilska et al., 2009) o trastornos mentales (Antúnez et al., 2014a).

3.3. Ritmos circadianos y adicciones

Existe un estrecho vínculo entre las alteraciones circadianas y los TCS. Quizás la manifestación más evidente y sustentada por numerosos datos empíricos y clínicos es la elevada prevalencia de trastornos del sueño en personas consumidoras (Bakotic et al., 2017; Conroy et al., 2012). Problemas del sueño en la primera infancia se han asociado con la aparición de consumo de sustancias durante la adolescencia y su continuidad durante esta etapa se relaciona con el consumo en la edad adulta (Wong et al., 2010, 2015). Además, una vez que se establece la adicción, las perturbaciones del sueño incrementan la probabilidad de padecer recaídas (Brower et al., 2001). De este modo, las alteraciones en los ritmos circadianos pueden acelerar no sólo el inicio del consumo de sustancias, sino también el desarrollo de un trastorno adictivo clínicamente definido (Hasler et al., 2015, 2016).

Las personas con TCS también suelen presentar disrupciones en el patrón de actividad y hábitos alimenticios (Davies et al., 2015), así como ritmos anormales en la presión arterial (Hillbom et al., 2011), niveles hormonales (Conroy et al., 2012; Hasler et al., 2008; Wetterberg et al., 1992) y temperatura corporal (Danel et al., 2001; Devaney et al., 2003). Asimismo, existe una variación diurna en la sensibilidad a casi todas las drogas (de Nobrega & Lyons, 2017) y el uso de sustancias adictivas sigue patrones estacionales (Falcón & McClung, 2009).

Todo ello sugiere que el reloj circadiano, encargado de controlar el ciclo de sueño-vigilia y otros ritmos biológicos, desempeña un importante papel en la adicción a las drogas. Como veremos más adelante, los genes responsables de los ritmos circadianos están muy involucrados en la regulación del circuito de recompensa dopaminérgico y ello puede ser causa de un incremento de vulnerabilidad a la adicción.

Resumiendo, las evidencias disponibles en la actualidad indican que las características rítmicas circadianas pueden actuar como un factor de vulnerabilidad para los TCS y que el propio consumo afecta negativamente a la expresión rítmica. A continuación se presentan en detalle los principales hallazgos que relacionan el consumo de sustancias tanto con los ritmos marcadores como con medidas comportamentales circadianas.

3.3.1. Melatonina

Múltiples estudios han constatado que el consumo de sustancias está asociado con un patrón rítmico de la melatonina alterado. Las sustancias con más estudios clínicos publicados son la nicotina y el alcohol, siendo plausible que los resultados puedan extrapolarse a la mayoría de drogas (Adan, 2013).

En personas sanas, el consumo agudo de alcohol inhibe la secreción nocturna de melatonina, siendo este mecanismo dosis-dependiente (Ekman et al., 1993). Las dosis de alcohol que se requieren para que acontezca una reducción significativa en los niveles de melatonina nocturna son moderadas (Rojdmark et al., 1993; Rupp et al., 2007).

El consumo habitual de alcohol puede desencadenar grandes interrupciones en el patrón circadiano de la melatonina. En sujetos alcohólicos crónicos se observan niveles deficitarios de esta hormona en comparación con no consumidores (Wetterberg et al., 1992). A mayor gravedad del consumo de alcohol aumenta el retraso de fase en el DLMO, asociándose ello a una mayor latencia y menor calidad del sueño (Conroy et al., 2012; Hasler et al., 2008). En casos extremos, la función circadiana de la melatonina puede llegar a invertirse (Danel et al., 2009). Aunque son pocos los trabajos que aportan datos sobre la recuperación con la abstinencia, se sugiere la posibilidad que algunas de las alteraciones comentadas puedan restaurarse a medida que aumenta el tiempo sin consumir (Danel et al., 2009; Kühlwein et al., 2003).

En conjunto, los datos existentes sugieren que la administración aguda de alcohol favorece un efecto supresor sobre el ritmo de la melatonina, siendo esta relación dosis-dependiente. Cuando el consumo es crónico, la interrupción circadiana se magnifica hasta el punto de que los sujetos presenten niveles de melatonina nocturna insuficientes y excesivos durante el periodo diurno, lo que puede explicar por qué muchos consumidores tienen dificultades para conciliar el sueño por la noche y una mala calidad de la vigilia.

3.3.2. Temperatura corporal

La mayoría de estudios que analizan la relación entre el consumo de sustancias y la temperatura corporal se basan en modelos animales. Además, los datos aportados por las investigaciones clínicas provienen mayoritariamente de protocolos en los que sólo se incluyen el alcohol y el registro de la CBT.

Los primeros ensayos en humanos que estudiaron la relación entre el consumo de alcohol y la CBT mostraron que con una única dosis se producía un efecto de hipotermia (O'Boyle et al., 1994; Reinberg et al., 1975; Yap et al., 1993). Sin embargo, posteriormente se ha constatado que este resultado varía en función de la hora del día en la que se realiza el consumo. El efecto hipotérmico se observa con consumo matutino mientras que por la noche induce hipertermia (Danel et al., 2001; Devaney et al., 2003). De este modo, el consumo de alcohol a lo largo del día conlleva una drástica reducción en la amplitud de la función de la CBT. Esta disrupción en el patrón circadiano de la CBT puede subyacer a los problemas de sueño-vigilia que manifiestan los pacientes alcohólicos.

Los efectos de los psicoestimulantes sobre la CBT también han suscitado interés dado que la hipertermia es uno de los principales síntomas producidos por la intoxicación aguda de estas sustancias. Sin embargo, las investigaciones no se han realizado desde una perspectiva cronobiológica sino con la finalidad de tratamiento de este síntoma en unidades de urgencias médicas (Carvalho et al., 2015).

Finalmente, el único estudio publicado que emplea la DST es el de Antúnez et al. (2016). En éste se observó que pacientes con diagnóstico de TCS presentaban un ritmo de DST más robusto en comparación con los datos normativos en población española y ello era más evidente cuando el tratamiento era más intensivo (comunidades terapéuticas vs. tratamiento ambulatorio). Estos resultados se atribuyeron al prolongado tiempo de abstinencia de los pacientes (alrededor de ocho meses) y a hallarse todavía vinculados al tratamiento que incluía estrategias rehabilitadoras cronobiológicas enfocadas a unos hábitos matutinos.

3.3.3. Tipología circadiana

A diferencia de las medidas biológicas, la relación entre los TCS y la tipología circadiana ha sido objeto de un gran número de investigaciones. Entre otros motivos, ello puede ser fruto de su facilidad de registro y validez demostrada para el estudio del sistema circadiano (Di Milia et al., 2013).

El cronotipo vespertino se asocia con un mayor consumo de sustancias, en comparación con el intermedio y el matutino. El estudio pionero de Adan (1994) mostró como adultos con un perfil vespertino presentaban mayor prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas legales (cafeína, nicotina y alcohol). Trabajos posteriores han

corroborado que ello es extensible a las sustancias ilegales, como el cannabis, el éxtasis y cocaína (Hasler, 2017a; Prat & Adan, 2011).

La tipología circadiana vespertina se considera, especialmente en adolescentes, un factor de riesgo con peso específico para el inicio del consumo de sustancias. El cronotipo se muestra dependiente de la edad: la eclosión hormonal de la pubertad se acompaña de retrasos en el inicio del sueño y una inclinación hacia la vespertinidad, alcanzando estos cambios su máximo alrededor de los 20 años, momento a partir de la cual se tiende a una disminución de puntuaciones extremas (Fischer et al., 2017; Roenneberg et al., 2004). La inclinación de los adolescentes por el patrón vespertino puede ser resultado de retrasos de fase en el funcionamiento del reloj circadiano endógeno (Logan et al., 2017), hallándose muy distante de las exigencias horarias sociales. Los jóvenes van a dormir tarde y tienen que levantarse temprano para cumplir con los horarios estudiantiles. Ello produce una pérdida de horas y calidad de sueño, ya que se les demanda estar despiertos en una fase circadiana biológicamente inapropiada (Carskadon, 2011). A esto se le añade el efecto del “*jet-lag* social”, conceptualizado como la diferencia de fase entre los días laborables y los de fin de semana. La falta de obligaciones académicas durante los fines de semana facilita que los adolescentes se levanten y vayan a dormir más tarde que entre semana, lo que incrementa el desajuste circadiano cuando el lunes vuelven a empezar la rutina escolar (Logan et al., 2017).

Los fenómenos descritos pueden expresarse en mayor o menor grado según el individuo y ello se asocia con el riesgo de consumir drogas. Los adolescentes que presentan menor duración y más perturbaciones del sueño, más somnolencia diurna y mayor *jet-lag* social tienen más probabilidades usar sustancias, tanto legales como ilegales (Hasler et al., 2016; Nguyen-Louie et al., 2018; Sivertsen et al., 2015). Además, la magnitud de estos problemas se relaciona con la EIC (Hasler et al., 2016) y con graves consecuencias en el funcionamiento académico-laboral y social, así como a nivel de salud mental (Danielsson et al., 2016).

3.4. Genes reloj y vulnerabilidad a la adicción

Un creciente cuerpo de investigaciones indica que las alteraciones en los ritmos circadianos y los genes reloj están asociados con el desarrollo y progresión de los trastornos adictivos. Si bien gran parte de las evidencias se sustentan en estudios preclínicos con alcohol y cocaína, los datos disponibles con muestras clínicas o con otro tipo de sustancias apuntan en la misma dirección. A nivel global, se ha observado que existe una relación bidireccional entre los TCS y los ritmos circadianos (Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). A continuación se describirán los resultados más relevantes en esta área de trabajo (Logan et al., 2014, para una revisión más extensa).

Los componentes moleculares del complejo circadiano se expresan ampliamente en todo el cerebro, incluido el sistema mesolímbico, relacionado con el procesamiento de las recompensas y principal responsable del desarrollo de la conducta adictiva

(Rosenwasser, 2010; Spanagel, 2017). En consecuencia, las neuronas dopaminérgicas exhiben patrones circadianos en su actividad (Hasler et al., 2014; Parekh et al., 2015). Además, muchos comportamientos asociados con el sistema límbico, incluyendo el comportamiento de búsqueda de drogas y la sensibilización locomotora, exhiben patrones rítmicos circadianos (de Nobrega & Lyons, 2017). Ello indica que los genes circadianos están directamente involucrados en la regulación de los circuitos de recompensa dopaminérgica (Parekh et al., 2015), además de con otros sistemas de neurotransmisión relacionados con la adicción (Perreau-Lenz & Spanagel, 2015).

Polimorfismos en el gen circadiano *Clock* se han relacionado con la modulación de la recompensa al consumo de sustancias. Ratones con una mutación en este gen (*Clock Δ 19*), en comparación con aquellos que no la presentan, muestran condicionamiento de preferencia de lugar para la cocaína con dosis muy inferiores (McClung et al., 2005) junto con una menor latencia de consumo y mayor cantidad de ingesta en un paradigma de autoadministración (Ozburn et al., 2012). Algunos estudios apuntan a una posible base genética de los cronotipos humanos, como el polimorfismo en el gen *Clock* (3111T/C) vinculado a la tipología vespertina (Ruiz-Lozano et al., 2016).

Disrupciones en los genes *Period* también se han mostrado relacionadas con la mediación de la recompensa y sensibilización a las drogas. Ratones con ausencia del gen *Per2* o con una elevada expresión del gen *Per1* exhiben una mayor sensibilización locomotora a la cocaína (Abarca et al., 2002; Uz et al., 2003). *Per1* se halla también implicado en las variaciones diurnas en la sensibilidad (Uz et al., 2003). En humanos, polimorfismos en los genes *Per1* y *Per2* se han asociado al consumo compulsivo de alcohol tanto en adolescentes como en adultos (Hasler et al., 2014; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015), además de hallarse implicados en la expresión de la tipología circadiana (Carpen et al., 2006; Kalmbach et al., 2017).

3.5. Modelo cronobiológico de la adicción

Los resultados de décadas de investigación que reflejan la relación entre los TCS y las disfunciones circadianas han llevado a plantear un modelo cronobiológico de la adicción. Éste intenta explicar cómo el funcionamiento del sistema circadiano puede influir en el inicio, curso, remisión y recaídas de los TCS, destacando la relevancia de su evaluación y ofreciendo valiosas claves a incorporar en los programas de prevención y tratamiento.

Uno de los principales ejes del modelo se basa en la hipótesis de la automedicación (Khantzian, 1985). Desde esta perspectiva se conceptualiza el consumo de sustancias como una conducta instrumental cuyo objetivo sería el de manejar la presencia de síntomas previos que estarían alterando la homeostasis del organismo. Así, los pacientes alcohólicos suelen manifestar el uso de alcohol como una estrategia para paliar problemas relacionados con el sueño y el estado del ánimo, afecciones que suelen

acompañar a los TCS (Brower et al., 2001; Conroy et al., 2012; Danielsson et al., 2016; Hasler et al., 2016; Sivertsen et al., 2015; Wong et al., 2010, 2015). En este sentido, también se ha descrito que las personas vespertinas presentan menor capacidad de afrontamiento al estrés (Antúnez et al., 2015) y calidad de vida (Suh et al., 2017).

Las personas con tipología circadiana vespertina acostumbran a padecer mayores efectos perniciosos del *jet-lag* social, en comparación con los matutinos. Durante la semana, estos individuos se levantan temprano para ir al colegio o a trabajar y aprovechan el fin de semana para dormir y levantarse más tarde (en alineación con su reloj biológico endógeno), creando una situación similar a un vuelo transmeridiano cuando regresan al horario de sueño-vigilia entre semana (Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). Con el fin de adaptarse a las demandas socio-ambientales, orientadas hacia la matutinidad, las personas vespertinas deben poner en marcha una serie de mecanismos que les permitan seguir el ritmo y acabar con los efectos del *jet-lag* social, como por ejemplo la somnolencia o la sintomatología afectiva (Bakotic et al., 2017; Wittmann et al., 2010). En esta línea, se ha propuesto que el consumo de estimulantes a primeras horas de la jornada es una estrategia para ajustar su nivel de activación cuando éste todavía permanece bajo, mientras que el uso de sustancias depresoras a últimas horas del día regula a la baja su nivel de activación cuando éste excede lo requerido para conciliar el sueño (Adan, 2013; Hasler et al., 2016; Whittier et al., 2014).

En las fases iniciales del consumo los sujetos con tipología vespertina podrían percibir unos beneficios maximizados del uso de drogas en el intento de lograr regular su nivel de activación, lo que contribuiría al mantenimiento de la conducta y al desarrollo de la dependencia de sustancias (Adan, 2013; Prat & Adan, 2011). Sin embargo, el consumo crónico les puede conducir a la exacerbación de las alteraciones rítmicas, creando un círculo vicioso en el que se favorece el incremento de la dosis consumida y se agrava todavía más el cuadro clínico que lleva a su utilización (Adan, 2013; Brower et al., 2001; Hasler et al., 2017b).

Los estudios genéticos apoyan la tesis de que los genes circadianos se hallan directamente involucrados en la regulación del circuito de recompensa dopaminérgico y que en individuos cronobiológicamente vulnerables las alteraciones del sistema circadiano podrían contribuir a modificar el valor de la recompensa y la motivación para el uso de sustancias adictivas (Becker-Krail & McClung, 2016; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). En esta línea, estudios de neuroimagen muestran que individuos vespertinos y con TCS presentan respuestas neuronales hacia la recompensa alteradas (de Nobrega & Lyons, 2017), hallándose asociadas a correlatos neuroquímicos aberrantes (Logan et al., 2017; Uz et al., 2003).

Finalmente, en personas con tipología circadiana vespertina suelen detectarse rasgos y características de personalidad asociados al consumo de sustancias, tales como la impulsividad disfuncional (Adan et al., 2010) o la búsqueda de novedad (Antúnez et al., 2014b; Prat & Adan, 2013; Tonetti et al., 2009). Ante la necesidad de buscar situaciones nuevas y excitantes, los vespertinos podrían recurrir a la experimentación

con drogas, aumentando así la vulnerabilidad para el desarrollo de un TCS (Stautz & Cooper, 2013).

3.6. Estrategias preventivas y rehabilitadoras cronobiológicas

Teniendo en cuenta las devastadoras consecuencias que puede generar la cronodisrupción para la salud, resulta crucial que en grupos de riesgo cronobiológico se apliquen terapias que permitan restablecer el orden temporal interno. Las principales estrategias cronoterapéuticas tienen por objetivo actuar tanto en los *zeitgebers* como en las salidas del marcapasos central y son:

➤ Hábitos conductuales

La instauración de unos hábitos estables de sueño-vigilia, de las comidas y de las actividades diarias que se desarrollan resultan muy beneficiosos (Davies et al., 2015). Además, es importante que éstos se encarrilen o sincronicen con el ciclo de luz-oscuridad, es decir con una fase avanzada o comparable a la que sigue una persona de tipología matutina (Adan, 2013). Estas pautas suelen incorporarse con éxito en los tratamientos de deshabitación de los TCS, con independencia de su modalidad o enfoque terapéutico (Antúnez et al. 2016; Logan et al., 2017), si bien faltan datos longitudinales que constaten el mantenimiento de sus beneficios a largo plazo. Asimismo, la incorporación de hábitos saludables durante la adolescencia puede favorecer la prevención de estos trastornos, así como justar el horario escolar con el ritmo biológico endógeno de los adolescentes retrasando la hora de inicio de las clases (Carskadon et al., 2011; Hasler et al., 2016).

➤ Exposición a la luz

Puesto que la luz es el principal sincronizador del reloj circadiano humano, potenciar el contraste entre la luz durante el día y la oscuridad por la noche es eficaz para restablecer un funcionamiento rítmico alterado (Martinez-Nicolas et al., 2013). También es conveniente alentar a los pacientes a exponerse a la luz diurna natural, preferiblemente por la mañana (Adan, 2013). Sin embargo, cuando la exposición a la luz solar no es factible o resulta insuficiente puede recurrirse a la exposición a luz brillante mediante unos dispositivos particularmente diseñados para ello. Ésta se ha mostrado especialmente eficaz para reducir la sintomatología depresiva en múltiples patologías (Krysta et al., 2012; Kupeli et al., 2018).

➤ Melatonina

La administración de melatonina exógena, la “señal química de la oscuridad”, se considera una estrategia cronofarmacológica. Es eficaz para el aumento del tiempo total de sueño en individuos que sufren restricción del sueño o horarios de sueño alterados, aliviar la fatiga diurna asociada con el *jet-lag*, restablecer el ciclo de sueño-vigilia y

reducir la latencia de sueño en personas con síndrome de fase de sueño retrasada (Adamczyk-Sowa et al., 2014; Costello et al., 2014). Teniendo en cuenta que presenta un buen perfil de seguridad (Costello et al., 2014) y propiedades antioxidantes (Adamczyk-Sowa et al., 2014; Ortiz-Franco et al., 2017), se ha sugerido su posible utilidad en el tratamiento de los efectos neurotóxicos y neurodegenerativos asociados al uso de sustancias (Adan, 2013).

Capítulo 4

ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO Y TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

4.1. Estrés y salud

Hoy en día está ampliamente validado que el estrés es uno de los principales factores que pueden desencadenar el desarrollo de múltiples patologías, tanto mentales como físicas (Guan et al., 2018; McLachlan & Gale, 2018). Debido a sus devastadoras consecuencias para la salud y a que su incidencia va en aumento (en España especialmente vinculado a la última crisis laboral y económica), organizaciones internacionales alertan sobre que el estrés “es la nueva epidemia del siglo XXI” (Eurofound, 2017). Sin embargo, el estrés no siempre debe conceptualizarse como algo negativo ya que también es un mecanismo que permite la supervivencia de los seres vivos.

Cannon (1935), pionero en la investigación científica del estrés, consideraba que las personas poseen ciertos mecanismos que les permiten mantener un estado de homeostasis o equilibrio interno. Esto se logra mediante un conjunto de procesos fisiológicos encargados de regular las respuestas del organismo a influencias del medio externo. El estrés, concebido inicialmente como todo estímulo susceptible de provocar una reacción de lucha o huida, hace referencia a aquellos factores del medio cuya influencia exige un esfuerzo inusual de los mecanismos homeostáticos. Sin embargo, la capacidad adaptativa de éstos puede verse sobrepasada si los estresores se prolongan excesivamente en el tiempo o son muy intensos, acuñándose así el término de “*nivel crítico de estrés*”, que de ser superado tendría un efecto patógeno.

Años después, Seyle (1956) formuló el concepto de “*Síndrome general de adaptación*” para explicar la respuesta inespecífica del organismo ante toda demanda externa que suponga una amenaza para su equilibrio. Esta reacción adaptativa consta de tres etapas:

- a) **Fase de alarma.** Se produce una hiperactivación del organismo congruente con el incremento de actividad del sistema vegetativo simpático.
- b) **Fase de resistencia.** Si la amenaza persiste, el organismo se adapta a ella mediante el mantenimiento del estado de activación inicial pero en menor intensidad, lo que se relaciona con el aumento del funcionamiento del eje HHA.
- c) **Fase agotamiento.** Si la demanda del medio se extiende durante un tiempo muy prolongado, el individuo pierde sus recursos adaptativos y, concomitantemente, aparece una pérdida de poder de activación con la posibilidad de aparición de trastornos psicofisiológicos.

Seyle (1956) también diferenció distintos tipos de estrés al considerar que no en todos los casos resulta en un perjuicio de la salud. Utilizó el término “*eustrés*” en referencia al estrés bueno y caracterizado por un componente motivacional y el de “*distrés*” para aquel tipo de estrés que afecta negativamente al bienestar.

Una limitación de las primeras aproximaciones al concepto de estrés es el carácter prácticamente universal que otorgan tanto a los estresores como a la respuesta del organismo. Sin embargo, no todas las condiciones llegan a agotar la resistencia del sistema ni todas las personas reaccionan igual a un mismo suceso. Estas consideraciones motivaron el desarrollo de nuevos modelos sobre el estrés que se centrarían en un elemento que había pasado desapercibido hasta el momento y que permitiría dilucidar cuestiones todavía no resueltas: la significación cognoscitiva y emocional para el individuo. En esta línea surge el enfoque transaccional sobre el estrés (Lazarus & Folkman, 1984), que se desarrollará ampliamente en el siguiente apartado.

4.2. Teoría transaccional de afrontamiento al estrés

Lazarus y Folkman (1984) propusieron un modelo dinámico del estrés, en el que este fenómeno se concibe como un proceso de transacción o relación entre una situación y una persona que la valora como amenazante para su bienestar. Distintos factores modulan el resultado de la interacción, tales como las propias características de la demanda (interna, externa, etc.) o de la persona (vulnerabilidad al estrés psicológico, valores, metas, creencias, etc.).

Cuando una persona valora una situación como potencialmente perjudicial o dañina para ella pone en marcha distintos recursos o estrategias de afrontamiento (EA). Las EA son respuestas cognitivas y conductuales caracterizadas por ser dinámicas y cuyo fin es el de manejar las demandas del entorno para reducir, controlar o eliminar sus efectos negativos.

Por lo tanto, un elemento clave dentro de esta teoría es el proceso cognitivo o valoración a través del cual un individuo puede anticipar las consecuencias que tendrá un acontecimiento. Podemos diferenciar dos tipos de evaluaciones cognitivas (Lazarus & Folkman, 1986):

- a) **Evaluación primaria.** Valoración del significado de la situación, que podrá ser irrelevante, benigno-positiva o estresante.
- b) **Evaluación secundaria.** Estimación sobre si se poseen o no recursos que capaciten para responder ante la demanda.

La interacción entre las dos evaluaciones determinará el grado de estrés, su intensidad y la calidad de la respuesta emocional (asustado, desafiado, optimista, etc.) que el sujeto va a producir, así como la EA a implementar. Ambos procesos se dan simultáneamente y son interdependientes (Figura 12).

Figura 12. Esquema del modelo transaccional de afrontamiento al estrés de Lazarus y Folkman (1986).



El resultado de las evaluaciones guiará el tipo de EA que se utilizará. Además, todos los elementos considerados en el modelo transaccional del estrés variarán en función del momento o etapa de la transacción, siendo un proceso no lineal (Folkman & Lazarus, 1985; Lazarus & Folkman, 1986):

- a) **Fase de anticipación.** En ella todavía no ha ocurrido el acontecimiento. Se ponen en marcha la evaluación primaria y secundaria, así como posibles resultados y costos.
- b) **Fase de impacto.** Se ha iniciado la situación y se pueden verificar las creencias y expectativas ante ella. En función del resultado puede darse una reevaluación de la significación del estresor, también denominada “reevaluación cognitiva”.
- c) **Fase de post-impacto.** El acontecimiento estresante termina y ello desencadena una valoración de los beneficios y perjuicios obtenidos, pudiendo cambiar el significado inicial de la situación o desencadenar nuevos procesos anticipatorios.

La selección de una EA está influenciada por distintos factores, como la edad o el sexo (Aarts et al., 2015; Togas & Georgious, 2018; Unrath et al., 2012; Woodhead et al., 2014) y, como veremos en los siguientes apartados, por características personales y contextuales.

4.3. Tipologías de estrategias de afrontamiento

Uno de los principales objetivos en el campo de investigación que se ocupa de conocer cómo los individuos afrontan los eventos estresantes es el de deslindar qué tipo de EA conducen hacia un estado de bienestar y cuáles resultan perjudiciales (funcionales *vs.* disfuncionales). Aunque se han propuesto varias clasificaciones de las EA (Carver & Connor-Smith, 2010; Skinner et al., 2003), las más utilizadas son las que las categorizan en función de en qué variable de la transacción se focalizan (dirigida al problema *vs.* a la emoción) y del principal método de afrontamiento empleado (aproximación *vs.* evitación de la situación). Otro aspecto que ha generado interés es el de determinar si las personas presentan un tipo de afrontamiento relativamente estable ante distintos estresores o si la respuesta es específica de cada situación en particular

(disposicional vs. situacional). Esta última cuestión es de suma relevancia en la clínica, puesto que va a determinar en gran parte qué modelo de intervención seguir (Bauer et al., 2016; Cano-García et al., 2007).

4.3.1. Disposicionales y situacionales

Una de las grandes incógnitas que ha intentado resolver la investigación científica del campo es la de si las personas tienden a mantener un mismo estilo de afrontamiento a lo largo de la vida o si las EA varían con cada nuevo evento estresante. Este cuestionamiento ha llevado a concebir las EA desde dos vertientes (Bouchard et al., 2004):

- **Disposicionales.** Se considera que las personas desarrollan modos habituales de manejar el estrés y que estos hábitos, rasgos o estilos de afrontamiento influyen en la manera que se reacciona ante demandas específicas.
- **Situacionales.** Se entiende que las EA tienen un carácter dinámico, puesto que la persona se centra en abordar una situación específica en un momento concreto, y que además pueden cambiar de un momento a otro a través de las etapas de una transacción estresante. Esta visión es la que más se ajusta a la definición inicial realizada por Folkman y Lazarus (1985).

Aunque ambas definiciones parezcan distintas entre sí, no son conceptos contrapuestos sino complementarios. Moos y Holahan (2003) propusieron un modelo integrador, en el que se ilustra cómo el afrontamiento disposicional y situacional trabajan juntos para determinar el bienestar, sugiriendo que los factores disposicionales pueden influir en el ajuste al estrés tanto directa como indirectamente a través de factores situacionales. Esta teoría la han respaldado diversas investigaciones posteriores (Bauer et al., 2016; Bouchard et al., 2004; Thompson et al., 2013).

Se ha propuesto que la personalidad puede mediar la relación entre los estilos de afrontamiento y las EA desplegadas en cada situación (Carver & Connor-Smith, 2010). En primer lugar, porque las características de personalidad de una persona pueden determinar a qué situaciones se expondrá con regularidad, influyendo de un modo indirecto las EA específicas de cada evento (Afshar et al., 2015; Gárriz et al., 2015). Por ejemplo, los individuos con un elevado grado de responsabilidad (o consciencia) tenderán a exponerse tan sólo a situaciones que puedan controlar y exhibirán con frecuencia estrategias relacionadas con la planificación (Bouchard et al., 2004). En segundo lugar, la personalidad influye de un modo directo a la evaluación primaria y secundaria. Un caso sería el de personas optimistas que pueden tender a considerar a los estresores como retos y valorar que tienen recursos para afrontarlos, llevándolos a utilizar estrategias activas de resolución (Bouchard et al., 2004; Catanzaro et al., 2000).

4.3.2. Centradas en el problema y en la emoción

Las EA pueden clasificarse en base a la función o propósito del afrontamiento, siendo la categoría de orden superior (que agrupa estrategias específicas) la más comúnmente utilizada (Carver & Connor-Smith, 2010; Skinner et al., 2003). En base a este criterio Lazarus y Folkman (1984, 1986) proponen dos grandes grupos de EA:

- **Centradas en el problema.** Hacen referencia al afrontamiento destinado a resolver la situación estresante, lo cual implica el manejo de las demandas internas o ambientales ya sea mediante la modificación de las circunstancias problemáticas o de su significado aversivo. Son ejemplos de estrategias de este grupo la planificación de acciones de resolución o plantear soluciones alternativas.
- **Centradas en la emoción.** Consiste en el afrontamiento destinado a regular los estados emocionales que desencadena la evaluación cognitiva del acontecimiento estresante. Aquí se incluyen estrategias como la búsqueda de soporte social o la expresión emocional.

Utilizar un tipo de EA u otro dependerá del resultado tras la evaluación primaria y la secundaria. En situaciones consideradas como modificables o controlables, se suelen emplear estrategias centradas en el problema, mientras que las estrategias centradas en la emoción se reservan para situaciones evaluadas como inalterables o incontrolables (Bouchard et al., 2004; Lazarus & Folkman, 1986).

Muchos eventos estresantes, sin embargo, activan ambos tipos de afrontamiento (Lazarus & Folkman, 1986) y, además, éstos suelen facilitarse mutuamente (Lazarus 2006). Por ejemplo, si el afrontamiento enfocado en un problema logra disminuir la amenaza, indirectamente también se reduce la angustia generada por esa amenaza. Por otro lado, si el afrontamiento centrado en la emoción consigue disminuir las emociones negativas producidas por un estresor, ello puede llevar a considerar el problema con más detenimiento y quizás promueva un afrontamiento centrado en el problema más óptimo. Considerar esta interrelación entre los dos tipos de afrontamiento conduce a asumir que son mecanismos complementarios en lugar de dos categorías totalmente distintas e independientes.

4.3.3. Aproximación y evitación

Otra clasificación de orden superior que organiza EA específicas y que suelen emplear los investigadores (Bauer et al., 2016; Carver & Connor-Smith, 2010; Roth & Cohen, 1986) es la que las distingue entre:

- **Aproximación.** Incluye todas aquellas estrategias destinadas a aceptar, manejar o confrontar el estresor o las respuestas emocionales asociadas. En esta categoría

se consideran tanto estrategias centradas en el problema como en la emoción. Son ejemplos la búsqueda de soporte social, planificar cómo resolver el problema o realizar una reformulación positiva de su significado.

- **Evitación.** Considera todos aquellos esfuerzos cognitivos o comportamentales que permiten escapar o evitar la consideración del problema o a las emociones concomitantes. También incluye varios tipos de estrategias focalizadas en el problema o en la emoción asociada, como por ejemplo la retirada, negación del suceso o el pensamiento desiderativo. No obstante, a menudo se centran en las emociones, dado que su objetivo es intentar huir de los sentimientos de angustia.

El grado de control percibido sobre la situación y las características de personalidad son de las principales variables que determinan si la persona va a utilizar una clase u otra de estrategias. En el caso de que el individuo perciba que tendrá posibilidades de manejar la situación estresante se eligen estrategias de aproximación y en el caso contrario las de evitación (Dijkstra & Homan, 2016). En relación a los rasgos de personalidad, las personas más extrovertidas, abiertas a experiencias y optimistas se inclinan por estrategias de acercamiento al problema, mientras que las que son más neuróticas y pesimistas por las de evitación (Carver & Connor-Smith, 2010).

Los dos tipos de estrategias no se excluyen la una a la otra. Casi todas las personas usan estrategias de las dos categorías e incluso las combinan. Un caso ilustrativo sería las consecuencias positivas de la evitación que, a largo plazo, consisten en facilitar la aproximación. Incluso en situaciones incontrolables donde no hay posibilidad de conducta instrumental, la reducción del estrés y ansiedad proporcionada por la evitación puede no ser productiva si no permite la asimilación y resolución del trauma. En estos casos, los beneficios potenciales de las estrategias evitativas dependen del uso simultáneo o alternativo de las estrategias aproximativas (Rodríguez-Marín et al., 1993).

4.3.4. Funcionales y disfuncionales

Una de las principales áreas de interés en el estudio de las EA es el de identificar qué estrategias resultan funcionales, son adaptativas y facilitan estados de salud positivos, y cuáles hacen lo opuesto. Con todo, la mayoría de autores coinciden en que una EA no es funcional o disfuncional en sí misma, sino que ello depende de factores como el control del resultado, la temporalidad y la gravedad de la situación (Carver & Connor-Smith, 2010; Lazarus & Folkman, 1986; Rodríguez-Marín et al., 1993).

Las estrategias de evitación parecen ser eficaces en momentos iniciales tras la situación estresante así como cuándo la situación es percibida como no controlable (Bauer et al., 2016; Bouchard et al., 2004; Lazarus & Folkman, 1986; Rodríguez-Marín et al., 1993; Roth & Cohen, 1986). Su utilidad recae en la capacidad para reducir el estrés y evitar que la ansiedad llegue a ser abrumadora, permitiendo un reconocimiento

gradual de la amenaza (Rodríguez-Marín et al., 1993). Sin embargo, aunque utilizar estas estrategias durante un tiempo breve puede ser útil, si se mantienen durante un período prolongado pueden resultar perjudiciales. Así, evitar un problema crónicamente interfiere en su resolución y hace que siempre se halle presente (Rodríguez-Marín et al., 1993), facilitando la vivencia falta de control y de angustia sostenida (Dijkstra & Homan, 2016). Además, se ha descrito que la evitación puede promover un aumento paradójico de pensamientos relacionados con el estresor, aumentando el humor negativo y la ansiedad (Aarts et al., 2015). Finalmente, algunos tipos de evitación como vía de escape de la angustia pueden crear problemas propios, como por ejemplo las adicciones a sustancias o las comportamentales (Carver & Connor-Smith, 2010).

En cambio, las estrategias de aproximación son útiles cuando el individuo percibe que puede controlar el evento estresante, siendo beneficiosas a corto y largo plazo ya que pueden conducir a la eliminación del estresor y de las emociones negativas asociadas, así como aumentar la sensación de control (Aarts et al., 2015; Bauer et al., 2016; Bouchard et al., 2004; Dijkstra & Homan, 2016; Lazarus & Folkman, 1986; Roth & Cohen, 1986). Ahora bien, utilizar estas estrategias ante estresores incontrolables o cuando no hay la posibilidad de asimilar emocionalmente la amenaza puede llevar a la asunción de una responsabilidad y culpabilidad excesivas, incrementando los estados emocionales negativos (Carver & Connor-Smith, 2010; Rodríguez-Marín et al., 1993).

El hecho de que una determinada EA pueda ser útil en un contexto específico pero en otro no nos lleva a la disyuntiva sobre cuándo podemos considerar un tipo de afrontamiento como funcional o disfuncional. En esta línea, Snyder (1999) plantea que el afrontamiento es eficaz sólo si contribuye al bienestar fisiológico, psicológico y social de la persona. Su funcionalidad descansa en la capacidad para manejar y reducir el malestar inmediato y sus efectos a largo plazo, en términos de bienestar psicológico y de estado de salud.

En líneas generales, existe evidencia sustancial de que el afrontamiento enfocado en el problema, de aproximación y la búsqueda de apoyo social son los más efectivos en la mayoría de áreas y circunstancias de la vida, hallándose relacionados con resultados de salud positivos y mayor bienestar (Carver & Connor-Smith, 2010; Lazarus & Folkman, 1986; Rodríguez-Marín 1993). Además, los estilos de afrontamiento más funcionales se caracterizan por ser organizados, flexibles y constructivos (Skinner, 2003). Contrariamente, el afrontamiento centrado en la emoción y la evitación es menos adaptativo y está asociado a resultados más pobres (Carver & Connor-Smith, 2010; Lazarus & Folkman, 1986; Rodríguez-Marín, 1993), así como a estilos más desorganizados, rígidos y destructivos (Skinner, 2003).

4.4. Evaluación de las estrategias de afrontamiento

Se han diferenciado dos etapas históricas en la evaluación de las EA (Folkman & Moskowitz, 2004; Cano-García et al., 2007). El primer periodo se caracteriza por el

empleo de métodos cuantitativos en los que el sujeto describe la situación estresante y califica según una escala dicotómica o tipo Likert elementos referidos a acciones de afrontamiento. Estos métodos presentan algunos inconvenientes como la excesiva longitud de los instrumentos, la confusión del afrontamiento con sus resultados o la necesaria restricción del número de estrategias contempladas. El segundo periodo está marcado por la finalidad de subsanar algunas de estas deficiencias. Para ello, se propone el empleo de procedimientos cualitativos que permiten, entre otras cosas, profundizar en el significado individual de la situación, aclarar qué estresor se está afrontando o descubrir nuevas formas de afrontamiento no previstas en los cuestionarios.

La mayoría de métodos cuantitativos se derivan de la Escala de Modos de Afrontamiento (Folkman & Lazarus, 1980), inicialmente constituida por 68 ítems con cuatro alternativas de respuesta que incluía dos escalas de afrontamiento (centrada en el problema y centrada en la emoción). Este instrumento ha sido objeto de algunas críticas, como el no medir todos los aspectos que contemplan los modelos teóricos del afrontamiento, mostrar distintas estructuras factoriales entre estudios o presentar una baja validez de contenido (Nava-Quiroz et al., 2010).

Basándose en la anterior escala, Tobin et al. (1989) desarrollaron el Inventario de Estrategias de Afrontamiento (*Coping Strategies Inventory*, CSI), que supera limitaciones del instrumento original ya que incluye la valoración de información cuantitativa y cualitativa. El inventario está formado por 72 ítems con opción de respuesta en escala tipo Likert de cinco puntos. Presenta una estructura jerárquica compuesta por ocho escalas primarias, cuatro secundarias y dos terciarias. En la Tabla 5 se describe cada una ellas. El CSI cuenta con una versión española (Cano-García et al., 2007), que tras varios análisis factoriales a partir de la original quedó reducido a 40 ítems que configuran las escalas primarias. Además, consta de un ítem adicional que evalúa la autoeficacia percibida en el afrontamiento del estresor. Las propiedades psicométricas de esta versión son mejores que las de la original, obteniendo coeficientes de consistencia interna entre 0,63 y 0,89, y con una adecuada validez convergente. Para las ocho escalas primarias contamos con datos normativos en población española que permiten transformar la puntuación directa a percentiles.

4.5. Adolescencia, estrategias de afrontamiento y vulnerabilidad a la adicción

La adolescencia es una etapa vital marcada por importantes cambios biológicos, psicológicos y conductuales (Hammond et al., 2015), los cuales incluyen:

- La pubertad y cambios físicos asociados.
- El proceso de individualización y la formación de identidad.
- Incremento de independencia y responsabilidades sociales.
- Priorización de las interacciones sociales con el grupo de iguales.
- Mayor comportamiento exploratorio.

Tabla 6. Descripción de las escalas primarias, secundarias y terciarias del *Coping Strategies Inventory* (CSI; Tobin et al., 1989) adaptado de Cano-García et al. (2007).

Escalas primarias	Características
Resolución de problemas	Esfuerzos cognitivos y conductuales encaminados a eliminar el estrés modificando la situación que lo produce.
Reestructuración cognitiva	Estrategias cognitivas que modifican el significado de la situación estresante.
Apoyo social	Comportamientos referidos la búsqueda de apoyo emocional.
Expresión emocional	Estrategias encaminadas a liberar las emociones que acontecen en el proceso de estrés.
Evitación de problemas	Comportamientos y cogniciones que incluyen la negación y evitación de pensamientos o actos relacionados con el acontecimiento estresante.
Pensamiento desiderativo	Cogniciones que reflejan el deseo de que la realidad no fuera estresante.
Retirada social	Comportamientos de retirada de amigos, familiares, compañeros y personas significativas en los momentos en los que el individuo se siente afectado por el estresor. Se relaciona con el aislamiento social.
Autocrítica	Estrategias basadas en la autoinculpación y la autocrítica por la ocurrencia de la situación estresante o su inadecuado manejo.
Escalas secundarias	Definición y escalas primarias que incluyen
Manejo adecuado centrado en el problema	Indica un afrontamiento adaptativo centrado en el problema, bien modificando la situación o bien su significado. Incluye las escalas Resolución de problemas y Reestructuración cognitiva.
Manejo adecuado centrado en la emoción	Muestra un afrontamiento adaptativo centrado en el manejo de las emociones que afloran en el proceso estresante. Agrupa las escalas Apoyo social y Expresión emocional.
Manejo inadecuado centrado en el problema	Refleja un afrontamiento desadaptativo centrado en el problema, bien porque se evitan las situaciones estresantes o porque se fantasea sobre realidades alternativas pasadas, presentes o futuras. Engloba las escalas Evitación de problemas y Pensamiento desiderativo.
Manejo inadecuado centrado en la emoción	Referido a un afrontamiento desadaptativo centrado en las emociones, caracterizado por el aislamiento, la autocrítica y la autoinculpación. Está compuesta por las escalas Retirada social y Autocrítica.
Escalas terciarias	Definición y escalas secundarias que incluyen
Manejo adecuado	Implica esfuerzos activos y adaptativos por compensar la situación estresante. Agrupa las escalas de Manejo adecuado centrado en el problema y Manejo adecuado centrado en la emoción.
Manejo inadecuado	Refleja un afrontamiento pasivo y desadaptativo. Comprende las escalas de Manejo inadecuado centrado en el problema y Manejo inadecuado Centrado en la emoción.

En conjunto, estas características hacen de la adolescencia un período especialmente proclive a las conductas de riesgo. Entre ellas destaca el uso de sustancias, siendo el momento en que se comienza a experimentar (Becoña & Cortés, 2011; UNODC, 2017).

Uno de los principales factores de riesgo para el inicio y mantenimiento del consumo es la influencia del grupo de iguales. Durante la adolescencia se consolida la propia identidad, proceso en el cual el grupo de pares ejerce un enorme influjo en el

individuo (Becoña & Cortés, 2011). El inicio temprano del consumo y el uso de drogas por parte de los compañeros son de las variables con más fuerza predictora para el desarrollo de un futuro TCS (Hägele et al., 2014; Haller et al., 2010; Hammond et al., 2014; Kirst et al., 2014; Van Ryzin et al., 2012). Muchos jóvenes comienzan a usar sustancias como forma de afrontamiento al estrés social, para poder encajar en el grupo y para vivir experiencias distintas (Dermody et al., 2013; Dishion & Owen, 2002; Gómez-Fraguela et al., 2006).

La calidad de las relaciones familiares también juega un importante rol en las fases iniciales del consumo. La capacidad de las familias para mantener a los adolescentes comprometidos con el propio sistema parece desalentar la tendencia de los jóvenes a afiliarse con compañeros que usan sustancias (Van Ryzin et al., 2012). La historia familiar de TCS, en cambio, puede promover el consumo puesto que facilita la exposición a sustancias y disminuye la percepción de los riesgos asociados (Hägele et al., 2014; Hammond et al., 2014; Meier et al., 2013; Sartor et al., 2007), pudiendo además generar la vivencia de situaciones estresantes tempranas (Eddie et al., 2015; Johnston et al., 2016). También puede dificultar la transferencia a los adolescentes de EA adaptativas para afrontar el estrés así como de competencias sociales que garanticen un proceso de socialización alejado de las conductas de riesgo (Aldwin et al., 2011; Eddie et al., 2015; Jones et al., 2015).

El empleo de ciertas EA para superar los múltiples estresores a los que se ven expuestos los adolescentes puede incrementar o reducir el riesgo para iniciar el consumo de sustancias. Las evidencias indican que los jóvenes que utilizan un estilo de afrontamiento de aproximación basado en la resolución de problemas tienen menos probabilidades de experimentar con drogas y de padecer problemas de salud mental, contrariamente a lo que sucede en aquellos que utilizan estilos de evitación o centrado en las emociones (Gómez-Fraguela et al., 2006; Walker & Stephens, 2014).

La evidencia disponible en la actualidad enfatiza la importancia de desarrollar programas de prevención de los TCS que promuevan recursos que faciliten el bienestar y la resistencia a situaciones sociales de riesgo. Son ejemplos de ello el entrenamiento en habilidades prosociales y de autoregulación (Gómez-Fraguela et al., 2006; Pears et al., 2016; Tomaka et al., 2013).

4.6. El consumo de sustancias como estrategia de afrontamiento

Los adultos, a diferencia de los adolescentes, tienden a consumir sustancias con la finalidad de aliviar el estrés o los estados de ánimo negativos. Wills y Shiffman (1985) con su análisis de las motivaciones que empujan a las personas consumir sustancias establecieron que se reducían a tres: regular los estados emocionales desagradables, olvidarse de los problemas que generan preocupación y buscar soluciones “mágicas” a las dificultades. Estas finalidades son las mismas que se persiguen con el empleo de EA

de evitación, por lo que concluyeron que el consumo de sustancias puede considerarse una conducta más dentro de esta categoría.

Existen numerosos trabajos que indican que la deficiencia de EA efectivas para afrontar el estrés es un mediador entre la vivencia de situaciones estresantes y los TCS. Déficits en estrategias enfocadas a la solución de problemas y baja resiliencia pueden conducir al uso de estrategias basadas en la evitación, lo que se asocia con un elevado riesgo de consumo (Blevins et al., 2014; Coriale et al. 2015; Hyman et al., 2009; Marquez-Arrico et al., 2015; Nyamathi et al., 2010; Sorsdahl et al., 2014; Unrath et al., 2012). En este sentido, en muestras clínicas los pacientes con locus de control externo y baja percepción de autoeficacia se sienten más ineficientes e incapaces de controlar los eventos estresantes, derivando en un abandono precoz del intento de resolución y en sentimientos de tristeza, ansiedad o frustración que se intentan reducir con el efecto de las sustancias (Rabani-Bavojdan et al., 2011).

Aunque el consumo de sustancias puede mitigar el sufrimiento momentáneamente, a largo plazo es un tipo de afrontamiento sumamente perjudicial para la salud. La utilización repetida de esta conducta para manejar el estrés resultará en un automatismo, reduciendo la disponibilidad de otros recursos personales y sociales más adaptativos y aumentando así el riesgo de recurrencia del consumo (Marlatt & Gordon, 1985; Wills & Shiffman, 1985). Además, el uso de sustancias como estrategia de evitación puede generar nuevos estresores, amplificando así los problemas asociados al TCS a múltiples áreas de la vida (Woodhead et al., 2014). Los sentimientos de culpa por la incapacidad de resolver o manejar los problemas también pueden propiciar la experimentación de más estrés y el incremento del consumo para manejarlo, estableciéndose un círculo vicioso (Dermody et al., 2013; Hruska et al., 2011). De este modo, los pacientes que tienden a utilizar estrategias evitativas presentan más sentimientos depresivos, peor salud y bienestar emocional, relacionándose todo ello con mayor severidad de la adicción (Marquez-Arrico et al., 2015; Nyamathi et al., 2010).

4.7. Estrategias de afrontamiento en la recuperación de la adicción

Uno de los enfoques de tratamiento más ampliamente utilizado en el ámbito de las drogodependencias es el de prevención de recaídas, propuesto por Marlatt y Gordon (1985). Desde este modelo se destaca que tras un tiempo de abstinencia, una persona puede recaer en el consumo si se expone a una situación de riesgo y no dispone de las EA adecuadas para hacerle frente. En cambio, lograr emitir una respuesta adecuada para evitar el consumo aumentará la sensación de control y de autoeficacia percibida, reduciendo así la probabilidad de futuros consumos.

Un elemento clave dentro de los programas de tratamiento para los TCS es el entrenamiento en habilidades de afrontamiento y autocontrol para manejar las tentaciones inmediatas de consumir u otras situaciones asociadas a las recaídas, como serían las emociones negativas (Blevins et al., 2014; Coriale et al., 2012). Algunas de

las EA que se han mostrado más eficaces para ello son las habilidades para rechazar el consumo, el desarrollo de habilidades de escucha y conversación, el entrenamiento en solución de problemas, la comunicación no verbal, el entrenamiento en asertividad, el rechazo de peticiones, la expresión de sentimientos, aceptación y realización de críticas o aprender a reforzar la conducta de los demás (Becoña & Cortés, 2011; Dolan et al., 2013). En pacientes con TCS, este tipo de intervenciones revierte en una mayor resiliencia ante las adversidades y en una reducción de la tasa de recaídas (Jafari et al., 2010).

Del mismo modo que el entorno social puede facilitar el inicio y el mantenimiento del consumo (Hägele et al., 2014; Hammond et al., 2014; Kirst et al., 2014; Van Ryzin et al., 2012), también puede propiciar las recaídas. Se ha demostrado que la presencia de otros consumidores aumenta la frecuencia de consumo, incrementa los síntomas de abstinencia y el *craving* (Buckner et al., 2015). Sin embargo, la búsqueda de un apoyo social adecuado facilita la abstinencia y reduce las emociones negativas asociadas al proceso de recuperación de la adicción (Chauchard et al., 2013; Hyman et al., 2009; Kuper et al., 2010; Mavandadi et al., 2015; Sofin et al., 2017), actuando como un elemento amortiguador ante situaciones de estrés (Aarts et al., 2015; Cohen, 2004). Para ello, es necesario que el entorno social cumpla ciertas características, como por ejemplo que no exista consumo o que ofrezcan apoyo emocional en momentos de necesidad (Moos, 2007).

Algunos autores señalan que el rendimiento cognitivo puede modular el éxito de estos tratamientos. El CI presenta una asociación positiva con la mejora de las EA tras el tratamiento y ello aumenta la probabilidad de lograr una abstinencia más prolongada (Kiluk et al., 2011). Además, lograr cambiar un patrón de afrontamiento desadaptativo por otro más funcional requiere de una mínima preservación del funcionamiento ejecutivo (Andó et al., 2015).

Finalmente, es importante que los programas de tratamiento aborden de un modo holístico las necesidades de los pacientes. Esto puede contribuir a la reducción de elementos estresantes que propicien las recaídas, tales como los problemas legales, laborales, relacionales o de salud (Chie et al., 2016; Hyman et al., 2009).

Capítulo 5

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5.1. Justificación

Los TCS son considerados un problema de salud pública por múltiples organismos tanto nacionales como internacionales, puesto que se trata de trastornos existentes en todos los países y tipos de grupos sociales. El fenómeno se manifiesta en las esferas individual, familiar y comunitaria, y sus graves consecuencias abarcan desde el ámbito sanitario al político, jurídico, económico, psicológico y social.

A pesar de los avances logrados en la conceptualización del fenómeno y en los programas preventivos y clínicos, los resultados no alcanzan el impacto deseado. Así, el consumo de sustancias todavía presenta una elevada incidencia a nivel mundial, la tasa de éxito de los tratamientos presenta unos resultados moderados y la EIC para la mayoría de drogas cada vez se produce a edades más tempranas. Ello es un importante predictor para el desarrollo de un futuro TCS y se halla asociado a peores características sociales y clínicas. El objetivo de continuar incrementando la eficacia de las estrategias de abordaje de los TCS es esencial, ya que los datos existentes nos apremian a recabar nueva información que permita ahondar en la comprensión nosológica de los TCS y, en especial, de aquellos factores que pueden incrementar o reducir la probabilidad de desarrollarlos así como de aquellos que facilitan o entorpecen en su rehabilitación una vez ya se han instaurado.

En este contexto, la presente tesis doctoral se centra en explorar la influencia de la EIC en la expresión de características que puedan intervenir en el curso y respuesta clínica de pacientes con TCS en tratamiento, con la intención de vislumbrar estrategias terapéuticas adaptadas a sus necesidades y, por lo tanto, más eficaces que las actuales. Con ello también aportaremos datos útiles para explicar el inicio del consumo y que puedan servir como nuevos elementos claves a incorporar en los planes preventivos de los TCS.

Se han descrito rasgos cognitivos que incrementan el riesgo de desarrollar un TCS, los cuales se acentúan con la eclosión puberal. Así, el inicio del consumo suele acontecer durante la adolescencia, una etapa vital con períodos sensibles de neurodesarrollo que en función de la EIC se pueden llegar a alterar, resultando en cambios cerebrales que sustentan al mantenimiento y cronificación del uso de drogas. Un pequeño grupo de investigaciones ha abordado la EIC en pacientes consumidores de cannabis estableciendo el punto de corte en $ICS \leq 16$ o $ICS \geq 17$. Éstas han hallado diferencias cerebrales estructurales y funcionales entre ellos, aunque carecemos de datos que confirmen si los resultados pueden extrapolarse al consumo de otras sustancias y/o a otras áreas cognitivas de las que han explorado. Por este motivo, en el estudio 1 se analiza las diferencias sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas, empleando una exhaustiva batería neuropsicológica, en pacientes policonsumidores utilizando el mismo corte de edad. La intención es ahondar en el conocimiento de posibles perfiles cognitivos asociados a la EIC que pudieran beneficiarse en el futuro tanto de intervenciones preventivas como rehabilitadoras acordes a ellos.

Las teorías etiológicas actuales de los TCS destacan su naturaleza compleja y multifactorial, entendiendo que no existe un único factor causal sino que son múltiples los factores de riesgo y de protección en interacción que pueden llevar a que un individuo termine siendo o no consumidor de drogas. En consecuencia, tanto el estudio como el abordaje preventivo y clínico de los TCS precisan de un acercamiento integrativo que combinen el máximo de elementos que los conforman. Sin embargo, debido a la envergadura del fenómeno en la mayoría de investigaciones e intervenciones sólo se exploran algunos de estos factores. El desarrollo de los estudios 2 y 3 complementa la información de las características neuropsicológicas de pacientes con TCS bajo tratamiento dependiendo de su EIC con datos sobre su perfil circadiano y de las estrategias que utilizan para afrontar el tratamiento, siendo en ambos casos el primer estudio realizado con este enfoque.

Aunque décadas de investigación han evidenciado asociaciones entre los ritmos circadianos y los TCS, ésta una perspectiva todavía no está afianzada en las intervenciones para las drogodependencias. Se ha propuesto que determinados factores circadianos pueden aumentar la vulnerabilidad de una persona para consumir y, a su vez, que el consumo de sustancias puede surgir como una estrategia para paliar disfunciones circadianas previas que a medio o largo plazo acentuará el cuadro clínico. Uno de los retos al que nos enfrentamos en el estudio del sistema circadiano es su origen endógeno, lo que tradicionalmente ha requerido utilizar métodos de evaluación que interfieren con la actividad cotidiana además de ser desagradables para los pacientes. Recientemente se ha desarrollado un procedimiento innovador mucho más cómodo validado en distintas patologías y con resultados muy adecuados: la monitorización de la DST. En el estudio 2 se evaluará el ritmo circadiano de DST con la finalidad de explorar su utilidad en pacientes con TCS y si podría en el futuro ser un marcador para las adicciones y de respuesta al manejo terapéutico.

Finalmente, el modo en que los pacientes con TCS afrontan el tratamiento puede determinar el éxito de la intervención y el mantenimiento de los resultados a largo plazo. Además, el empleo de determinadas EA ante estresores puede propiciar el inicio del consumo de sustancias, lo que enfatiza la necesidad de potenciar el entrenamiento en EA no sólo en las intervenciones terapéuticas de los TCS, donde ello se halla bien afianzado como un elemento clave, sino también en los programas preventivos del consumo. Teniendo en cuenta que los TCS constituyen una entidad clínica en la que son frecuentes las recaídas y el abandono del tratamiento, en el estudio 3 se analiza cómo los pacientes hacen frente al tratamiento y cómo ello se relaciona con variables que indican el grado de recuperación. Con ello se espera detectar qué EA facilitan la respuesta clínica al tratamiento y que deberían potenciarse en los procesos rehabilitadores de individuos con TCS. Además, al analizar los resultados según la EIC se espera ampliar el entendimiento sobre las EA que podrían precipitar el inicio del consumo y, por lo tanto, a considerar en los programas para su prevención.

5.2. Objetivos

5.2.1. Objetivo general

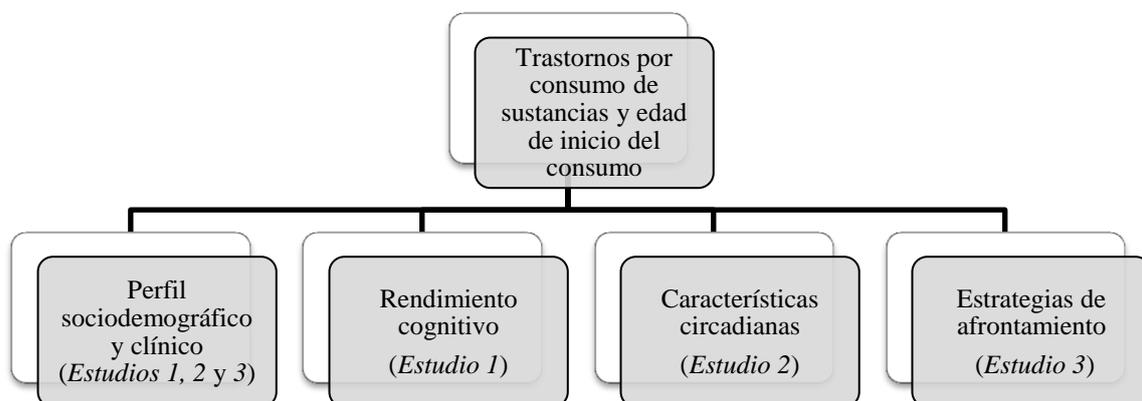
El objetivo general de la presente tesis doctoral es el de describir las características sociodemográficas, clínicas, de rendimiento cognitivo, cronobiológicas y relacionadas con las estrategias de afrontamiento de hombres con diagnóstico de TCS y que están siguiendo un tratamiento para ello en función de su EIC considerando dos grupos con el punto de corte en $ICS \leq 16$ e $ICS \geq 17$. Asimismo, se pretende identificar variables predictoras de los resultados obtenidos.

Con todo ello se espera ampliar el conocimiento teórico actual sobre las posibles variables individuales dentro de la amplia y heterogénea categoría diagnóstica que representan los TCS. Igualmente, poder realizar aportaciones trasladables a la práctica clínica, que puedan implicar mejoras tanto en el diseño de estrategias efectivas para la prevención de estos trastornos como para su rehabilitación, reduciendo así los importantes costes personales y comunitarios que se derivan de ellos.

5.2.2. Objetivos específicos

La consecución del objetivo general de la tesis doctoral ha requerido la elaboración de tres estudios independientes, cada uno con diversos objetivos específicos que implican distintos ámbitos de investigación. Cada uno ha derivado en una publicación que se presentan según un orden teórico o de contenido en contraposición a la secuencia temporal en la que se publicaron. La Figura 13 resume los objetivos específicos de los estudios realizados.

Figura 13. Objetivos específicos de la tesis doctoral.



Los objetivos específicos pueden agruparse en cuatro ámbitos:

Características sociodemográficas y clínicas

- 1) Describir el perfil sociodemográfico y clínico de una muestra de pacientes con TCS en tratamiento (estudios 1, 2 y 3). Además, comparar sus características sociodemográficas con las de un grupo de controles sanos (CS) (estudio 2).
- 2) Explorar posibles diferencias sociodemográficas y clínicas entre un grupo de pacientes con diagnóstico de TCS en tratamiento según si presentan un $ICS \leq 16$ o un $ICS \geq 17$, así como describir los perfiles de ambos grupos (estudios 1, 2 y 3). Igualmente, comparar los resultados con los de un grupo de CS (estudio 2).
- 3) Describir y contrastar las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con TCS en tratamiento en función de si su período de abstinencia es corto (AC: de tres a cinco meses), medio (AM: de seis a nueve meses) o largo (AL: más de nueve meses). También se compararán los perfiles sociodemográficos atendiendo al periodo de abstinencia con el de un grupo de CS (estudio 2).

Características neuropsicológicas (estudio 1)

- 4) Estudiar el efecto diferencial de la EIC ($ICS \leq 16$ vs. $ICS \geq 17$) en el rendimiento cognitivo de pacientes con diagnóstico de TCS en tratamiento.
- 5) Explorar las relaciones entre las características sociodemográficas y clínicas con el rendimiento cognitivo en una muestra de pacientes con TCS en tratamiento, así como en relación a los grupos de $ICS \leq 16$ e $ICS \geq 17$.

Características circadianas (estudio 2)

- 6) Contrastar posibles diferencias en el ciclo de sueño-vigilia y el cronotipo en un grupo de pacientes con TCS respecto a los datos normativos de referencia. Del mismo modo, comparar su patrón rítmico de DST con el de un grupo de CS.
- 7) Estudiar posibles diferencias en el ciclo de sueño-vigilia, tipología circadiana y ritmo circadiano de la DST entre dos grupos de pacientes con TCS ($ICS \leq 16$ vs. $ICS \geq 17$) en tratamiento. Además, contrastar las características rítmicas de la DST con las de un grupo de CS.
- 8) Determinar si existen diferencias en el ciclo de sueño-vigilia, el cronotipo y ritmo circadiano de la DST en pacientes con TCS en tratamiento atendiendo a la duración de la abstinencia del consumo (AC, AM y AL), así como las posibles diferencias con un grupo de CS.

Características de las estrategias de afrontamiento (estudio 3)

- 9) Elucidar diferencias entre las EA que emplean pacientes con TCS para hacer frente al tratamiento y la población de referencia según baremos normativos.
- 10) Describir y comparar el patrón de EA utilizado para hacer frente al tratamiento en pacientes con $ICS \leq 16$ e $ICS \geq 17$ y contrastarlo con los datos normativos españoles.
- 11) Examinar las posibles relaciones entre el modo en que los pacientes con TCS afrontan el tratamiento y sus características clínicas, así como la influencia de la EIC en ellas.

5.3. Hipótesis de trabajo

El diseño de nuestra investigación se asienta en un conjunto de estudios precedentes centrados en consumidores de cannabis y evaluación con técnicas de neuroimagen o tareas neuropsicológicas concretas, por lo que casi no contamos con datos previos en los que basar nuestras hipótesis. Sin embargo, fundamentándonos en todo el conocimiento global recabado en el marco teórico de la tesis esperamos los siguientes resultados atendiendo a los distintos objetivos:

Características sociodemográficas y clínicas

- 1) El grupo TCS presentará unas características sociodemográficas y clínicas en consonancia con los aportados por los estudios epidemiológicos y se diferenciará del grupo CS por presentar unas características sociodemográficas más inadaptadas.
- 2) El grupo de pacientes con $ICS \leq 16$ presentará unas características sociodemográficas menos adaptadas en contraste con el de CS y el de pacientes con $ICS \geq 17$, junto a un perfil clínico de mayor gravedad respecto a éste último grupo.
- 3) Los pacientes con menor duración de la abstinencia (AC) mostrarán unas características sociodemográficas menos favorables que los CS y que aquellos con más tiempo sin consumir (AL), así como un patrón clínico más severo que éstos últimos.

Características neuropsicológicas

- 4) El grupo $ICS \leq 16$ presentará peor rendimiento cognitivo en las pruebas neuropsicológicas en comparación con el grupo $ICS \geq 17$, especialmente en aquellas que impliquen velocidad de procesamiento de la información, habilidad visuo-espacial y funcionamiento ejecutivo.

- 5) Factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes modularán su rendimiento cognitivo.

Características circadianas

- 6) Los pacientes con TCS en tratamiento presentarán unos horarios de sueño-vigilia y una tipología circadiana orientados hacia la matutinidad. Su patrón rítmico de la DST será más robusto que el del grupo de CS.
- 7) El grupo con $ICS \geq 17$ se caracterizará por presentar unos horarios de sueño-vigilia y una tipología circadiana más orientados a la matutinidad, en comparación con el grupo de $ICS \leq 16$. Además, presentará indicadores de mejor funcionamiento circadiano en el ritmo de la DST.
- 8) Los pacientes con menor duración de la abstinencia (AC) mostrarán una ritmicidad circadiana más influida por el consumo en contraste con aquellos con mayor duración de la abstinencia (AL), como son la tipología circadiana vespertina y un ritmo de DST de menor amplitud y retrasado de fase.

Características de las estrategias de afrontamiento

- 9) En comparación con los datos normativos de referencia, los pacientes con TCS exhibirán un uso de EA más disfuncionales.
- 10) El grupo con $ICS \leq 16$ mostrará un perfil de EA más desadaptativo que el grupo $ICS \geq 17$.
- 11) Las características clínicas de los pacientes con TCS se relacionarán con las EA que utilicen para afrontar el tratamiento y ello estará modulado por la EIC.

Capítulo 6

MÉTODO

En este capítulo se expondrán las principales características de los participantes incluidos así como el procedimiento general seguido en los tres estudios que constituyen la presente tesis doctoral. Los detalles específicos de cada estudio, como son las características de la muestra, los instrumentos utilizados o análisis estadísticos se describen en cada estudio en particular en el capítulo 7.

6.1. Participantes

Los pacientes incluidos en los tres estudios presentaban una edad comprendida entre los 18 y los 55 años. Todos ellos estaban vinculados a recursos asistenciales para el tratamiento de TCS ubicados en la provincia de Barcelona: Centro de Atención y Seguimiento (CAS) de Mataró, comunidad terapéutica La Coma (Asociación ATRA) y Proyecto Hombre Cataluña (comunidad terapéutica y proyecto nocturno). Sólo se consideraron varones dada su alta prevalencia en las admisiones a tratamiento por TCS y para evitar que las diferencias de sexo en las variables medidas pudieran influir en los resultados. Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes considerados en cada estudio fueron los mismos.

Los **criterios de inclusión** fueron:

- Diagnóstico actual o pasado de TCS, aún en tratamiento, que fuera confirmado por una entrevista diagnóstica que siguiera los criterios del DSM-IV-TR (APA, 2000) o los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), por parte del centro de procedencia o por el investigador. Éste fue confirmado, en todos los casos, en la visita de inclusión.
- Tener en el momento de la realización del estudio al menos tres meses de abstinencia, confirmado mediante exámenes toxicológicos por el centro de procedencia. El objetivo de este criterio fue evitar la posible influencia en los resultados de los síntomas asociados al uso de drogas, del síndrome de abstinencia o de los efectos del tratamiento farmacológico que puede administrarse durante la desintoxicación o primera fase de la deshabitación.

Se establecieron como **criterios de exclusión**:

- Sexo femenino.
- Edad inferior a 18 años y superior a 55 años.
- Presencia de retraso mental y/o trastornos generalizados del desarrollo, así como de deterioro cognitivo o físico que imposibilitara la correcta aplicación de las pruebas seleccionadas.
- Presencia de trastorno mental grave del espectro psicótico, depresión mayor, trastorno bipolar o de la personalidad, que fuera confirmado por una entrevista

diagnóstica con criterios del DSM-IV-TR (APA, 2000) o los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10; WHO, 2015), por parte del centro de procedencia o por el investigador. En todos los casos se confirmó esta información en la primera sesión de evaluación.

En el estudio 2 también se incluyó una muestra de CS que procedía mayoritariamente de la comunidad de Murcia (cesión de los datos por parte del Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia) y, en menor medida, de Barcelona. Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los pacientes con TCS, añadiendo que no podían presentar diagnóstico de TCS actual ni pasado según el DSM-IV-TR (APA, 2000).

6.2. Procedimiento

Los estudios fueron aprobados por el comité ético de la Universidad de Barcelona (número de registro: IRB00003099) vinculados al proyecto de investigación más amplio “Psicobiología de la patología dual”, se realizaron de acuerdo a los principios éticos de la declaración de Helsinki (*World Medical Association*, 2013) y, en el caso del estudio 2, también se siguieron los estándares éticos internacionales para la investigación en cronobiología (Portaluppi et al., 2010). Ninguno de los participantes recibió compensación económica por su colaboración, excepto la devolución verbal de los principales resultados de la evaluación por parte del investigador o del terapeuta de referencia (según prefiriera el centro asistencial).

Los pacientes con diagnóstico de TCS se incorporaron de forma consecutiva a medida que los centros de procedencia los derivaban (Figura 14). El registro de datos de cada participante se realizó aproximadamente en cuatro sesiones de una hora y media de duración, realizadas individualmente y en su centro de procedencia. El proceso por el que pasaban los pacientes a lo largo del estudio puede dividirse en seis etapas que se describen a continuación.

- 1) Derivación y toma de contacto.** Los profesionales de los centros colaboradores en donde los pacientes seguían el tratamiento para el TCS detectaban posibles candidatos en función de nuestros criterios de inclusión/exclusión y facilitaban su diagnóstico y principales datos clínicos al investigador. En el caso de los centros ambulatorios, también nos proporcionaban el contacto de los pacientes para poder realizar un primer contacto telefónico en el que se les explicaba de un modo general el procedimiento del estudio y, si estaban interesados en participar, se concertaba una primera sesión de evaluación. Para los candidatos que procedían de comunidades terapéuticas y que, por tanto, tenían más limitadas las vías de comunicación, el propio profesional derivador era quién les proponía participar en el estudio y, en caso de aceptar, también se encargaba de coordinar el primer encuentro con el investigador.

- 2) **1ª sesión de evaluación.** En primer lugar se explicaban los objetivos del estudio, procedimiento, tratamiento de los datos y se resolvían las posibles dudas que surgieran. Si el paciente aceptaba participar, se firmaba el consentimiento informado (ver Anexo 1). En segundo lugar se procedía a la recogida de datos sociodemográficos y clínicos mediante la administración de una entrevista diseñada específicamente para el proyecto de investigación en el que se enmarca esta tesis (ver Anexo 2). También se aplicaba la entrevista SCID-I (First et al., 1999) con la finalidad de confirmar el diagnóstico facilitado por los profesionales derivadores y el cumplimiento de nuestros criterios de inclusión/exclusión, la Escala de Impresión Clínica Global (ICG; Guy, 1976) como medida subjetiva de la impresión clínica y el *Drug Abuse Screening Test* (Skinner, 1982) para evaluar la gravedad de la adicción. Además, en el caso de las personas fumadoras de tabaco también se administraba el Test Fagerström de Dependencia a la Nicotina (Heaterton et al., 1991). Finalmente, se colocaba al paciente un *data logger* (Thermochron iButton[®] DS1921H devices; Maxim Integrated Products, Sunnyvale, California, USA) para el registro de la DST que debía llevar durante las 48 horas siguientes.
- 3) **2ª sesión de evaluación.** Esta sesión se programaba como mínimo tres días después de la primera con la intención de que se hubiera podido completar el registro de la DST y el paciente entregase el *data logger* al investigador. Ello permitía que, en caso de que el almacenamiento de datos de temperatura no se hubiera realizado correctamente, se pudiera repetir. Por otra parte, se evaluaban las características cronobiológicas con el CSM (Smith et al., 1989) y el *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire* (SPAQ; Rosenthal et al., 1984), en sus versiones españolas (Adan et al., 2005 y Adan et al., 2006, respectivamente). Seguidamente se administraba la versión española (Cano-García et al., 2007) del CSI (Tobin et al., 1989) con la finalidad de evaluar las estrategias con las que los pacientes afrontaban el tratamiento. La última prueba que se administraba era el subtest de dígitos (en orden directo y en orden inverso) de la *Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Version* (WAIS-III; Wechsler, 2001). Debido a la exhaustiva batería neuropsicológica que se aplicaba (ver Tabla 7), la pasación de tareas cognitivas se distribuyó en varias sesiones.
- 4) **3ª sesión de evaluación.** Se continuaba con la evaluación neuropsicológica aplicando las pruebas en el siguiente orden: subtests de vocabulario y de cubos de la WAIS-III (Wechsler, 2001), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT; Rey, 1964; Schmid, 1996) y finalmente tanto la parte A como la parte B del *Trail Making Test* (TMT-A y TMT-B; Partington & Leiter, 1949; Reintan, 1955).
- 5) **4ª sesión de evaluación.** En la última sesión de evaluación se finalizaba el estudio neurocognitivo con las pruebas informatizadas en este orden: *Iowa Gambling Task* (IGT; Bechara et al., 1994) con la versión de Kilgard (1997), *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST; Grant & Berg, 1948), Test de Orientación de Líneas de Benton (TOLB; Benton et al., 1983) con la versión de Estévez-

González (2001) y, en último lugar, la prueba de la Torre de Hanoi (Lucas, 1983, en Allouche et al., 1994) con la versión de González-Vilches (2000).

- 6) **Devolución de resultados.** Tras finalizar las sesiones de evaluación, en todos los casos se realizó la devolución de los resultados a los participantes. Para ello, se redactaba un informe con los resultados que era entregado tanto al paciente como al profesional de referencia. Además, si los derivadores lo veían oportuno, también se ofrecía una devolución verbal a cada participante en el mismo centro donde seguía el tratamiento.

Tabla 7. Batería neuropsicológica administrada (estudio 1).

Pruebas neuropsicológicas	Dominio cognitivo evaluado
Subtest de vocabulario (WAIS-III)	CI verbal premórbido
Subtest de cubos (WAIS-III)	CI manipulativo premórbido
<i>Trail Making Test</i> , parte A	Velocidad de procesamiento de la información
Subtest dígitos, parte dígitos en orden directo (WAIS-III)	Amplitud atencional y concentración
Test de Orientación de Líneas de Benton	Percepción visuo-espacial
<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>	Memoria verbal inmediata y diferida, curva de aprendizaje y susceptibilidad a la interferencia
<i>Trail Making Test</i> , parte B	Memoria operativa, flexibilidad cognitiva e inhibición cognitiva de secuencias automáticas
Subtest dígitos, parte dígitos en orden inverso (WAIS-III)	Atención ejecutiva y memoria operativa
Prueba de la Torre de Hanoi	Planificación y resolución de problemas
<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	Flexibilidad cognitiva, creación de conceptos, resolución de problemas, inhibición y aprendizaje
<i>Iowa Gambling Task</i>	Toma de decisiones con influencia de un factor emocional

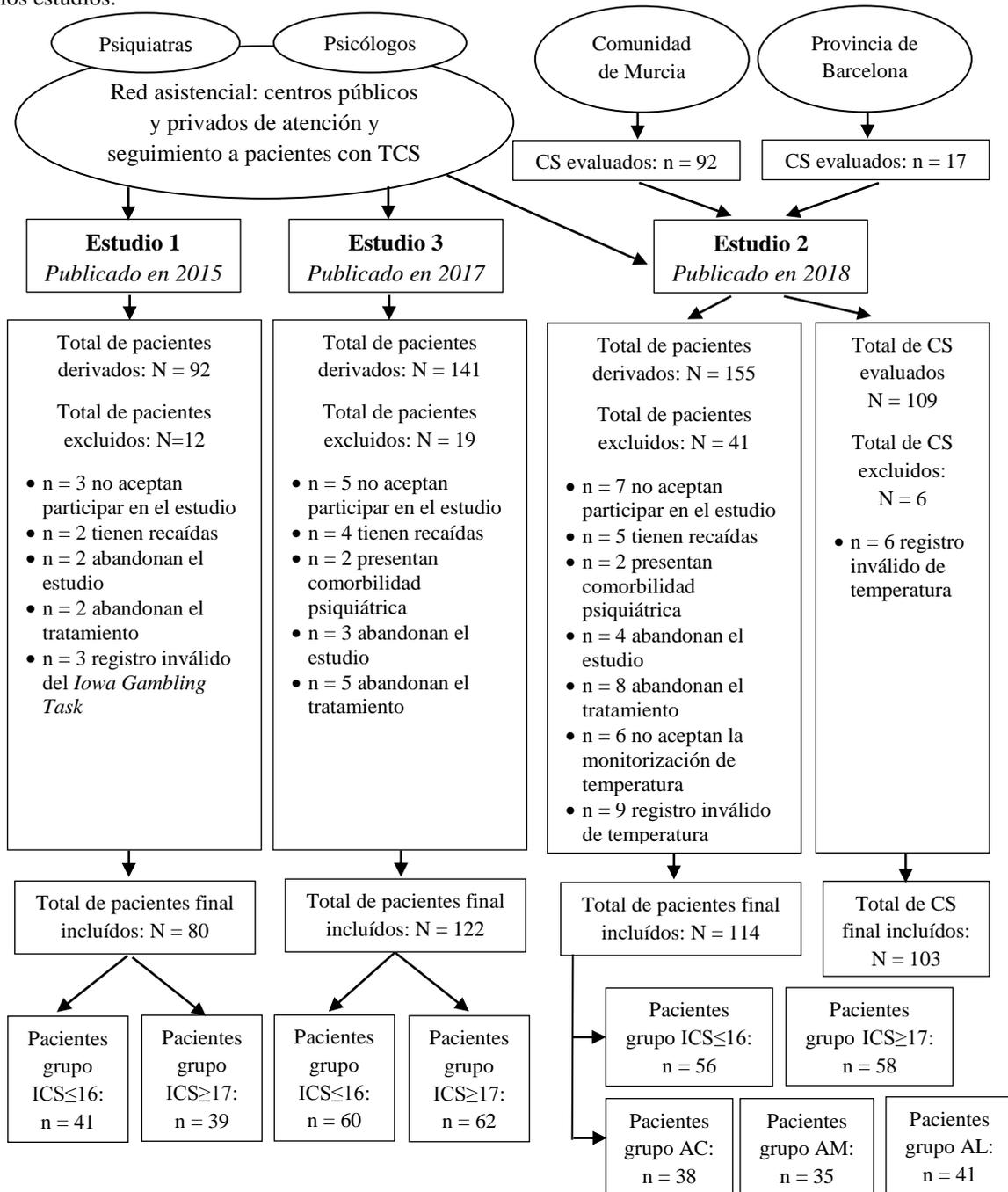
WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Version*; CI: coeficiente intelectual.

Los estudios se llevaron a cabo de un modo secuencial y los pacientes incluidos en ellos fueron acumulativos. El tamaño de la muestra varió entre los trabajos por este motivo y por otros como abandonos y recaídas durante la recogida de datos, problemas de registro, etc. los cuales se especifican en la Figura 14. La clasificación de los sujetos en cada uno de los grupos clínicos se realizó posteriormente a las sesiones de evaluación. En los tres estudios la muestra total de pacientes con TCS se distribuyó en dos grupos en función de la EIC ($ICS \leq 16$ o $ICS \geq 17$), punto de corte empleado por primera vez por Ehrenreich et al. (1999), excluyéndose el consumo de cafeína o nicotina. Además, en el estudio 2 los pacientes también se clasificaron en tres grupos en función de la duración de su abstinencia (AC, AM o AL).

En relación a los voluntarios o controles sanos (CS), sólo se incluyeron en el protocolo de investigación con la finalidad de poder contrastar el patrón rítmico de la DST de los pacientes (estudio 2). Por ello, el procedimiento al que se sometieron constó

de una primera sesión en la que se explicaban los detalles de la investigación y se firmaba el consentimiento informado, tras lo que se recogían datos epidemiológicos y se descartaba la presencia de los criterios de exclusión -incluido el TCS- y seguidamente se les colocaba el *data logger* (Thermochron iButton® DS1921H devices; Maxim Integrated Products, Sunnyvale, California, USA) para la monitorización de la DST. Transcurrido el intervalo estipulado de dos días de registro, se les volvía a citar para recoger el dispositivo y comprobar que el registro de datos era correcto.

Figura 14. Pacientes con trastorno por consumo de sustancias (TCS) y controles sanos (CS) incluidos en los estudios.



ICS \leq 16: inicio del consumo a los 16 años o antes; ICS \geq 17: inicio del consumo a los 17 años o después; AC: abstinencia corta; AM: abstinencia media; AL: abstinencia larga.

Capítulo 7

RESULTADOS

En este capítulo se presentaran los resultados de los tres trabajos que configuran la tesis doctoral y que han sido publicados en las siguientes revistas científicas¹:

Estudio 1

Capella, M. M., Benaiges, I., & Adan, A. (2015). Neuropsychological performance in polyconsumer men under treatment. Influence of age of onset of substance use. *Scientific Reports*, 5, 12038. doi:10.1038/srep12038

Factor de impacto de la revista (JCR): 5,228 (año 2015).

Categoría: Ciencia multidisciplinaria (*Science Citation Index*); Q1 (7/62).

Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep12038>

Estudio 2

Capella, M. M., Martinez-Nicolas, A., & Adan, A. (2018). Circadian rhythmic characteristics in men with substance use disorder under treatment. Influence of age of onset of substance use and duration of abstinence. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 373. doi: 3389/psyt.2018.00373

Factor de impacto de la revista (JCR): 2,857 (año 2017, último disponible).

Categoría: Psiquiatría (*Social Science Citation Index*); Q2 (45/142).

Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2018.00373/full>

Estudio 3

Capella, M. M., & Adan, A. (2017). The age of onset of substance use is related to the coping strategies to deal with treatment in men with substance use disorder. *PeerJ*, 5, e3660. doi: 10.7717/peerj.3660

Factor de impacto de la revista (JCR): 2,118 (año 2017).

Categoría: Ciencia multidisciplinaria (*Science Citation Index*); Q2 (19/62).

Disponible en: <https://peerj.com/articles/3660/>

¹En cada estudio se ha conservado el formato de abreviaciones, citación de trabajos en texto y listado de referencias según las normas de la revista de publicación.

7.1. Estudio 1

Rendimiento neuropsicológico en hombres policonsumidores en tratamiento. Influencia de la edad de inicio del consumo de sustancias

RESUMEN

La neurocognición es un factor clave en el desarrollo y mantenimiento de los Trastornos por Consumo de Sustancias (TCS). Sin embargo, numerosos aspectos están todavía por estudiar en este ámbito. En este estudio se dilucida la influencia de la edad de inicio del consumo (EIC) de sustancias en el curso clínico y el rendimiento neuropsicológico de pacientes con TCS, así como la influencia de los años de escolarización, la duración del consumo y el coeficiente intelectual premórbido (CI) en los resultados cognitivos obtenidos. Se aplicó una batería neuropsicológica exhaustiva para evaluar distintos dominios cognitivos a 80 varones policonsumidores, 41 con ICS temprano (a los 16 años o antes: $ICS \leq 16$) y 39 con ICS tardío (a los 17 años o después: $ICS \geq 17$). Los pacientes se hallaban en tratamiento con al menos 4 meses de abstinencia confirmada mediante exámenes toxicológicos. El grupo $ICS \leq 16$ presentó una clínica más grave, menor CI premórbido y también peor rendimiento en velocidad de procesamiento de la información, visuo-percepción y planificación. Los años de duración del consumo explicaron las diferencias en planificación y velocidad de procesamiento. En este trabajo se discute la naturaleza premórbida o adquirida de las alteraciones cognitivas halladas.

Palabras clave: cognición, trastorno por consumo de sustancias, policonsumidores, edad de inicio del consumo, duración del consumo.

Neuropsychological performance in polyconsumer men under treatment. Influence of age of onset of substance use

ABSTRACT

Neurocognition is a key factor in the development and maintenance of Substance Use Disorders (SUD). However, there are still several aspects that need to be studied in this area. In this study, we elucidate the influence of age of onset of substance use (OSU) on the clinical course and neuropsychological performance of substance use disorder (SUD) patients, as well as to explore the influence of years of education, duration of drug use and premorbid intelligence quotient (IQ) on the cognitive results obtained. An exhaustive neuropsychological battery was used to assess different cognitive domains in 80 male polyconsumers, 41 with earlier OSU (16 years or before: $OSU \leq 16$) and 39 with later OSU (17 years or later: $OSU \geq 17$). The patients were under treatment with at least 4 months of abstinence confirmed by urinalysis. The $OSU \leq 16$ group presented a worse clinical state, as well as a lower premorbid IQ and worse performance in processing speed, visual perception and planning skills. The duration of drug use may account for the differences in planning and processing speed. In this work we discuss the premorbid or acquired nature of the cognitive deficits found.

Keywords: cognition, substance use disorders, polydrug users, age of onset of substance use, duration of drug use.

INTRODUCTION

The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC, 2014) considers substance use as a public health issue that has severe consequences on individuals and communities. Despite the improvements in prevention and treatment of Substance Use Disorders (SUD), the world levels of consumption are significantly high (Palmer et al., 2009). This may be partly due to the fact that several genetic and environmental factors intervene in the onset and maintenance of SUD (Kreek et al., 2012), which in turn causes a wide array of clinical symptomatology (Kendler et al., 2013) and response to intervention (Kampman et al., 2007). Thus, it is necessary to study new ways to improve our knowledge of the etiopathogenesis of SUD, its typologies and the relevant associated variables both its prevention and rehabilitation.

In this line, neuropsychology has made valuable contributions in recent years. Some studies, scarce but promising, indicate that incorporating cognitive rehabilitation in the treatment of addiction optimizes the results of traditional interventions (Bates et al., 2013; Pedrero et al., 2011). This is consistent with current models of development and maintenance of SUD where the role of biological and neurocognitive factors stands, in addition to environmental factors (Kreek et al., 2012).

Thus, it has been shown that SUD patients show alterations in cognitive functions such as inhibitory or executive control (McGue et al., 2001; Squeglia et al., 2014), working memory (Weiland et al., 2012) or visuospatial skills (Thoma et al., 2011), even before consumption onset. In addition, several studies support that cognitive impairment due to consumption is related to both duration and severity of addiction, there being dose-dependent relationships (Passeti et al., 2008), although more studies are needed to establish a reliable relationship between cognitive impairment and the severity of SUD. Likewise, it has been shown that the greater the cognitive impairment, poorer are the treatment outcomes (Fals-Stewart et al., 1992; Streeter et al., 2008). Specifically, deficits in inhibitory control and cognitive flexibility may affect the ability of patients to focus attention and direct their behavior to new and alternative goals which are incompatible with substance use-related behaviors (Mohamed et al., 2006).

In the study of the relationship between cognitive functions, and the development and characteristics of SUD, special attention has been paid to modulating factors such as the type of substance used (Schweinsburg et al., 2011), the pattern of consumption or duration of drug use (Madoz-Gúrpide et al., 2011). While some studies have also highlighted the relevance of the age of onset of substance use (OSU), new studies are needed to provide more robust data about their relationship, particularly in cases of polyconsumption or considering specific ages of OSU. However, in samples of alcoholic patients, an earlier OSU has been linked to increased intensity of personality traits linked to consumption, such as high Novelty Seeking or low Harm Avoidance (Cloninger, 2013; Pedrero et al., 2011), worse clinical course (Kendler et al., 2013) and greater structural and functional brain alterations (Elofson et al., 2013). In polyconsumers, early OSU has also been associated with greater cognitive impairment

(Muñoz & Graña, 2011). Furthermore, consumption in adolescence implies greater cognitive impairment compared to adulthood (Castellanos-Ryan et al., 2013; Johnson et al., 2000), due to the different critical periods for brain maturation (Crews et al., 2007). Thus, the study of typologies of addicts based on their cognitive performance and their clinical implications considering the age of OSU is a research area of undoubted clinical interest.

In several studies with cannabis consumers, neuropsychological differences have been observed depending on whether consumption begins at age 16 or earlier, or at age 17 or later. Individuals with an earlier OSU perform lower in tasks of visual exploration (Ehrenreich et al., 1999), processing speed and cognitive flexibility (Jockers-Scherübl et al., 2007); have lower verbal intelligence quotient (VIQ) (Pope et al., 2003) and show less cerebral and gray matter volume (Wilson et al., 2006). The cut-off age used in these studies was based on three characteristics of brain ontogeny: (a) between 12 and 15 years the network involved in visual scanning reaches its peak development (Kunert et al., 1996); (b) compared with the serotonergic system, the dopaminergic and endocannabinoid systems, which are key in prefrontal functioning, mature earlier (Sundram, 2006), being almost defined by the end of puberty (Lambe et al., 2000); (c) by age 15 there is one last peak in cortical changes (Shaw, 2006). However, the only study that used this cutoff age with mostly cocaine and alcohol consumers did not replicate earlier findings (Benaiges et al., 2013).

Our work has three aims. The first is to study the differences in the clinical course of polyconsuming men diagnosed with SUD, depending on whether they initiated substance use at age 16 or earlier ($OSU \leq 16$) or at age 17 or later ($OSU \geq 17$). The second is to assess the differences in their neuropsychological performance. Unlike previous works where only one type of cognitive function has been studied, in the current work we have administered a comprehensive battery of neuropsychological tests sensitive to the characteristics of SUD patients. Our third goal is to explore, regardless of the groups, if the age of patients, age of OSU, years of education, duration of drug use and the premorbid intelligence quotient (IQ) modulate their neurocognitive performance.

MATERIALS AND METHODS

Study design and participants

In a cross-sectional study design, we enrolled 80 patients linked to different healthcare resources for SUD treatment. All were male, given the high prevalence of this gender in admissions to treatment for SUD (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, 2015) and to avoiding bias on the results due to sex differences (Nolen-Hoeksema, 2004). Informed consent was obtained from all participants, who were not compensated for their collaboration in the study.

The inclusion criteria were: current or past diagnosis of SUD, ongoing treatment, confirmed by a diagnostic interview according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revised (DSM-IV-TR) (American Psychiatric

Association, 2000) criteria, established by their treating clinician or a trained clinical researcher; with abstinence for at least 4 months at the time of the study (excluding caffeine or nicotine consumption), confirmed by urinalysis. The exclusion criteria were: female gender; age below 18 and above 55; presence of mental retardation or pervasive developmental disorder, history of traumatic brain injury or neurological injury, or cognitive or physical impairment that would preclude the correct application of the selected tests; and presence of a comorbid axis I mental disorder confirmed by a diagnostic interview according to DSM-IV-TR criteria.

The patients were added consecutively according to the centers' referral, without taking into account the OSU variable. After collecting the information, the sample was classified into two groups depending on whether substance use had begun at age 16 or earlier ($OSU \leq 16$; $n = 41$) or at age 17 or later ($OSU \geq 17$; $n = 39$). The age cut-off was based on neurodevelopmental characteristics, similarly to what had been done in previous studies with cannabis consumers (Kunert, et al., 1996; Lambe et al., 2000; Shaw et al., 2006; Sundram, 2006).

Experimental protocol of this study was approved by the University of Barcelona' ethic committee and the methods were carried out in accordance with the ethical principles of the declaration of Helsinki.

Clinical measures

Information was collected on sociodemographic (age, marital status, educational and economic status) and clinical (presence of organic pathology, psychiatric and substance use family history, suicidal attempts, past treatment for SUD, consumption pattern, type of drugs used, age of onset substance use, duration of drug use, typology of treatment regimen, medication, abstinence periods and relapses) variables, using a structured interview. This information was confirmed with the medical history of the centers database and with the patients treating psychiatrist. Furthermore, daily consumption of cigarettes and caffeine beverages was recorded. The *Fagerström* test of nicotine dependence (Heatterton et al., 1991) was administered to smokers. All participants were administered the Clinical Global Impression questionnaire (CGI) (Guy, 1976), as a subjective measure of the clinical severity.

Neuropsychological assessment

Cognitive functioning was assessed by a comprehensive battery of cognitive measures, extensively validated and routinely used (Lezak, 2004). The administration of the tests was distributed into two separate sessions of two hours each, always in a fixed order alternating verbal and manipulative tests. All participants completed the battery. The Vocabulary and Block Design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Third Edition Scale Revised (WAIS-III) (Wechsler, 2001) were administered to assess the premorbid VIQ and performance IQ (PIQ), respectively (Lezak, 2004). Attention span was measured with the Digit Span Subtest of the WAIS-III. The Trail Making Test part A (TMT-A) (Reitan, 1995) was administered as a measure of processing speed. We

assessed visuospatial perception with the Judgment of Line Orientation Test (JLOT) (Benton et al., 1983), in their computerized version of Estévez-González (2001). Declarative, immediate and delayed memory variables were assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Schmidt, 1893). Finally, we measured the performance in different components of executive functions: the Trail Making Test part-B (TMT-B) (Reitan, 1995) and the Digits Backwards Subtest of the WAIS-III for the working memory; the Tower of Hanoi (Lucas, 1893), in their four disk computerized version of González-Vilches (2000) for the planning and problem solving; the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Grant & Berg, 1948), in their computerized version of Estévez-González (2001), for the cognitive flexibility, reasoning and problem solving; and the Iowa Gambling Test (IGT) (Bechara et al., 1994), in their computerized version of Kilgard (1997), for the decision making with risk.

Statistical analysis

Differences between groups in the sociodemographic and clinical variables were explored with the Mann-Whitney U test (U) or with the Chi Square test for categorical variables. If the quantitative data fulfilled the necessary conditions, the Student's t-test (t) was used; when the conditions were not met, the nonparametric Mann-Whitney U test (U) was used instead.

Differences in neuropsychological performance were assessed using analysis of covariance (ANCOVA), multiple analysis of covariance (MANCOVA) or with repeated measures MANCOVA (RM MANCOVA), depending on the task. The Bonferroni test was applied in all analyses to reduce the occurrence of a type 1 error. The effect size was calculated with the partial Eta squared (η_p^2) index, assuming a value of 0.01 as low, of 0.04 as moderate and of 0.1 as high (Huberty, 2012). Age and years of education were considered as covariates, given their known effects on cognitive performance (Voineskos et al., 2012; Salthouse, 2013) and because they presented high standard deviations in both groups.

The two groups differed in duration of drug use and in the scores obtained in the Vocabulary and Block Design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Third Edition (WAIS-III). These subtests are considered measures of premorbid IQ (Lezak, 2004; Vanderploeg et al., 1995). Moreover, the effects of duration of drug use on neuropsychological performance are well known (Fernández-Serrano et al., 2010; Lezak, 2004). Thus, we explored their possible influence on the neuropsychological results, together with age and years of schooling. This was done in two steps. Firstly, the analyses of covariance were repeated for all the cognitive tasks considering the five covariates. Secondly, a confirmatory analysis was performed using a stepwise regression analysis, in order to study their influence on those neuropsychological tasks in which a loss of significance was observed when compared to the first analysis. We consider the total sample, considering the neuropsychological measures as dependent variables and introducing as independent variables the age of OSU, age, years of schooling and duration of consumption, and the scores in the

Vocabulary and Block Design subtests. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; version 15.0), considering bilateral statistical significance with an established type 1 error at 5% ($p < .05$).

RESULTS

Differences in sociodemographic and clinical data

With respect to sociodemographic variables, the OSU \leq 16 and OSU \geq 17 groups provided no significant differences in any of them: age, years of education, marital and economic status. The overall sample was aged 20 to 55 (36.45 ± 8.20) and most of the patients had completed the Spanish compulsory education (from 6 to 16 years, grades 1 to 10). See Table 8.

Table 8. Descriptive statistics (frequencies or mean and standard error) of the sociodemographic data for the two groups and the statistical contrasts carried out.

	OSU \leq 16 (N = 41)	OSU \geq 17 (N = 39)	Statistical contrasts	<i>p</i> values
Sociodemographic data				
Age (yr)	34.83 \pm 1.29	38.15 \pm 1.26	$t = -1.84$.070
Years of education	10.02 \pm 0.29	10.72 \pm 0.43	$U = 634.50$.097
Marital status			$X^2 = 2.49$.646
Single	56.1%	51.3%		
Stable partner	9.8%	5.1 %		
Married	19.5%	17.9%		
Separate/Divorced	14.6%	25.6%		
Economic status			$X^2 = 4.47$.346
Active	22.0%	43.6%		
Disability pension	24.4%	15.4%		
Sick leave	4.9%	2.6%		
Unemployed	26.8%	20.5%		
No income	22%	17.9%		

OSU \leq 16: Onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: Onset of substance use at age 17 or later; yr: years.

The analyses of the clinical variables did indicate significant differences between groups, being more frequent in the OSU \leq 16 group to have relatives with SUD ($p = .044$). With respect to SUD data, the OSU \leq 16 group had a higher rate of patients in residential rather than in ambulatory treatment ($p = .003$) and with a higher rate of polyconsumption ($p = .008$) (see Table 9). They also had lower age of OSU ($p = .0001$), greater duration of drug use ($p = .001$) and higher rates of relapse ($p = .039$). The groups did not differ in the type of substance used or in the months of abstinence. In the total sample, the substances most frequently used were cocaine (95%), alcohol (77.5%) and cannabis (48.8%).

Table 9. Descriptive statistics (frequencies or mean and standard error) of clinical and related to SUD data for the two groups and the statistical contrasts carried out.

	OSU \leq 16 (N = 41)	OSU \geq 17 (N = 39)	Statistical contrasts	<i>p</i> values
Clinical data				
Relatives with SUD			<i>U</i> = 666.00	.044
Yes	24.4%	7.7%		
No	75.6%	92.3%		
Relatives with psychiatric disorder			<i>U</i> = 772.50	.762
Yes	65.9%	69.2%		
No	34.1%	30.8%		
Number of suicidal attempts	0.39 \pm 0.14	0.13 \pm 0.05	<i>U</i> = 716.50	.227
Past treatment for SUD			<i>U</i> = 773.50	.762
Yes	36.4%	33.3%		
No	63.4%	66.7%		
Daily number of cigarettes for tobacco smokers	13.05 \pm 1.12	12.38 \pm 1.5	<i>U</i> = 760.00	.698
Fagerström Score for tobacco smokers			<i>U</i> = 483.00	.913
Low Dependence	34.3%	32.1%		
Moderate Dependence	54.3%	57.1%		
High Dependence	11%	10.7%		
Daily beverages with caffeine	2.23 \pm 0.28	3.78 \pm 1.24	<i>U</i> = 679.50	.238
Substance use data				
Consumption pattern				
One substance	12.2%	23.1%	<i>U</i> = 712.50	.203
Two substances	22.1%	41.0%	<i>U</i> = 647.00	.068
Polydrug use	65.7%	35.9%	<i>U</i> = 560.00	.008
Substances used ^a				
Cocaine	95.1%	94.9%	<i>U</i> = 797.50	.959
Alcohol	82.9%	71.8%	<i>U</i> = 710.50	.236
Cannabis	58.5%	38.5%	<i>U</i> = 639.00	.074
Opioids	22%	15.4%	<i>U</i> = 747.00	.455
Ecstasy	22%	7.7%	<i>U</i> = 685.50	.076
Hallucinogens	17.1%	5.1%	<i>U</i> = 704.00	.093
Sedatives	4.9%	5.1%	<i>U</i> = 797.50	.959
Age of OSU (yr)	14.93 \pm 0.19	23.03 \pm 1.12	<i>U</i> = 1.50	.0001
Duration of drug use (yr)	19.39 \pm 1.26	13.12 \pm 1.62	<i>t</i> = 3.58	.001
Typology of treatment regimen			χ^2 = 9.12	.003
Residential	82.9%	51.3%		
Ambulatory	17.1%	48.7%		
Number of psychotropics including treatment			<i>U</i> = 689.50	.215
None	56.1%	71.8%		
One	26.8%	12.8%		
More than one	17.1%	15.4%		
Months of abstinence	7.76 \pm 0.71	8.31 \pm 0.73	<i>U</i> = 713.00	.399
Number of relapses	1.49 \pm 0.32	0.64 \pm 0.16	<i>U</i> = 679.50	.039
Clinical Global Impression (CGI)	2.36 \pm 0.23	2.16 \pm 0.20	<i>U</i> = 681.00	.659

SUD: Substance Use Disorder; OSU \leq 16: Onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: Onset of substance use at age 17 or later; OSU: Onset of substance use; yr: years.

^a Percentages will not equal 100 as each participant may take more than one substance of abuse.

In the total sample, an additional analysis was carried out considering the treatment regimen (residential or ambulatory), to assess whether this was an indicator of clinical severity related to the recruitment of patients in both regimes and not related to the age of OSU. No significant differences between groups were found regarding age ($t_{(39)} = 1.899$; $p = .065$), years of education ($U = 549.50$; $p = .102$) or scores in the Block Design subtest ($t_{(39)} = 1.19$; $p = .544$). Instead, significant differences were found in duration of drug use ($t_{(39)} = 0.826$; $p = .030$) and in the Vocabulary subtest scores ($t_{(39)} = -0.764$; $p = .016$).

Differences in neuropsychological functioning

Considering age and years of education as covariates, significant differences between groups were found in the Vocabulary ($p = .007$) and Block Design ($p = .019$) subtests, where the OSU \leq 16 group had a worse performance in both. This group also took longer ($p = .003$) to complete the TMT-A. Regarding the JLOT, the OSU \leq 16 group performed worse in all the parameters measured: number of correct answers ($p = .024$) and reaction time ($p = .038$) (see Table 9).

In addition, in the Tower of Hanoi test the OSU \leq 16 group required more number of movements ($p = .045$), committed more errors ($p = .262$) and showed a higher reaction time ($p = .009$) (see Table 10). No differences between groups were found in the other neuropsychological tasks: Digits Forward, Digits Backwards, RAVLT, TMT-B, WCST and IGT.

Influence on neuropsychological functioning of age of onset of substance use, age, years of education, duration of drug use, premorbid verbal and performance IQ

First, comparing cognitive performance taking age, years of education, duration of drug use and score in Vocabulary and Block Design as covariates eliminated intergroup differences observed previously (see Table 10 and Table 11).

Second, considering the total sample, the regression analysis indicated that the model was significant in only three neuropsychological tasks: TMT-A, JLOT and Tower of Hanoi (see Table 12). In these three cognitive domains, the significant variables were Block Design, duration of drug use and age of OSU, explaining more than 17% of the variance. Block Design explained 34% of the variance of the number of correct answers in the JLOT ($p = .0001$) and, together with age of OSU, 17% of the variance of reaction time ($p = .0001$). Block Design and duration of drug use accounted for 29% of the variance in the TMT-A. Finally, duration of drug use explained 20% of the variance in reaction time in the Tower of Hanoi ($p = .0001$).

Table 10. Results of ANCOVA, MANCOVA or RM MANCOVA analyses considering two or five covariables, with mean and standard deviations of the groups of patients in a first group of neuropsychological tasks.

Neuropsychological tasks	OSU \leq 16 (N = 41)	OSU \geq 17 (N = 39)	Age and Years of education covariables			Age, Years of education, Duration of drug use (yr), Vocabulary and Block Design Scores covariables		
			<i>F</i>	<i>p</i> values	Effect Size	<i>F</i>	<i>p</i> values	Effect Size
PREMORBID IQ								
Vocabulary (WAIS-III). Direct Score	40.24 \pm 6.76	44.97 \pm 5.94	7.71	.007	.09			
Block Design (WAIS-III). Direct Score	41.09 \pm 11.56	46.31 \pm 10.06	5.74	.019	.07			
ATTENTION SPAN								
Digits Forward (WAIS-III). Direct Score	8.10 \pm 1.63	8.77 \pm 1.88	1.52	.221	.02	0.40	.530	.10
PROCESSING SPEED								
TMT-A (Seconds)	27.15 \pm 8.84	22.28 \pm 7.04	9.42	.003	.11	0.99	.322	.17
VISUOSPATIAL PERCEPTION								
Judgment of Line Orientation Test								
Number of correct answers	23.60 \pm 3.90	25.44 \pm 3.19	5.30	.024	.07	0.12	.726	.64
Reaction Time (milliseconds)	7487.18 \pm 2576.25	6455.85 \pm 2044.21	4.47	.038	.06	0.05	.822	.05
VERBAL MEMORY								
AVLT (Number of recorded words)			0.40 ^a	.531	.01	0.34 ^a	.847	.13
A1	5.24 \pm 1.32	5.82 \pm 1.60	1.67	.201	.02	0.87	.355	.15
A2	8.12 \pm 1.82	8.15 \pm 1.84	0.00	.977	.00	0.49	.488	.11
A3	9.93 \pm 2.01	10.13 \pm 2.52	0.11	.739	.00	0.31	.577	.09
A4	11.02 \pm 1.98	11.23 \pm 2.21	0.08	.775	.00	0.08	.775	.06
A5	11.80 \pm 2.21	12.21 \pm 1.92	0.82	.367	.00	0.16	.687	.07
Total words from list A	46.10 \pm 8.09	47.54 \pm 8.47	0.41	.523	.01	0.00	.994	.05
B1 (interference list)	4.98 \pm 1.33	5.00 \pm 1.70	0.00	.955	.00	0.13	.720	.07
A6	9.27 \pm 2.96	9.74 \pm 2.82	0.58	.448	.01	0.71	.403	.13
A7	9.07 \pm 2.90	9.38 \pm 2.73	0.41	.522	.01	0.10	.753	.06
REC A/15	13.49 \pm 1.69	13.35 \pm 1.66	0.20	.656	.00	0.39	.536	.09

yr: years; OSU \leq 16: Onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: Onset of substance use at age 17 or later; IQ: intelligence quotient; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Third Edition; TMT-A: Trail Making Test part A; AVLT: Auditory Verbal Learning Test; A1, A2, A3, A4, A5: Number of words recalled in 5 consecutive trials from list A; B1: Number of words recalled from list B; A6: Number of words recalled from list A immediately after the recall list B; A7: Delayed recall of list A after 15 minutes; REC15: Number of correctly recognized words from list A.

^aResults of the RM MANCOVA for five trials.

Table 11. Results of ANCOVA or MANCOVA analyses considering two or five covariables, with mean and standard deviations of the groups of patients on executive function tests.

Executive functions tests	OSU \leq 16 (N = 41)	OSU \geq 17 (N = 39)	Age and Years of education covariables			Age, Years of education, Duration of drug use (yr), Vocabulary and Block Design Scores covariables		
			<i>F</i>	<i>p</i> values	Effect Size	<i>F</i>	<i>p</i> values	Effect Size
Digits Backwards (WAIS-III). Direct Score	5.88 \pm 2.00	6.33 \pm 1.97	0.62	0.433	0.01	0.01	.975	.05
TMT-B (seconds)	73.20 \pm 33.0	67.51 \pm 36.48	0.96	0.331	0.01	0.24	.623	.08
Tower of Hanoi								
Number of movements	29.95 \pm 11.71	24.95 \pm 9.26	3.90	0.045	0.05	1.56	.217	.23
Number of errors	1.68 \pm 2.00	1.34 \pm 2.17	1.27	0.262	0.02	0.21	.651	.07
Reaction Time (seconds)	209.38 \pm 145.90	149.97 \pm 78.95	7.22	0.009	0.09	0.14	.712	.07
WCST								
Trials administered	91.23 \pm 18.22	91.10 \pm 18.41	0.10	0.752	0.00	1.71	.195	.25
Total correct	73.95 \pm 11.79	72.44 \pm 8.60	0.03	0.870	0.00	0.68	.412	.13
Total errors (%)	17.35 \pm 8.58	18.74 \pm 7.33	0.63	0.429	0.01	1.51	.223	.29
Perseverative errors (%)	4.80 \pm 7.09	5.08 \pm 4.86	0.00	0.952	0.00	1.00	.321	.18
Non-perseverative errors (%)	11.35 \pm 3.27	15.23 \pm 12.24	3.49	0.066	0.04	0.18	.666	.07
Conceptual level responses (%)	76.23 \pm 15.72	76.41 \pm 10.74	0.06	0.806	0.00	0.62	.434	.12
Categories completed	5.85 \pm 0.80	5.72 \pm 1.08	0.35	0.554	0.01	0.41	.522	.10
Trials to first category	14.65 \pm 13.20	15.72 \pm 18.83	0.04	0.853	0.00	1.30	.258	.20
Failure to maintain set	0.90 \pm 1.26	0.95 \pm 1.52	0.18	0.693	0.00	0.76	.387	.14
Learn to learn	-1.68 \pm 4.29	-1.15 \pm 4.45	0.37	0.548	0.01	0.02	.889	.05
Reaction Time (milliseconds)	3307.65 \pm 1256.26	2950.62 \pm 1324.49	1.31	0.256	0.02	0.04	.836	.06
Iowa Gambling Task								
Total of the 100 trials	1.84 \pm 20.82	12.92 \pm 31.52	2.15	0.147	0.03	1.92	.171	.28

OSU \leq 16: Onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: Onset of substance use at age 17 or later; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Third Edition; yr: years. TMT-B: Trail Making Test part B; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; IGT: Iowa Gambling Task.

Table 12. Multiple linear regression for each neuropsychological task that has shown differences between groups considering the independent variables Age of onset of substance use, Age, Years of education, Duration of drug use, Vocabulary and Block Design Scores.

Neuropsychological tasks	Adjusted <i>R</i>	<i>F</i>	<i>IV</i> ^a	β Standardized	<i>p</i> values	Tolerance	VIF
TMT-A (seconds)	0.29	16.84	Duration of drug use (yr)	- 0.42	.0001	0.91	1.09
			Block Design (Direct Score)	0.26	.02	0.91	1.09
Judgment of Line Orientation Test							
Number of correct answers	0.34	41.72	Block Design (Direct Score)	0.59	.0001	1.00	1.00
Reaction Time (milliseconds)	0.17	9.22	Age of onset of substance use (yr)	- 0.26	.01	0.99	1.01
			Block Design (Direct Score)	- 0.33	.002	0.99	1.01
Tower of Hanoi							
Number of movements ^b							
Reaction Time (seconds)	0.20	19.12	Duration of drug use (yr)	0.46	.0001	1.0	1.0

IV: Independent Variables; VIF: Variance inflation factor; TMT-A: Trail Making Test part A; yr: years.

^a Only significant variables are presented that comprise each explicative model; ^b Any explicative model was significant.

DISCUSSION

This study examines, for the first time, the possible existence of clinical and neurocognitive differences in polydrug addicts depending on whether their substance use began at age 16 or earlier, or at age 17 or later. In addition, we also assess the effect of age of onset, age, years of education, duration of drug use and premorbid IQ on cognitive performance for the total sample.

The groups did not differ in any sociodemographic parameter studied or in the main substance of consumption. Moreover, they did not differ in the variables that affect cognition, such as duration of abstinence (Kosten & O'Connor, 2003; West et al., 1994), rates of caffeine and nicotine intake (Lezak, 2004) or use of psychotropic drugs (Barker et al., 2004), and therefore we discarded their effects on the results of neuropsychological performance.

The OSU \leq 16 group presented a more severe clinical pattern, characterized by the presence of more family history of SUD, higher relapse rate, the need for a more intensive treatment regimen to achieve abstinence, greater duration of drug use and consumption of more substances. Only Pope et al. (Pope et al., 2003) studied the family history of substance abuse in cannabis consumers, obtaining no differences between the OSU \leq 16 and OSU \geq 17 groups. However, our results on the age of OSU are revealing and link with the observation that, for alcoholic patients, younger ages of first use have been associated with worse clinical course of SUD (Kendler et al., 2013).

We observed several differences in neuropsychological functioning between groups. Controlling the effect of age and years of education, the OSU \leq 16 group presented lower premorbid IQ in both the verbal component (VIQ), measured using the Vocabulary subtest and in the performance component (PIQ), measured through the Block Design subtest. These cognitive differences have not been found in cannabis addicts with brief periods of abstinence (Ehrenreich et al., 1999). In contrast, consumers with age of OSU \leq 16 and longer periods of abstinence, more similar to our sample, show lower VIQ (Pope et al., 2003). This suggests that when patients begin consumption at age 17 or later, with the maintenance of abstinence the speed of recovery in global cognitive ability is higher than in those who began consumption at age 16 or earlier.

Two hypotheses might explain the lower IQ of the OSU \leq 16 group: the existence of a worse cognition prior to consumption or a higher effect of overall neurotoxicity associated to the age of OSU. In the case of lower VIQ, some results seem to be more indicative of the hypothesis of lower cognitive ability prior to consumption: (a) participants in this group had a higher rate of family history of SUD, a characteristic related to the presence of cognitive impairment in their descendants even if the latter have not consumed (Sundram, 2006); (b) the estimate is made from the Vocabulary subtest, where performance is more preserved after neurological damage, thus making it the most widely accepted as a measure of premorbid cognitive functioning (Lezak, 2004). In contrast, the origin of the low PIQ raises more questions. In this case, other evidence supports the hypothesis of a greater brain damage arising from SUD: (a)

although the Block Design subtest is commonly used as a measure of premorbid PIQ, its performance is sensitive to attacks to the central nervous system (Nelson, 1994); (b) since this task is related to perceptual organization (Lezak, 2004), whose neurological substrate shows a critical maturation period prior to age 16 (Luria, 1986), consumption at age 16 or earlier could promote aberrant synaptic reorganizations that would chronically alter its functionality. However, it is noteworthy that, contrary to this second hypothesis, visuospatial deficits have been found in patients with a family history of SUD (Thoma et al., 2011) as well as lower PIQ associated with development of SUD in adulthood (Pechtel et al., 2012), which would support the hypothesis of a worse premorbid PIQ. Unfortunately, the design of our study does not allow us to clarify these issues at the moment.

In addition, the $OSU \leq 16$ group showed lower speed of processing and slower visuo-perceptual skills, as well as higher deficits in planning. However, no differences were observed in tasks of attention, verbal memory, working memory, cognitive flexibility or abstract reasoning, nor were there alterations in the processes of risk decision-making. Moreover, when premorbid IQ and duration of drug use were controlled in the analyses, all cognitive differences between groups disappeared. The linear regression analyses with the total sample allowed us to elucidate these results.

At lower PIQ scores, the patients performed worse in the task of visual perception and showed slower processing speed. Therefore, we cannot confirm that consumption at age 16 or earlier is related to higher deficits in these skills since the lower premorbid IQ interferes with their performance.

However, it should be highlighted that the age of OSU also modulated the visuo-perceptual performance of the participants: when it was lower, they needed more time to respond to the stimuli in this task. This would support the idea that drug consumption at age 16 or earlier may alter the optimal neurodevelopment, and its consequence would imply specific visuo-perceptual deficits. Since in our area of study no previous work had considered this cognitive function (Benaiges et al., 2013; Ehrenreich et al., 1999; Pope et al., 2003; Jockers-Schrübl et al., 2007), more data are needed to sustain this hypothesis.

Nevertheless, our results indicate that the variable with greater explanatory power regarding planning abilities and processing speed is the duration of drug use. This is consistent with evidence that repeated use of substances is associated with morphological brain changes in both gray and white matter. In polydrug patients, as consumption becomes chronic, it has been observed greater volume reduction in the prefrontal cortex (Liu et al., 1998), associated with planning skills (Finchman et al., 2002). In cocaine users, increased abnormalities in the corpus callosum also correlate with greater impulsivity and lack of planning (Lim et al., 2008; Moeller et al., 2004). Therefore, differences in duration of drug use could underlie some results that, unlike ours, have observed different executive functioning and processing speed between the $OSU \leq 16$ and $OSU \geq 17$ groups (Jockers-Scherübl et al., 2007).

The interpretation of our results is subject to limitations. Most of the sample consisted of polydrug users, making it impossible to separate the differential effect of each type of substance on neurocognition (Schweinsburg et al., 2011). Although this is a frequent limitation with this type of patients (Fernández-Serrano et al., 2010), in our study its effect is relatively controlled since the groups did not differ in the main substances used. Future studies should consider the main substance associated with the diagnosis of dependence, since it is possible that it plays a role in the explanatory model of performance in visual perception, planning and processing speed, together with the age of OSU, duration of drug use and PIQ. In addition, it would be interesting to incorporate designs that contribute to clarify the etiology and clinical course of cognitive deficits observed in the OSU \leq 16 group and its relation to clinical severity.

Although our results should be interpreted with caution, they may have clinical implications. SUD patients may benefit from cognitive rehabilitation (Bates et al., 2013; Pedrero et al., 2011), because cognitive deficits and clinical course are related (Passetti et al., 2008). Therefore, neuropsychological assessment and rehabilitation in SUD treatment programs, especially in patients with OSU \leq 16, could improve adherence and response to interventions. This is relevant because our results confirm that the duration of drug use is related to cognitive impairment on executive performance and processing speed, which could increase the difficulty of rehabilitation (Mohamed et al., 2011). Finally, it would be interesting to develop longitudinal studies assessing the presence of cognitive disorders in the OSU \leq 16 group prior to consumption and, therefore, help to consider this age group as a target population in primary prevention programs.

In conclusion, the cut-off age considered in our study allows us to differentiate typologies of polydrug addicts in relation to their clinical severity and cognitive functioning, so that taking them into consideration could contribute to improve SUD prevention and treatment programs. The OSU \leq 16 group presents a more severe clinical pattern: higher rates of family history of SUD, greater number of relapses, a consumption pattern characterized by the use of more substances and the need for interment to achieve similar abstinence. They also show lower IQ scores, higher visuoperceptual and planning deficits and slower processing speed. The lower VIQ could be a premorbid characteristic, and the lower PIQ and visuoperceptual skills could be either the result of consumption on the neurodevelopment as characteristics prior to the SUD. Further work is required to shed light on this issue. The difficulties in planning and greater slowdown in information processing may be related to the duration of drug use, which make it highly relevant both for the study of neuropsychological characteristics in the field of addictions as well as for tertiary prevention programs.

Acknowledgments

This work was supported by grants from the Spanish Ministry of Science and Innovation (PSI2009-12300), the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PSI2012-32669). We thank the Man Project Foundation in Catalonia, ATRA Association and Mental Health and Addictions Division of the Mataró Hospital for

providing the patients in the sample. We are grateful to Silvia López-Vera and Julia Elena Marquez-Arrico who assisted in collecting data.

Author contributions

A. A. conceived the original idea for the study, sought funding, wrote the protocol and managed the day to day running of the study. M. M. C. and I. B. collected the sample data. M. M. C. carried out all the data analyses. The manuscript was written by M. M. C. and A. A. with input from I. B. There are no conflicts of interest by any author. All authors have approved the final manuscript.

Additional information

Competing financial interests: The authors declare no competing financial interests.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. text rev.* (Washington D. C., American Psychiatric Association, 2000).
- Barker, M. J., Greenwood, K. M., Jackson, M. & Crowe, S. F. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS Drugs* 18, 37-48; DOI: 10.1002/hup.453 (2004).
- Bates, M. E., Buckman, J. F. & Nguyen, T. T. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. *Neuropsychol. Rev.* 23, 27-47; DOI: 10.1007/s11065-013-9228-3 (2013).
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H. & Anderson, S. W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7-15; DOI: 10.1016/0010-0277(94)90018-3 (1994).
- Benaiges, I., Serra-Grabulosa, J. M., Prat, G. & Adan, A. Executive functioning in individuals with schizophrenia and/or cocaine dependence. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 28, 29-39; DOI: 10.1002/hup.2279 (2013).
- Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R. & Spreen, O. *Contributions to neuropsychological assessment.* (New York, Oxford University Press, 1983).
- Castellanos-Ryan, N., O'Leary-Barrett, M. & Conrod, P. J. Substance-use in childhood and adolescence: A brief overview of developmental processes and their clinical implications. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 22, 41-46 (2013).
- Cloninger, C. R. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 236, 410-416; DOI: 10.1126/science.2882604 (1987).

- Crews, F., He, J. & Hodge, C. Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86, 189-199; DOI: 10.1016/j.pbb.2006.12.001 (2007).
- Ehrenreich, H. *et al.* Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 142, 295-301; DOI: 10.1007/s002130050892 (1999).
- Elofson, J., Gongvatana, W. & Carey, K. B. Alcohol use and cerebral white matter compromise in adolescence. *Addic. Behav.* 38, 2295-2305; DOI: 10.1016/j.addbeh.2013.03.001 (2013).
- Fals-Stewart, W. & Schafer, J. The relationship between length of stay in drug-free therapeutic communities and neurocognitive functioning. *J. Clin. Psychol.* 48, 539-543 (1992).
- Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., Río-Valle, J. S. & Verdejo-García, A. Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J. Psychopharmacol.* 24, 1317-1332; DOI: 10.1177/0269881109349841 (2010).
- Fincham, J. M., Carter, C. S., van Veen, V., Stenger, V. A. & Anderson, J. R. Neural mechanisms of planning: a computational analysis using event-related fMRI. *Proc. Ntl. Acad. Sci. USA* 99, 3346-3351; DOI: 10.1073/pnas.052703399 (2002).
- Grant, D. A. & Berg, E. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J. Exp. Psychol.* 38, 404-411; DOI: 10.1037/h0059831 (1948).
- Guy, W. *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) assessment manual.* (Rockville, National Institute of Mental Health, 1976).
- Heaterton, T. F., Kozlowski, L. T, Frecker, R. C. & Fagerström, K. O. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance questionnaire. *Brit. J. Addic.* 86, 1119-1127; DOI: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x (1991).
- Huberty, C. J. A history of effect sizes indices. *Educa. Psychol. Meas.* 62, 227-40; DOI: 10.1177/0013164402062002002 (2002).
- Jockers-Scherübl, M. C. *et al.* Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 1054-1063; DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.03.006 (2007).

- Johnson, B. A., Cloninger, C. R., Roache, J. D., Bordnick, P. S. & Ruiz, P. Age of onset as a discriminator between alcoholic subtypes in a treatment-seeking outpatient population. *Am. J. Addic.* 9, 17-27; DOI: 10.1080/10550490050172191 (2000).
- Kampman, K. M. *et al.* A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. *J. Clin. Psychopharmacol.* 27, 344-351; DOI: 10.1097/jcp.0b013e3180ca86e5 (2007).
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, K. & Sundquist, J. A latent class analysis of drug abuse in a national Swedish sample. *Psychol. Med.* 43, 2169-2178; DOI: 10.1017/S0033291713000081 (2013).
- Kosten, T. R. & O' Connor, P. G. Management of drug and alcohol withdrawal. *New England J. Med.* 348, 1786-1795; DOI: 10.1056/nejmra020617 (2003).
- Kreek, M. J. *et al.* Opiate addiction and cocaine addiction: Underlying molecular neurobiology and genetics. *J. Clin. Invest.* 122, 3387-3393; DOI: 10.1172/jci60390 (2012).
- Kunert, H. J., Derichs, G. & Irle, E. Entwicklung von Aufmerksamkeitsfunktionen im Kindesalter: Ergebnisse einer vorläufigen Normierung der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) an 9- bis 12jährigen Kindern. *Zeitschrift Neuropsychol.* 7, 92-113 (1996).
- Lambe, E. K., Krimer, L. S. & Goldman-Rakic PS. Differential postnatal development of catecholamine and serotonin inputs to identified neurons in prefrontal cortex of rhesus monkey. *J. Neurosci.* 20, 8780-8787 (2000).
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. W. *Neuropsychological assessment. 4th ed.* (Oxford, Oxford University Press, 2004).
- Lim, K. O. *et al.* Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug Alc. Dep.* 92, 164-172; DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2007.07.019 (2008).
- Liu, X., Matochik, J. A., Cadet, J. L & London, E. D. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* 18, 243-252; DOI: 10.1016/s0893-133x(97)00143-7 (1998).
- Lucas É. *Récréations Mathématiques (III)*. (Paris, Gauthier-Villars, 1893).
- Luria, A. R. *El cerebro en acción*. (Barcelona, Martínez Roca, 1986).

- Madoz-Gúrpide, A., Blasco-Fontecilla, H., Baca-García, E. & Ochoa-Mangado, E. Executive dysfunction in chronic cocaine users: an exploratory study. *Drug Alc. Dep.* 117, 55-58; DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.030 (2011).
- McGue, M., Iacono, W. G., Legrand, L. N., Malone, S. & Elkins, I. Origins and consequences of age at first drink. Associations with Substance-Use Disorders, disinhibitory behavior and psychopathology, and P3 Amplitude. *Alcohol Clin. Exp. Res* 25, 1156-1165; DOI: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02330.x (2001).
- Moeller, F. G. *et al.* Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 30, 610-617; DOI: 10.1038/sj.npp.1300617 (2004).
- Mohamed, S., Bondi, M. W., Kasckow, J. W., Golshan, S. & Jeste, D. V. Neurocognitive functioning in dually diagnosed middle aged and elderly patients with alcoholism and schizophrenia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 21, 711-718; DOI: 10.1002/gps.1528 (2006).
- Muñoz, J. J. & Graña, J. L. Las funciones ejecutivas en subtipos de drogodependientes en tratamiento. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense* 11, 29-50 (2011).
- Nelson, H. E. in *The assessment of psychoses: a practical handbook* (eds. Barnes, T. R. E. & Nelson, H. E) 85-104. *London: Chapman and Hall* (1994).
- Nolen-Hoeksema, S. Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clin. Psychol. Rev.* 24, 981-1010; DOI: 10.1016/j.cpr.2004.08.003 (2004).
- Observatorio Español Droga Toxicomanías. *Estadísticas 2013: Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España.* Available at: http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/2_Informe_2013.pdf (Accessed on January 3, 2015).
- Palmer, R. H. *et al.* Developmental epidemiology of drug use and abuse in adolescence and young adulthood: Evidence of generalized risk. *Drug Alc. Dep.* 102, 78-87; DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2009.01.012 (2009).
- Passetti, F., Clark, L., Mehta, M. A., Joyce, E. & King, M. Neuropsychological predictors of clinical outcome in opiate addiction. *Drug Alc. Dep.* 94, 82-91; DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2007.10.008 (2008).
- Pechtel, P., Woodman, A. & Lyons-Ruth, K. Early maternal withdrawal and nonverbal childhood IQ as precursors for substance use disorder in young adulthood: Results of a 20-year prospective study. *Inter. J. Cognitive Therapy* 5, 316-329; DOI: 10.1521/ijct.2012.5.3.316 (2012).

- Pedrero, E. J. *et al.* Diferencias de personalidad entre adictos al alcohol y controles emparejados: Relación con sintomatología frontal y subtipos de adictos. *Psicothema* 23, 100-106 (2011).
- Pope, Jr. HG. *et al.* Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alc. Dep.* 69, 303-310; DOI: 10.1016/s0376-8716(02)00334-4 (2003).
- Reitan, R. The relation of Trail Making Test to organic brain damage. *J. Consulting Psychol.* 19, 393-394; DOI: 10.1037/h0044509 (1995).
- Salthouse, T. A. Within-cohort age-related differences in cognitive functioning. *Psychol. Sci.* 24, 123-130; DOI: 10.1177/0956797612450893 (2013).
- Schmidt, M. *Rey auditory Verbal Learning Test: A Handbook.* (Lutz F. L., Psychological Assessment Resources, 2011).
- Schweinsburg, A. D., Schweinsburg, B. C., Nagel, B. J., Eyster, L. T. & Tapert, S. F. Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction* 106, 564-573; DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.03197.x (2011).
- Shaw, P. *et al.* Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 440, 676-679; DOI: 10.1038/nature04513 (2006).
- Squeglia, L. M., Jacobus, J., Nguyen-Louie, T. T. & Tapert, S. F. Inhibition during early adolescence predicts alcohol and marijuana use by late adolescence. *Neuropsychology* 28, 782-790; DOI: 10.1037/neu0000083 (2014).
- Streeter, C. C. *et al.* Performance on the Stroop predicts treatment compliance in cocaine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology* 33, 827-836; DOI: 10.1038/sj.npp.1301465 (2008).
- Sundram, S. Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 21, 245-254; DOI: 10.1002/hup.762 (2006).
- Thoma, R. J. *et al.* Adolescent substance abuse: the effects of alcohol and marijuana on neuropsychological performance. *Alc. Clin. Exp. Res.* 35, 39-46; DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01320.x (2011).
- United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report.* Vienna: UNODC; 2014. Available at: http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf (Accessed on January 7, 2015).

- Vanderploeg, R. D. & Schinka, J. A. Predicting WAIS-R IQ premorbid ability: Combining subtest performance and demographic variable predictors. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 10, 225-239; DOI: 10.1093/arclin/10.3.225 (1995).
- Voineskos, A. A. *et al.* Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiol. Aging* 33, 21-34; DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.009 (2012).
- Wechsler D. *WAIS-III: Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos-III. Adaptación española (2nd ed.)*. (Madrid, TEA Ediciones, 2001).
- Weiland, B. J. *et al.* Resiliency in adolescents at high risk for substance abuse: flexible adaptation via subthalamic nucleus and linkage to drinking and drug use in early adulthood. *Alc. Clin. Exp. Res.* 36, 1355-1364; DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01741.x (2012).
- West, R. & Gossop, M. Overview: a comparison of withdrawal symptoms from different drug classes. *Addiction* 89, 1483-1489; DOI: 10.1111/j.1360-0443.1994.tb03747.x (1994).
- Wilson, W. *et al.* morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J. Addict. Dis.* 19, 1-22; DOI: 10.1300/j069v19n01_01 (2006).

7.2. Estudio 2

Características rítmicas circadianas en hombres con trastorno por uso de sustancias en tratamiento. Influencia de la edad de inicio del consumo de sustancias y de la duración de la abstinencia

RESUMEN

Existe evidencia de la influencia recíproca entre la alteración de los ritmos circadianos y los Trastornos por Consumo de Sustancias (TCS), y parte del éxito del tratamiento de estos trastornos se basa en la recuperación rítmica del paciente. Nuestro objetivo es dilucidar el efecto del tratamiento para los TCS en la ritmicidad circadiana teniendo en cuenta, por primera vez, la edad de inicio del consumo de sustancias (EIC) y la duración de la abstinencia. Registramos los horarios de sueño-vigilia, el cronotipo y la temperatura distal de la piel de 114 pacientes con TCS con al menos 3 meses de abstinencia, considerando si habían comenzado el consumo a los 16 años o antes ($ICS \leq 16$, $n = 56$) o a los 17 o después ($ICS \geq 17$, $n = 58$), y según si la duración de la abstinencia era corta (AC: de tres a cinco meses, $n = 38$), media (AM: de seis a nueve meses, $n = 35$) o larga (AL: más de nueve meses, $n = 41$). Además, comparamos el patrón de temperatura distal de la piel de los pacientes con una muestra similar de controles sanos (CS, $N = 103$). Los pacientes con TCS mostraron tendencia a la matutinidad y mayores valores nocturnos, amplitud y estabilidad, un mejor ajuste al modelo de coseno y menor temperatura mínima e índice de circadianidad en el ritmo distal de la temperatura de la piel, en contraste con el grupo CS. Los grupos $ICS \geq 17$ y AL mostraron un patrón de temperatura de la piel distal más robusto, así como características clínicas más leves en comparación con los grupos $ICS \leq 16$ y AC, respectivamente. Las alteraciones circadianas asociadas al consumo de sustancias parecen mejorar con el tratamiento, aunque la edad de ICS y la duración de la abstinencia son variables moduladoras. Nuestros resultados enfatizan la necesidad de incluir estrategias cronobiológicas que mejoren la ritmicidad circadiana tanto en los programas de prevención como de rehabilitación de los TCS. La medición del ritmo de temperatura de la piel distal, un procedimiento simple y fiable, podría considerarse un indicador de respuesta al tratamiento en pacientes con TCS.

Palabras clave: abstinencia, ritmo circadiano, cronotipo, temperatura distal de la piel, inicio del consumo de sustancias, horarios de sueño-vigilia, trastorno por consumo de sustancias.

Circadian rhythmic characteristics in men with substance use disorder under treatment. Influence of age of onset of substance use and duration of abstinence

ABSTRACT

There is evidence of the reciprocal influence between the alteration of circadian rhythms and Substance Use Disorders (SUD), and part of the success of the SUD treatment lays in the patient's rhythmic recovery. We aim to elucidate the effect of the SUD treatment in circadian rhythmicity considering, for the first time, the age of onset of substance use (OSU) and duration of abstinence. We registered the sleep-wake schedules, the chronotype and the distal skin temperature of 114 SUD patients with at least 3 months of abstinence, considering whether they had begun consumption at age 16 or earlier ($OSU \leq 16$, $n = 56$) or at 17 or later ($OSU \geq 17$, $n = 58$), and duration of abstinence as short (SA: three to five months, $n = 38$), medium (MA: six to nine months, $n = 35$) or long (LA: more than nine months, $n = 41$). Moreover, we compared the patients' distal skin temperature pattern with a similar sample of healthy controls (HC, $n = 103$). SUD patients showed a morningness tendency and higher night values, amplitude and stability, a better adjustment to the cosine model and lower minimum temperature and circadianity index in the distal skin temperature rhythm, in contrast to the HC group. The $OSU \geq 17$ and LA groups showed a more robust distal skin temperature pattern, as well as milder clinical characteristics when compared to the $OSU \leq 16$ and SA groups, respectively. The circadian disturbances associated to substance consumption seem to improve with treatment, although the age of OSU and the duration of abstinence are modulating variables. Our results highlight the need to include chronobiological strategies that boost circadian rhythmicity both in SUD prevention and rehabilitation programs. The measurement of distal skin temperature rhythm, a simple and reliable procedure, could be considered an indicator of response to treatment in SUD patients.

Keywords: abstinence, circadian rhythm, chronotype, distal skin temperature, onset of substance use, sleep-wake schedules, substance use disorder.

INTRODUCTION

During adolescence there is a higher risk to begin substance consumption (Grant et al., 2016; UNODC, 2017a), and an early age of onset of substance use (OSU) is associated to the future development of Substance Use Disorders (SUD) (Woodcock et al., 2015) and to more severe clinical characteristics (Capella et al., 2015; Capella & Adan, 2017; Eddie et al., 2015; Hammond et al., 2014; Kendler et al., 2013). Therefore, it is crucial to improve substance consumption prevention programs, as well as to consider the age of OSU and its clinical implications in SUD treatments. Chronobiology is here an area of high interest thanks to the evidence collected in the last decades.

Biological rhythms are essential to survival, and their alteration has been consistently linked to a wide range of health problems (Çalıyurt, 2017; Sohail et al., 2015), including SUD. Circadian rhythms (lasting around 24 hours) deserve special attention given their relevance in both work and clinical performance. They are endogenously generated by the body's biological clock, located in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, although they are synchronized with the environmental rhythm of light-darkness (Sarabia et al., 2008; Rosenwasser, 2009). Several functions, both physiological (body temperature, hormone secretion, wake-sleep cycle, etc.) and psychological (mood, cognitive performance, etc.), show an evident circadian rhythmicity (Adan, 1993; Çalıyurt, 2017; Maierova et al., 2016; Mohawk et al., 2012).

Some parameters, such as body temperature or melatonin secretion, are considered biological markers of circadian rhythmicity (Arendt 2003; Benloucif et al. 2008). In recent years, there is a growing interest to measure distal skin temperature, since it is easy to record and reflects internal temporal order reliably (Bonmati-Carrion et al., 2014; Harper-Smith et al., 2010; Martinez-Nicolas et al., 2013; Sarabia et al., 2010). Distal skin temperature has been validated for sleep-wake detection (Ortiz-Tudela et al., 2014a), and it can be used instead of dim-light melatonin onset to predict the internal phase (Bonmati-Carrion et al., 2014), since it remains after demasking procedures (Martinez-Nicolas et al., 2013). Its usefulness has been proven in very different populations, among others, babies and older people (Batinga et al., 2015), mild cognitive impairment (Ortiz-Tudela et al., 2014b), sleep-disordered breathing (Martinez-Nicolas et al., 2017) or in patients with metabolic syndrome (Bandín et al., 2013).

Different studies show that substance consumption alters the expression of circadian rhythmicity, and this can last for months after the onset of abstinence (Falcón & McClung, 2009; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). The most frequent alterations are a decrease in the amplitude and a phase delay in circadian functions, seen both in body temperature and in melatonin secretion (Conroy et al., 2012; Hasler et al., 2014, 2015). In this regard, the genes regulating the circadian system seem to be involved in the activity of the reward system in response to substance use (Abarca et al., 2002; Becker-Krail & McClung, 2016; Perreau-Lenz et al., 2009), and it is suggested that alterations in its activity contribute to the vulnerability of developing a SUD (Becker-Krail &

McClung, 2016; Logan et al., 2017; Ozburn et al., 2015). Moreover, substance consumption may modify the genetic expression with more or less permanent changes, depending on the severity of consumption and the subject's vulnerability (Adan, 2013).

Individuals show circadian rhythm differences depending on their chronotype or circadian typology (morning-, neither-, and evening-type). This is an individual difference, usually assessed with self-informed questionnaires (Di Milia et al., 2013), and which several recent studies have shown to be a crucial health variable. Thus, the evening chronotype is considered a risk factor for substance consumption both for youth and adults (Danielsson et al., 2016; Logan et al., 2017; Prat & Adan, 2011). This has been linked to obtaining a higher reinforcement with consumption (Adan et al., 2012; Adan, 2013; Hasler et al., 2017), and with a greater social jet-lag or desynchronization between the biological and the social clocks (Gamsby et al., 2017; Wittmann et al., 2010). Moreover, evening-type subjects show more personality traits associated to substance use (Prat & Adan, 2013; Tonetti et al., 2010), worse academic and work adjustment (Danielsson et al., 2016; Hysing et al., 2016), less ability to cope with stress (Antúnez et al., 2015) and worse quality of life (Suh et al., 2017).

Several studies have highlighted the importance of the age of onset of substance use on the consequences of those who develop a SUD. When compared to people who begin consumption at 17 or later, those who begin at 16 or earlier have a lower premorbid intelligence quotient (Capella et al., 2015; Pope et al., 2003), a worse neuropsychological performance (Ehrenreich et al., 1999; Jockers-Scherübl et al., 2007), maladaptive treatment-coping strategies (Capella et al., 2017) and a lesser volume of grey brain matter (Wilson et al., 2000). This cut-off age has been based on neurodevelopmental characteristics, such as a possible dysfunction in the dopaminergic and endocannabinoid systems. These systems are key to prefrontal function, have a final peak of cortical changes at about age 15, and are almost completely defined towards the end of puberty (Logan et al., 2017; Sundram, 2006). Bearing in mind that dopamine has been established as a modulator of the circadian system (Korshunov et al., 2017; Logan et al., 2017), it is necessary to explore the possible rhythmic differences in SUD patients considering this cut-off age of onset of consumption. SUD treatment requires an integral, long-lasting approach, where the first year of treatment is considered as a phase of early remission (American Psychiatric Association, 2013), where it is useful to prescribe sleep schedules and stable, morning-type activities to patients. However, we are not aware of any previous studies addressing the influence of age of onset of consumption and duration of abstinence in the rhythmic circadian expression of SUD patients undergoing treatment.

Our work has two aims. The first is to examine the differences in the clinical characteristics of male patients under treatment for SUD, and after the detox phase, depending on whether they initiated substance use at age 16 or earlier ($OSU \leq 16$) or at age 17 or later ($OSU \geq 17$), and the duration of abstinence (short, medium or long). The second is to explore the differences in the circadian rhythmicity of distal skin temperature in SUD patients, according to the age of OSU and duration of abstinence,

compared with a similar sample of healthy controls. We also measure circadian typology and sleep-wake schedules for SUD patients.

MATERIALS AND METHODS

Study design and participants

In a cross-sectional study design, participants were recruited from March 2014 to July 2017. A total of 156 patients were referred to our study by their treating psychiatrist or psychologist. All of them were under SUD treatment in specialized healthcare resources (ambulatory or residential in a therapeutic community) from Barcelona. 41 patients were excluded due to refuse to participate in the study or dropout of it ($n = 11$), psychiatric comorbidity ($n = 2$), drug relapse ($n = 5$), treatment dropout ($n = 8$), refuse temperature monitoring ($n = 6$) or invalid temperature recording ($n = 9$). Thus, 114 participants satisfied our inclusion/exclusion criteria and SUD disorder with cocaine, alcohol, cannabis or opioids as primary drug of dependence. The inclusion criteria were: (a) aged 18 to 55; (b) current or past diagnosis of SUD according to the criteria in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revised (DSM-IV-TR; APA, 2000) and (c) in abstinence for at least 3 months (excluding caffeine or nicotine consumption), to ensure the overcoming of withdrawal symptoms and minimum adherence to treatment, confirmed by urinalysis. The exclusion criteria were: (a) presence of any other medical problems which could interfere in the assessment (such as sensorial deficits or neurological injury); and (b) presence of a comorbid axis I mental disorder confirmed by a diagnostic interview according to DSM-IV-TR criteria. All patients were male, given the high prevalence of this gender in SUD (UNODC, 2017a) and to avoid bias on the results due to sex differences (Adan et al., 2012; Batinga et al., 2015). After collecting the data, patients were assigned to groups according to the age of OSU and the duration of abstinence. To study the effect of the age of OSU, they were assigned to two groups: age of OSU at 16 or earlier ($OSU \leq 16$; $n = 56$), or at 17 or later ($OSU \geq 17$; $n = 58$). The groups based on duration of abstinence were for short abstinence (SA; $n = 38$) from three to five months, for medium abstinence (MA; $n = 35$) from six to nine months, and for long abstinence (LA; $n = 41$) when more than nine months.

Healthy controls volunteers (HC; $n = 103$) were recruited from the community of Murcia and Barcelona with exclusion criteria similar than those in the SUD groups, with the added requirement that they must not present any current or past DSM-IV-TR (APA, 2000) diagnosis.

This study was approved by the ethics committees of the University of Barcelona for the SUD and HC participants, and also by the University of Murcia in the case of the HC. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013) and the international ethical standards of chronobiological research (Portaluppi et al., 2010). Study participants provided written informed consent for participation and were not compensated.

Sociodemographic and clinical measures

Sociodemographic data (age, years of education, marital and economic status) and clinical (presence of substance use and psychiatric pathology in family history, suicidal attempts, consumption pattern, type of drugs used, age of OSU, duration of drug use, type of treatment, current medication, abstinence period, past treatment for SUD, previous relapses, and number of daily cigarettes and caffeine beverages) were collected by means of a structured interview designed specifically for our study, and the Structural Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I; First et al., 2002). This information was confirmed through the patients' treating psychiatrist and the medical history of the centers' databases.

The Clinical Global Impression questionnaire (CGI; Guy, 1976) was applied as a subjective measure of clinical severity. The Spanish version (Pérez & Fernández, 2010) of the Drug Abuse Screening Test (DAST-20; Skinner, 1982) was administered to assess the severity of the SUD. This test provides a total score from 0 to 20 (0 indicating no addiction, 1-5 low, 6-10 intermediate, 11-15 substantial, and 16-20 severe). Furthermore, the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ; Rosenthal et al., 1984) in its Spanish version (Adan et al., 2006) was used to assess seasonality of mood variations. The SPAQ assigns a Global Seasonality Score (GSS) determined by responses to six indices of seasonality (sleep length, mood, social activity, weight, appetite, and energy level) ranging from 0 to 24, and also considers the degree in which seasonal changes are a problem (no, mild, moderate, marked, severe, or disabling). Three categories are established: no seasonal affective disorder [$GSS < 10$], subsyndrome of seasonal affective disorder [$9 < GSS < 12$ and seasonal variations being perceived as a problem, or $GSS > 11$ but seasonal changes being of minor degree], and seasonal affective disorder [$GSS > 11$ and seasonal variations considered minimum as a moderate problem].

Circadian typology and sleep-wake data

The Composite Scale of Morningness (CSM; Smith et al., 1989) in its Spanish version (Adan et al., 2005) was administered to SUD patients as a measure of circadian typology. This test is composed of 13 items with Likert-scale answers, with a total score from 13 to 55. In the Spanish version, the scores for the circadian typologies were 13-25 for the evening-type, 26-36 for the neither-type, and 37-55 for the morning-type. We also collected sleep-wake data through a structured interview designed specifically for our study: total time spent sleeping, wake-up time, bedtime, presence and duration of nap.

Distal skin temperature measurement

Distal skin temperature was registered every ten minutes for 48 hours using the Thermochron iButton[®] DS1921H device (Maxim Integrated Products, Sunnyvale, California, USA), which had an accuracy of $\pm 1^\circ\text{C}$ at 0.125°C (Harper-Smith et al., 2010). In order to reduce the potential masking effect generated by the higher activity of

the dominant hand, the sensor was placed on the wrist of the nondominant hand over the radial artery (Sarabia et al., 2010). Participants were encouraged to maintain their usual lifestyles during temperature measurements.

Statistical analyses

The temperature data were analyzed through the Circadianware™ version 7.1.1 software (Campos et al., 2010). The Cosinor analyses (parametric) were applied to calculate the maximum and minimum temperature, mesor, amplitude, acrophase, Rayleigh vector, and percentage of variance explained by the cosine wave (%V), as well as the Fourier analysis with the first 12 harmonics. Furthermore, the circadianity index was calculated in a similar way to that described in Batinga et al. (2015). A nonparametric analysis was also performed, as previously described by Witting et al. (1990) and Martinez-Nicolas et al. (2011), that provided the interdaily stability (IS), intradaily variability (IV), relative amplitude (RA), maximum mean temperature in five consecutive hours (M5) and its respective timing (TM5), minimum mean temperature in two consecutive hours (L2) and its timing (TL2), minimum mean temperature in 10 consecutive hours (L10) and its timing (TL10). Furthermore, the mean temperature values of four main phases according to local time were calculated, as explained in Batinga et al. (2015): morning decrease (08:00-15:00 hours), afternoon secondary peak (15:00-18:00 hours), evening decrease (18:00-23:00 hours) and night plateau (23:00-08:00 hours).

Descriptive statistics and frequencies were calculated for all groups considered. Differences between groups in the sociodemographic and clinical variables were explored with the Mann-Whitney U test (U) or with the Chi Square test (χ^2) for categorical variables. If the quantitative data fulfilled the necessary conditions, the Student's t-test (t) or the *one-way* analysis of variance (ANOVA) were used. Otherwise, the non-parametric Mann-Whitney U test (U) or the Kruskal-Wallis test were used instead. The internal consistency for the CSM was calculated with the Cronbach's alpha coefficient. Differences in CSM scores were assessed using analysis of covariance (ANCOVA), while the sleep-wake schedules, distal skin temperature parametric (cosinor) and non-parametric data were assessed with three multivariate analyses of covariance (MANCOVA). Age was considered as covariate in all cases, since it could be a confounding factor. These comparisons were performed first attending to the diagnostic (HC or SUD groups), second considering the HC and the age of OSU ($OSU \leq 16$ or $OSU \geq 17$) groups, and third attending to the HC and duration of abstinence (SA, MA or LA) groups, except for the sleep-wake schedules and CSM, since no data were recorded for the HC participants. Additional analyses were performed considering the type of treatment (residential or ambulatory), to assess whether this was an indicator of differences in some circadian measure. The Bonferroni's test was applied in all analyses to reduce the occurrence of a type I error. The effect size was calculated with the partial Eta squared (η^2_p), assuming a value of .01 as low, of .06 as moderate and of .14 as high (Richardson, 2011). Statistical analyses were performed using the Statistical

Package for the Social Sciences (SPSS; version 22.0), considering bilateral statistical significance with an established type I error at 5% ($p < .05$).

RESULTS

Sociodemographic and clinical data

Attending to the sociodemographic data (Table 13), the HC and SUD groups did not differ in age. Nevertheless, although most of the participants had completed the Spanish compulsory education (from 6 to 16 years, grades 1 to 10), the SUD patients had a lower mean in years of education ($p < .001$). Marital status showed higher rates of singles in the SUD group compared to higher rates of married persons in the HC group ($p < .001$), as well as higher rates of unemployed SUD patients compared to higher active workers in the HC group ($p < .001$). The age of OSU and abstinence groups, with no significant age differences between them, had similar results to those obtained by the SUD group compared with the HC group. There were differences in the years of education between the HC and the age of OSU groups ($p < .001$), as well as in the abstinence groups ($p < .001$). The post-hoc analyses showed that the OSU \leq 16 ($p < .001$), SA ($p < .001$), MA ($p = .019$) and LA ($p < .001$) patients had fewer years of education than the HC participants. Moreover, the age of OSU ($p < .001$) and the abstinence ($p < .001$) groups showed lower rates of married and employed persons ($p < .001$) than the HC group.

The analyses of the clinical variables indicated significant differences in the age of the OSU groups, being more frequent in the OSU \leq 16 group to have polydrug use ($p = .014$), residential rather than ambulatory treatment ($p = .010$), and longer duration of drug use ($p < .001$). Furthermore, the groups showed differences in the type of substances used. In the OSU \leq 16 group, there were higher rates of cannabis ($p = .001$) and hallucinogens consumption ($p = .033$). In the total SUD sample, as well as in both groups, the substances more frequently used were cocaine (88.6%), alcohol (71.1%) and cannabis (42.1%). No differences between the OSU groups were found in the other clinical characteristics studied. Table 14.

Tabla 13. Sociodemographic data for all groups.

	HC (N = 103)	Total SUD (N = 114)	Statistical contrasts	
Age (yrs)	37.68 ± 1.11	35.26 ± 0.71	$t = -1.877$ ***	
Years of education	12.50 ± 0.19	10.28 ± 0.22	$U = 1494$ ***	
Marital status			$\chi^2 = 30.484$ ***	
Single	24.6%	53.5%		
Separate/Divorced	9.8%	19.20%		
Married	44.3%	14.9%		
Stable partner	19.7%	12.3%		
Economic status			$\chi^2 = 103.839$ ***	
Active	93.9%	25.4%		
Unemployed	1.0%	31.6%		
No income	0%	21.1%		
Disability pension	5.1%	14.9%		
Sick leave	0%	7%		

	HC (N = 103)	OSU≤16 (N = 56)	OSU≥17 (N = 58)	Statistical contrasts	HC (N = 103)	SA (N = 38)	MA (N = 35)	LA (N = 41)	Statistical contrasts
Age (yrs)	37.68 ± 1.11	34.11 ± 1.17	36.40 ± 0.79	$F = 1.034$	37.68 ± 1.11	34.50 ± 1.21	33.94 ± 1.02	37.10 ± 1.33	$F = 0.976$
Years of education	12.50 ± 0.19	10.10 ± 0.32	10.47 ± 0.31	$F = 23.070$ ***	12.50 ± 0.19	9.89 ± 0.32	10.58 ± 0.47	9.85 ± 0.33	$F = 19.112$ ***
Marital status				$\chi^2 = 28.649$ ***					$\chi^2 = 122.075$ ***
Single	24.6%	50%	56.9%		24.6%	57.9%	65.7%	39%	
Separate/Divorced	9.8%	21.4%	17.2%		9.8%	26.4%	5.7%	24.4%	
Married	44.3%	14.3%	15.5%		44.3%	7.9%	11.4%	24.4%	
Stable partner	19.7%	14.3%	10.3%		19.7%	7.9%	17.1%	12.2%	
Economic status				$\chi^2 = 108.343$ ***					$\chi^2 = 41.789$ ***
Active	93.9%	16.1%	34.5%		93.9%	15.8%	22.9%	36.6%	
Unemployed	1.0%	32.1%	31%		1.0%	26.3%	37.1%	31.7%	
No income	0%	25%	17.2%		0%	31.6%	14.3%	17.1%	
Disability pension	5.1%	19.6%	10.3%		5.1%	18.4%	11.4%	14.6%	
Sick leave	0%	7.1%	6.9%		0%	7.9%	14.3%	0%	

HC: healthy controls; SUD: Substance Use Disorder; yrs: years; OSU≤16: onset of substance use at age 16 or earlier; OSU≥17: onset of substance use at age 17 or later; SA: short abstinence; MA: medium abstinence; LA: long abstinence.

*** $p < .001$.

Regarding the abstinence groups, higher percentage of relatives with SUD was found in the MA group ($p = .026$) in contrast with the SA and LA groups. There were also significant differences in type of treatment, with a higher frequency of patients in residential treatment in the SA group with respect to the MA and LA groups ($p < .001$). Moreover, the CGI showed main effects ($p = .012$), being the LA group significantly better compared to the SA group ($p = .031$). There were no statistically significant differences in the daily consumption of medication in the pharmacologically treated patients between age of OSU groups or among abstinence groups (See Table 15). Moreover, the opioid agonists prescription did not show statistical differences for age of OSU groups (13% for $OSU \leq 16$ and 15.5% for $OSU \geq 17$; $\chi^2 = 0.149$, $p = .699$) or abstinence groups (18.4% for SA, 11.8% for MA and 12.5% for LA; $\chi^2 = 0.811$, $p = .667$).

Circadian typology and sleep-wake characteristics

Cronbach's alpha coefficient of internal reliability for the CSM was adequate for the total SUD sample studied (0.826). Attending to the age of OSU groups, the ANCOVA analysis did not show significant differences in the CSM total score. It is worth mentioning that we found a high percentage of the morning-type in the SUD patients, especially in the $OSU \geq 17$ group (70.7%). The MANCOVA analyses for the sleep-wake schedules (total time spent sleeping, wake-up time, bedtime, presence and duration of nap) also did not yield any significant differences. Similarly, no differences were found in the CSM total score, the circadian typology and the sleep-wake schedules parameters in the duration of abstinence groups (Table 16).

In the additional analyses carried out considering the type of treatment (residential or ambulatory) as an independent variable no significant differences between groups were found regarding the CSM scores or sleep-wake schedules ($p > .193$; in all cases).

Table 14. Clinical data for the whole SUD sample and the age of OSU groups.

Clinical data	Total SUD (N = 114)	OSU \leq 16 (N = 56)	OSU \geq 17 (N = 58)	Statistical contrasts
Relatives with SUD	18.4%	23.2%	13.8%	$\chi^2 = 1.683$
Relatives with others psychiatric disorder	24.6%	25%	24.1%	$\chi^2 = 0.011$
Number of suicidal attempts	0.25 \pm 0.06	0.29 \pm 0.78	0.22 \pm 0.56	$U = 1616.50$
Consumption pattern				
One substance	28.9%	21.4%	36.2%	$\chi^2 = 3.025$
Two substances	32.5%	28.6%	36.2%	$\chi^2 = 0.758$
Polydrug use	38.6%	50%	27.6%	$\chi^2 = 6.039^*$
Substances used ^a				
Cocaine	88.6%	83.9%	93.1%	$\chi^2 = 2.374$
Alcohol	71.1%	75%	67.2%	$\chi^2 = 0.834$
Cannabis	42.1%	57.1%	27.6%	$\chi^2 = 10.212^{***}$
Hallucinogens	15.8%	23.2%	8.6%	$\chi^2 = 4.564^{**}$
Opioids	16.7%	19.6%	13.8%	$\chi^2 = 0.702$
Sedatives	1.8%	1.8%	1.7%	$\chi^2 = 0.001$
Age of OSU (yrs)	18.67 \pm 0.49	15.32 \pm 0.39	21.90 \pm 0.65	$U = 73.50^{**}$
Duration of drug use (yrs)	16.35 \pm 0.81	18.10 \pm 1.18	14.66 \pm 1.08	$t = 2.162^{***}$
Typology of treatment regimen				$\chi^2 = 6.634^*$
Residential	63.2%	75%	51.7%	
Ambulatory	36.8%	25%	48.3%	
Daily number of medication	0.52 \pm 0.08	0.64 \pm 0.14	0.40 \pm 0.09	$U = 1483$
Months of abstinence	8.18 \pm 0.45	7.64 \pm 0.62	8.69 \pm 0.66	$U = 1404.50$
Past treatment for SUD	49%	45.3%	53.2%	$\chi^2 = 0.623$
Number of previous relapses				
None	57%	53.6%	60.3%	$\chi^2 = 0.533$
One	16.7%	14.3%	19%	$\chi^2 = 0.449$
Two	10.5%	14.3%	6.9%	$\chi^2 = 1.652$
Three or more	15.8%	17.9%	13.8%	$\chi^2 = 0.354$
DAST-20. Direct Score	12.41 \pm 0.46	12.76 \pm 0.56	12.03 \pm 0.75	$t = 0.788$
Addiction severity (DAST-20)				$\chi^2 = 0.676$
Low/Intermediate	32.9%	35.1%	30.3%	
Substantial	40.0%	35.1%	45.5%	
Severe	27.1%	29.7%	24.2%	
CGI. Direct Score	2.45 \pm 0.11	2.57 \pm 0.17	2.33 \pm 0.15	$U = 1428$
Daily number of cigarettes	12.50 \pm 0.78	12.54 \pm 1.11	12.47 \pm 1.11	$U = 1593$
Daily beverages with caffeine	1.88 \pm 0.15	1.86 \pm 0.23	1.90 \pm 0.20	$t = 0.045$
SPAQ. Direct Score	5.76 \pm 0.46	6.02 \pm 0.70	5.52 \pm 0.61	$t = 0.541$
Seasonal Affective Disorder (SPAQ)	15%	16.4%	13.8%	$\chi^2 = 0.146$

SUD: Substance Use Disorder; OSU: onset substance use; OSU \leq 16: onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: onset of substance use at age 17 or later; OSU: Onset of Substance Use; yrs: years; DAST-20: Drug Abuse Screening Test; CGI: Clinical Global Impression; SPAQ: Seasonal Pattern Assessment Questionnaire.

^a Percentages will not equal 100 as each participant may take more than one substance of abuse.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Table 15. Clinical data for the abstinence groups.

Clinical data	SA (N = 38)	MA (N = 35)	LA (N = 41)	Statistical contrasts
Relatives with SUD	18.4%	31.4%	7.3%	$\chi^2 = 7.305^*$
Relatives with others psychiatric disorder	31.6%	14.3%	26.8%	$\chi^2 = 3.118$
Number of suicidal attempts	0.29 ± 0.12	0.17 ± 0.57	0.29 ± 0.11	$F = 0.376$
Consumption pattern				
One substance	42.1%	17.1%	26.8%	$\chi^2 = 5.659$
Two substances	21.1%	37.1%	39%	$\chi^2 = 3.412$
Polydrug use	36.8%	45.7%	34.1%	$\chi^2 = 1.140$
Substances used ^a				
Cocaine	84.2%	93.4%	87.6%	$\chi^2 = 2.101$
Alcohol	57.9%	80%	75.6%	$\chi^2 = 4.975$
Cannabis	36.8%	48.6%	41.5%	$\chi^2 = 1.039$
Hallucinogens	15.8%	14.3%	17.1%	$\chi^2 = 0.110$
Opioids	18.4%	17.1%	14.6%	$\chi^2 = 0.212$
Sedatives	2.6%	0%	2.4%	$\chi^2 = 0.906$
Age of OSU (yrs)	17.34 ± 0.71	19.71 ± 0.88	19.01 ± 0.92	$F = 2.008$
Duration of drug use (yrs)	16.74 ± 1.21	14.30 ± 1.42	17.73 ± 1.50	$F = 1.567$
Typology of treatment regimen				$\chi^2 = 17.021^{***}$
Residential	89.5%	51.4%	48.8%	
Ambulatory	10.5%	48.6%	51.2%	
Daily number of medication	0.58 ± 0.17	0.54 ± 0.16	0.44 ± 0.11	$F = 0.264$
Months of abstinence	4.11 ± 0.11	7.11 ± 0.17	13.12 ± 0.73	$F = 100.643^{***}$
Past treatment for SUD	53.3%	56.3%	39.5%	$\chi^2 = 2.278$
Number of previous relapses				
None	52.6%	54.3%	63.4%	$\chi^2 = 1.089$
One	15.8%	20%	14.6%	$\chi^2 = 0.423$
Two	13.2%	11.4%	7.3%	$\chi^2 = 0.758$
Three or more	18.4%	14.3%	14.6%	$\chi^2 = 0.299$
DAST-20. Direct Score	12.41 ± 0.79	12.16 ± 0.78	12.70 ± 0.84	$F = 0.114$
Addiction severity (DAST-20)				$\chi^2 = 0.813$
Low/Intermediate	27.3%	36%	34.8%	
Substantial	45.5%	40%	34.8%	
Severe	27.3%	24%	30.4%	
CGI. Direct Score	2.29 ± 0.20	2.39 ± 0.14	2.80 ± 0.20	$F = 4.636^*$
Daily number of cigarettes	11.82 ± 1.28	11.09 ± 1.26	14.34 ± 1.44	$F = 1.654$
Daily beverages with caffeine	1.82 ± 0.29	1.63 ± 0.22	2.15 ± 0.27	$F = 0.979$
SPAQ. Direct Score	6.05 ± 0.82	5.60 ± 0.89	5.63 ± 0.72	$F = 0.097$
Seasonal Affective Disorder (SPAQ)	13.2%	17.6%	15.1%	$\chi^2 = 0.201$

SUD: Substance Use Disorder; SA: short abstinence; MA: medium abstinence; LA: long abstinence; OSU: Onset of Substance Use; yrs: years; DAST-20: Drug Abuse Screening Test; CGI: Clinical Global Impression; SPAQ: Seasonal Pattern Assessment Questionnaire.

^a Percentages will not equal 100 as each participant may take more than one substance of abuse.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Distal skin temperature

The circadian rhythmic characteristics are shown in Table 16 for the HC and the SUD groups. The MANCOVA analyses revealed several significant differences between the HC and SUD groups. SUD patients were characterized by higher values in minimum temperature ($p = .012$), amplitude ($p = .001$), Rayleigh vector ($p = .001$), %V ($p = .001$), first harmonic power ($p = .001$) and accumulated power after 12 harmonics ($p = .001$), IS ($p = .001$), lower values in the circadianity index ($p = .001$) and an advanced acrophase ($p = .019$) in contrast to the HC group.

The distal skin temperature functions for the HC and total SUD sample are presented in Figure 15. The SUD patients showed a pattern with higher and more stable values at night, in comparison to the HC group, as seen in the differences in the M5 ($p = .002$), and lower and more variable during the day. The rise in M5 in the SUD patients is related to the higher RA in the HC ($p = .002$).

The comparisons between the HC and the age of OSU groups are showed in Table 17. The two age of OSU groups had an advanced acrophase and higher values in the Rayleigh vector, IS and M5 than the HC group ($p < .033$, in all cases). The values of OSU \geq 17 group were higher than the HC and OSU \leq 16 groups in several cosinor and non-parametric data: amplitude, %V, first harmonic power and relative amplitude ($p < .039$, in all cases). The accumulated power after 12 harmonics was higher in the OSU \geq 17 group in contrast to the values of HC and OSU \leq 16 groups ($p < .029$), and also higher in the OSU \leq 16 group than in the HC group ($p = .031$). The OSU \leq 16 group showed higher values in minimum temperature ($p = .009$) and lower circadianity index ($p = .002$) with respect to the HC group, without differences with the OSU \geq 17 group.

Figure 15. Distal skin temperature mean daily patterns for substance use disorder patients (SUD; continuous line, $n = 114$) and healthy controls (HC; dotted line, $n = 103$). All data are expressed as mean \pm standard error of the mean.

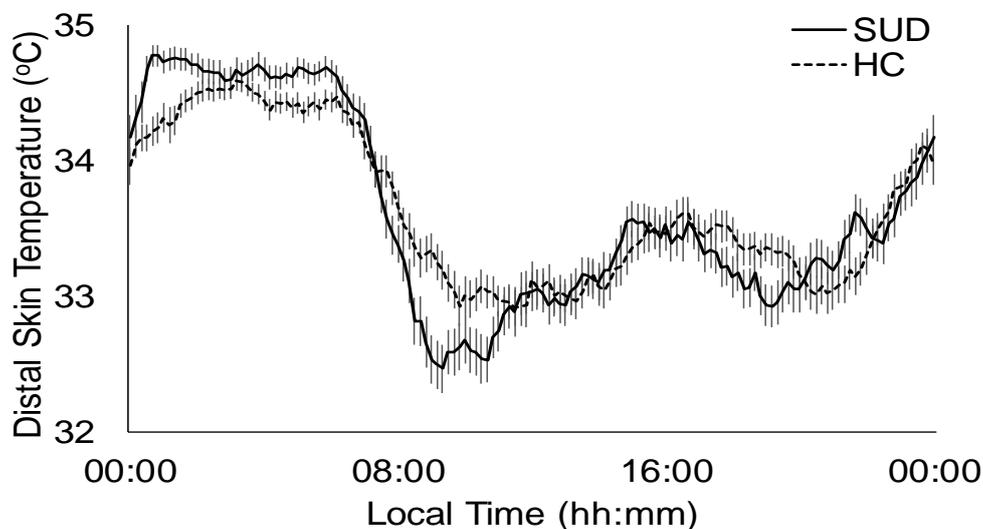


Table 16. Circadian typology and sleep-wake data for the whole SUD sample and all their subgroups.

Circadian typology and sleep-wake data	Total SUD (N = 114)	OSU \leq 16 (N = 56)	OSU \geq 17 (N = 58)	Statistical contrasts	SA (N = 38)	MA (N = 35)	LA (N = 41)	Statistical contrasts
CSM. Direct Score	37.96 \pm 6.57	36.81 \pm 6.79	39.02 \pm 6.22	$F = 2.702$	38.03 \pm 6.17	37.89 \pm 6.38	38.13 \pm 7.20	$F = 0.012$
Circadian typology (CSM)				$\chi^2 = 2.386$				$\chi^2 = 1.301$
Morning-type	64.3%	57.4%	70.7%		62.2%	65.7%	65%	
Neither-type	30.4%	35.2%	25.9%		35.1%	28.6%	27.5%	
Evening-type	5.4%	7.4%	3.4%		2.7%	5.7%	7.5%	
Total time spent sleeping (hrs)	8.01 \pm 0.91	8.09 \pm 0.91	7.92 \pm 0.84	$F = 0.790$	8.07 \pm 0.99	8.13 \pm 0.70	7.87 \pm 0.90	$F = 0.912$
Wake-up time ^a	06:53 \pm 01:42	06:39 \pm 02:08	07:07 \pm 01:07	$F = 1.073$	06:33 \pm 01:32	07:18 \pm 01:29	06:52 \pm 02:16	$F = 1.208$
Bedtime ^a	23:20 \pm 01:17	23:12 \pm 01:38	23:28 \pm 00:59	$F = 1.405$	23:22 \pm 01:15	23:26 \pm 00:57	23:14 \pm 1:42	$F = 0.302$
Nap duration (min)	18.09 \pm 30.58	20.19 \pm 35.97	16.14 \pm 24.69	$F = 0.459$	20.14 \pm 30.02	17.21 \pm 34.26	19.02 \pm 23.09	$F = 0.038$
Presence of nap	30.4%	35.2%	25.9%	$\chi^2 = 0.221$	31.6%	34.3%	31.7%	$\chi^2 = 0.077$

SUD: Substance Use Disorder; OSU \leq 16: onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: onset of substance use at age 17 or later; SA: short abstinence; MA: medium abstinence; LA: long abstinence; CSM: Composite Scale of Morningness; hrs: hours; min: minutes.

^a Data are expressed in hours and minutes.

Tabla 17. Distal skin rhythmic variables for the HC, SUD and age of OSU groups.

	HC (N = 103)	Total SUD (N = 114)	F	η^2_p	HC (N = 103)	OSU \leq 16 (N = 56)	OSU \geq 17 (N = 58)	F	η^2_p	Significant Contrasts
Cosinor data										
Maximum temp	36.07 ± 0.46	36.11 ± 0.59	0.280		36.07 ± 0.46	36.02 ± 0.56	36.19 ± 0.61	1.484		
Minimum temp	30.39 ± 1.66	30.87 ± 1.68	6.430*	.029	30.39 ± 1.66	31.12 ± 1.52	30.63 ± 1.79	5.671**	.054	HC < OSU \leq 16
Mesor	33.60 ± 0.63	33.63 ± 0.86	0.192		33.60 ± 0.63	33.71 ± 0.86	33.55 ± 0.87	1.291		
Amplitude	0.79 ± 0.44	1.07 ± 0.71	10.844**	.048	0.79 ± 0.44	0.87 ± 0.58	1.26 ± 0.77	11.001***	.099	HC, OSU \leq 16 < OSU \geq 17
Acrophase ^a	02:06 ± 01:39	00:41 ± 03:17	11.886**	.053	02:06 ± 01:39	00:48 ± 03:09	00:35 ± 03:25	5.097**	.048	OSU \leq 16, OSU \geq 17 < HC
Rayleigh vector	0.75 ± 0.18	0.91 ± 0.19	35.155***	.175	0.75 ± 0.18	0.89 ± 0.20	0.92 ± 0.19	18.981***	.160	HC < OSU \leq 16, OSU \geq 17
%V	18.16 ± 11.35	26.63 ± 18.02	17.416***	.078	18.16 ± 11.35	23.09 ± 16.22	29.90 ± 19.12	11.424***	.103	HC, OSU \leq 16 < OSU \geq 17
1 st HP	0.40 ± 0.42	0.79 ± 1.04	11.849**	.053	0.40 ± 0.42	0.55 ± 0.75	1.03 ± 1.23	11.839***	.106	HC, OSU \leq 16 < OSU \geq 17
12 th HAP	0.69 ± 0.62	1.60 ± 1.61	27.165***	.113	0.69 ± 0.62	1.29 ± 1.46	1.90 ± 1.70	17.048***	.146	HC < OSU \leq 16 < OSU \geq 17
Circadianity index	50.60 ± 20.58	42.12 ± 21.85	8.014**	.036	50.60 ± 20.58	37.87 ± 21.50	46.24 ± 21.81	6.212**	.055	OSU \leq 16 < HC
Non-parametric data										
Interdaily Stability (IS)	0.40 ± 0.15	0.75 ± 0.16	26.407***	.552	0.40 ± 0.15	0.72 ± 0.15	0.77 ± 0.17	20.364***	.256	HC < OSU \leq 16, OSU \geq 17
Intradaily Variability (IV)	0.23 ± 0.10	0.24 ± 0.10	0.215		0.23 ± 0.10	0.26 ± 0.17	0.22 ± 0.11	1.984		
Relative Amplitude (RA)	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.02	9.635**	.043	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.04 ± 0.02	9.497***	.087	HC, OSU \leq 16 < OSU \geq 17
MD temp	34.41 ± 0.58	34.47 ± 0.72	3.642		34.41 ± 0.58	34.46 ± 0.63	34.49 ± 0.80	1.829		
ASP temp	33.10 ± 0.94	32.92 ± 1.29	1.321		33.10 ± 0.94	33.03 ± 1.35	32.82 ± 1.22	1.148		
ED temp	33.48 ± 1.09	33.46 ± 1.31	0.003		33.48 ± 1.09	33.69 ± 1.19	33.24 ± 1.38	2.228		
NP temp	33.28 ± 1.02	33.26 ± 1.34	0.033		33.28 ± 1.02	33.35 ± 1.35	33.17 ± 1.32	0.606		
M5	34.58 ± 0.49	34.88 ± 0.84	9.690**	.043	34.58 ± 0.49	34.90 ± 0.82	34.86 ± 0.87	6.464**	.061	HC < OSU \leq 16, OSU \geq 17
TM5 ^a	02:39 ± 02:08	01:51 ± 03:01	3.523		02:39 ± 02:08	01:47 ± 02:12	01:55 ± 02:53	1.530		
L2	31.99 ± 1.31	31.64 ± 1.79	2.024		31.99 ± 1.31	31.89 ± 1.67	31.40 ± 1.88	2.669		
TL2 ^a	20:20 ± 05:21	20:52 ± 06:16	0.140		20:20 ± 05:21	21:33 ± 05:18	20:14 ± 06:59	0.322		
L10	32.99 ± 0.86	32.85 ± 1.29	0.663		32.99 ± 0.86	33.06 ± 1.21	32.65 ± 1.34	3.122		
TL10 ^a	14:02 ± 03:19	13:15 ± 02:59	3.603		14:02 ± 03:19	13:16 ± 02:35	13:14 ± 03:23	1.523		

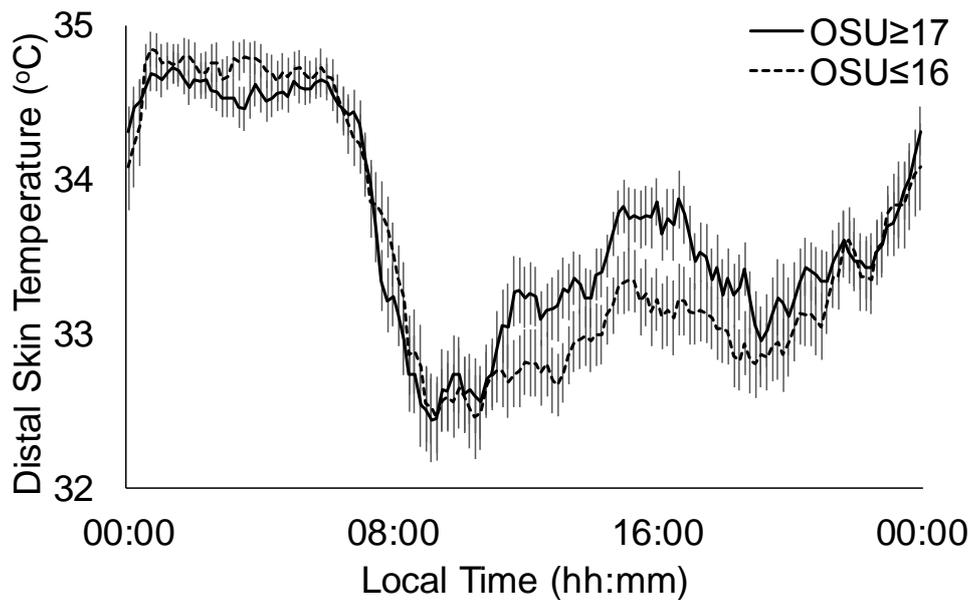
HC: healthy controls; SUD: Substance Use Disorder; OSU: onset of substance use; η^2_p : partial eta square; OSU \leq 16: onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: onset of substance use at age 17 or later temp temperature; %V: percentage of variance explained by the cosine wave; HP: harmonic power; HAP: harmonic accumulated power; MD: morning decrease; ASP: afternoon secondary peak; ED: evening decrease; NP: night plateau; M5: maximum mean temperature in five consecutive hours; TM5: time when the maximum mean temperature in five consecutive hours was reached; L2: minimum mean temperature in two consecutive hours; TL2: time when the minimum temperature in two consecutive hours was reached; L10: minimum mean temperature in 10 consecutive hours; TL10: time when the minimum temperature in 10 consecutive hours was reached.

^a Data are expressed in hours and minutes.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Figure 16 shows the distal skin temperature functions for the OSU groups. The temperature values during the day (L10) were higher in the OSU \leq 16 group, although the contrast with the OSU \geq 17 group was not significant. However, there were significant differences in relative amplitude ($p = .034$), which was higher in the OSU \geq 17 group.

Figure 16. Distal skin temperature mean daily patterns for substance use disorders according to the age of Onset of Substance Use (OSU). Continuous line represents OSU \geq 17 (n: 58) and dotted line OSU \leq 16 (n: 56). All data are expressed as mean \pm standard error of the mean.



On the other hand, significant statistical differences for several distal skin temperature variables were found between the HC and the abstinence groups (Table 18). The three abstinence groups were characterized by higher values in the Rayleigh vector ($p < .004$), accumulated power after 12 harmonics ($p < .041$) and IS ($p < .045$) in contrast to the HC group. We also found higher values of the MA and LA groups, compared with the HC and SA groups, on the amplitude ($p < .002$), first harmonic power ($p < .032$) and relative amplitude ($p < .004$). The MA and LA groups showed higher values in the M5 ($p < .015$) with respect to the HC group. Only the LA group showed higher values in %V ($p < .001$), in contrast to the HC group. The SA group presented a more advanced acrophase than the HC group ($p < .001$), and lower values in TL10 than the LA group ($p < .049$). Furthermore, the SA and MA groups showed lower values in the circadianity index ($p = .017$) with respect to the HC group. Finally, the LA patients had lower values in minimum temperature ($p = .041$) in contrast to the SA patients, and lower IV than the SA and MA patients ($p < .047$).

Tabla 18. Distal skin circadian rhythmic variables for the HC and duration of abstinence groups.

	HC (N = 103)	SA (N = 38)	MA (N = 35)	LA (N = 41)	<i>F</i>	η_p^2	Significant Contrasts
Cosinor data							
Maximum temp	36.07 ± 0.46	36.07 ± 0.58	36.07 ± 0.56	36.20 ± 0.67	0.590		
Minimum temp	30.39 ± 1.66	31.30 ± 1.42	30.97 ± 1.84	30.43 ± 1.57	4.934**	.069	LA, HC < SA
Mesor	33.60 ± 0.63	33.79 ± 0.84	33.70 ± 0.94	33.49 ± 0.77	1.471		
Amplitude	0.79 ± 0.44	0.84 ± 0.68	1.06 ± 0.68	1.33 ± 0.69	8.290***	.111	HC, SA < LA
Acrophase ^a	02:06 ± 01:39	23:47 ± 04:02	01:23 ± 03:21	01:24 ± 04:16	6.047**	.084	SA < HC
Rayleigh vector	0.75 ± 0.18	0.86 ± 0.25	0.91 ± 0.18	0.93 ± 0.15	13.093***	.165	HC < SA, MA, LA
%V	18.16 ± 11.35	22.74 ± 17.82	25.72 ± 18.60	31.84 ± 17.42	7.748***	.105	HC < LA
1 st HP	0.40 ± 0.42	0.58 ± 1.12	0.78 ± 0.91	1.11 ± 1.11	7.211***	.098	HC, SA < LA
12 th HAP	0.69 ± 0.62	1.19 ± 1.44	1.57 ± 1.45	2.03 ± 1.77	12.730***	.161	HC < SA, MA, LA
Circadianity index	50.60 ± 20.58	38.60 ± 22.95	37.85 ± 21.79	49.30 ± 19.35	5.137**	.068	SA, MA < HC
Non-parametric data							
Interdaily Stability (IS)	0.40 ± 0.15	0.70 ± 0.19	0.75 ± 0.16	0.75 ± 0.13	28.121***	.541	HC < SA, MA, LA
Intradaily Variability (IV)	0.23 ± 0.10	0.26 ± 0.13	0.29 ± 0.19	0.18 ± 0.8	3.420*	.049	LA < SA, MA
Relative Amplitude (RA)	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.04 ± 0.02	7.909***	.107	HC, SA < LA
MD temp	34.41 ± 0.58	34.44 ± 0.75	34.51 ± 0.74	34.48 ± 0.69	1.280		
ASP temp	33.10 ± 0.94	33.05 ± 1.32	32.96 ± 1.38	32.77 ± 1.19	0.853		
ED temp	33.48 ± 1.09	33.77 ± 1.21	33.49 ± 1.42	33.15 ± 1.25	1.948		
NP temp	33.28 ± 1.02	33.58 ± 1.05	33.08 ± 1.62	33.10 ± 1.28	1.677		
M5	34.58 ± 0.49	34.70 ± 0.96	35.02 ± 0.54	35.09 ± 0.89	6.507***	.089	HC < MA, LA
TM5 ^a	02:39 ± 02:08	01:09 ± 03:00	02:04 ± 03:51	02:39 ± 03:22	2.436		
L2	31.99 ± 1.31	32.03 ± 1.63	31.46 ± 2.23	31.42 ± 1.46	2.010		
TL2 ^a	20:20 ± 05:21	22:12 ± 06:26	20:03 ± 05:49	20:13 ± 06:01	0.529		
L10	32.99 ± 0.86	33.10 ± 1.14	32.90 ± 1.28	32.53 ± 1.24	2.249		
TL10 ^a	14:02 ± 03:19	12:46 ± 04:26	13:20 ± 02:03	14:26 ± 03:54	2.728*	.040	SA < LA

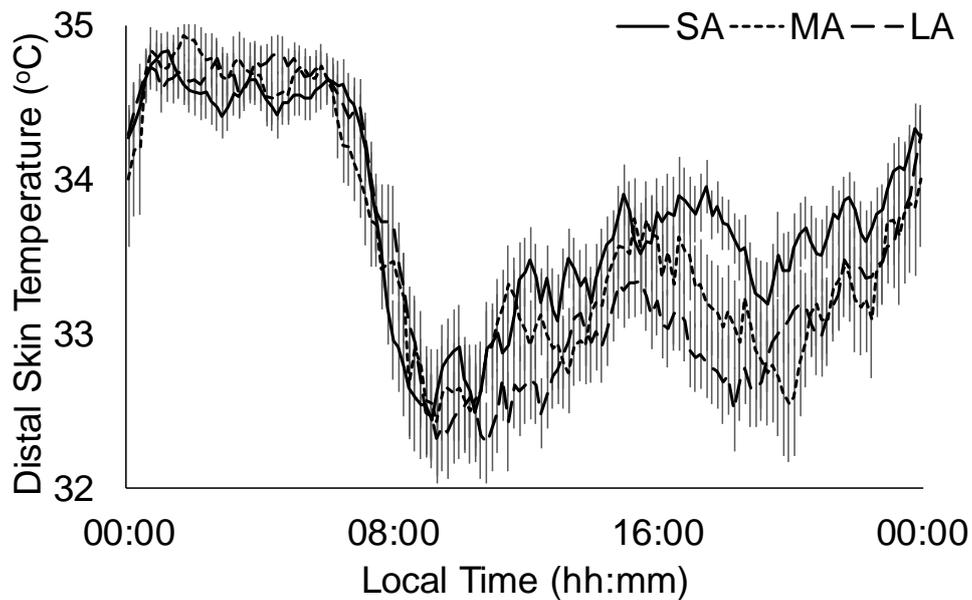
HC: healthy controls; SA: short abstinence; MA: medium abstinence; LA: long abstinence; η_p^2 : partial eta square; temp: temperature; %V: percentage of variance explained by the cosine wave; HP: harmonic power; HAP: harmonic accumulated power; MD: morning decrease; ASP: afternoon secondary peak; ED: evening decrease; NP: night plateau; M5: maximum mean temperature in five consecutive hours; TM5: time when the maximum mean temperature in five consecutive hours was reached; L2: minimum mean temperature in two consecutive hours; TL2: time when the minimum temperature in two consecutive hours was reached; L10: minimum mean temperature in 10 consecutive hours; TL10: time when the minimum temperature in 10 consecutive hours was reached.

^a Data are expressed in hours and minutes.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Figure 17 shows the distal skin temperature functions for the abstinence groups. There is a tendency to obtain higher values in the M5 and lower values in the L10 as the duration of abstinence increases. This is based in the significant differences found in the RA between the SA and LA groups. Moreover, there is also a phase delay in the TL10 and TM5 as the duration of abstinence increases.

Figura 17. Distal skin temperature mean daily patterns for duration of abstinence. Continuous line represents short abstinence (SA, n: 38), dotted line medium abstinence (MA, n: 35) and discontinued line long abstinence (LA, n: 41). All data are expressed as mean \pm standard error of the mean.



In the additional analyses performed considering the type of treatment (residential or ambulatory) only a significant difference was found in acrophase ($F_{(1, 112)} = 7.223$; $p = .008$; $\eta^2_p = .061$), being advanced in the ambulatory group.

DISCUSSION

This study intended to clarify, for the first time, the possible existence of clinical and circadian (sleep-wake schedules, circadian typology and distal skin temperature) differences in men with SUD under treatment after detox, depending on the age of OSU and the duration of abstinence. Furthermore, we also explored differences in the circadian rhythm of distal skin temperature between SUD patients and HC participants.

The SUD patients showed a less adaptive sociodemographic pattern than the HC group, with fewer years of education, a greater tendency to remain single and unemployed, consistent with the epidemiological data available on SUD patients (Grant et al., 2016; OEDT, 2017; UNODC, 2017a). This is so regardless of the age of OSU and the duration of abstinence. Given the high impact of the SUD on the functioning of the

individuals affected, the data reinforce the need to continue the research on how to improve their prevention and treatment programs.

Both in the total SUD sample and in all the groups of participants, the substances more frequently consumed were cocaine, alcohol and cannabis, in accordance with both the world and the Spanish data on main substances of clinical diagnosis (OEDT, 2017; UNODC, 2017a). However, the patients in the $OSU \leq 16$ group had a higher frequency of cannabis and hallucinogens consumption than the $OSU \geq 17$ group. This may reflect the tendency to use certain substances linked to the life period of onset of consumption (OEDT, 2017). Both in the $OSU \leq 16$ group and in the SA there is a higher number of patients who need a more intensive treatment (residential) to achieve abstinence compared to the $OSU \geq 17$ and MA/LA groups, respectively. These residential programs, in contrast with the ambulatory ones, are addressed to those patients who are experiencing severe drug-related problems (UNODC, 2017b). In this sense, the $OSU \leq 16$ patients presented greater duration of drug use and consumption of more substances, both factors being related to the severity of the addiction (Sofin et al., 2017). These results highlight the evidence that an early age of OSU is related to a more severe clinical symptomatology in adult age (Eddie et al., 2015; Hammond et al., 2014; Kendler et al., 2013), and are in accordance with the works that use the same cut-off point (Capella et al., 2015; Capella & Adan, 2017). The better clinical impression of the LA patients compared to the SA group supports the progressive symptomatic recovery as the duration of abstinence increases (Le Berre et al., 2017).

Attending to their sleep-wake schedules, there were more morning-type patients in the SUD group, with respect to the normative Spanish data (Adan et al., 2005). There were no significant differences between the OSU and abstinence groups, and this was more evident in the $OSU \geq 17$ group. This tendency to a morning-type was also seen in the advancement of the acrophase of the SUD patients with respect to the HC group. Moreover, the analyses of the parameters of distal skin temperature indicated that, globally, the SUD patients presented a better circadian functioning (higher amplitude, Rayleigh vector, %V, first harmonic power, accumulated power after 12 harmonics, IS, RA and M5) compared to the HC. These data differ from those reported in previous studies linking eveningness with substance use (Adan, 2013; Danielsson et al., 2016) and those suggesting that circadian rhythmic alteration produced by consumption may last for months after the onset of the abstinence (Conroy et al., 2012; Falcón & McClung, 2009; Hasler et al., 2014, 2015; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). This may be explained by the methodological differences, especially by the longer minimum abstinence time (three months) of the patients in our sample, and also because they do not present active consumption (confirmed by urinalysis), as was also done in Antúnez et al. (2016) with SUD patients and with results similar to ours. The therapeutic approach in SUD patients establishes patterns of sleep-wake and regular daily activities in tune with the solar cycle of light-darkness or the morning typology (UNODC, 2017b), which is considered a protection factor against substance consumption (Adan,

2013; Hasler et al., 2014). Thus, the patients' correct rhythmic expression could be considered a marker of adherence to treatment and of relapse prevention.

However, some temperature parameters suggest only a partial restitution of the circadian impairment associated to substance consumption. The SUD patients presented high values in minimum temperature, indicative of lower activation and more daytime sleepiness (Martinez-Nicolas et al., 2017; Sarabia et al., 2008), as well as a lower circadianity index or power of the first harmonic, which has been related to an immature circadian system (Batinga et al., 2015). Studying the age of OSU and abstinence groups has contributed to shed light on this issue, showing that this is found only in those patients with lower age of OSU ($OSU \leq 16$) and shorter duration of abstinence (SA). Our results indicate that circadian rhythmicity in the SUD group was better when the period of abstinence was longer. The LA group showed higher amplitude, first harmonic power and RA, lower minimum temperature and IV, and delayed TL10 than the SA group, with even better characteristics than the HC group. However, longitudinal works are required that assess the rhythmicity of patients in the long term, once they have completed their treatment.

When the cut-off age of OSU was considered we observed that the $OSU \geq 17$ group presented a better circadian distal skin temperature, characterized by higher amplitude, %V, first harmonic power, accumulated power after 12 harmonics and RA. Two hypotheses might explain this observation. First, keeping in mind the implication of the circadian genes in developing an addiction (Becker-Krail & McClung, 2016; Ozburn et al., 2015), it is possible that the $OSU \leq 16$ patients present certain endogenous characteristics previous to the onset of consumption that, added to a worse synchronization of environmental rhythms, could make them more vulnerable to an early onset of substance consumption (Sivertsen et al., 2015). In this respect, during adolescence an extreme evening-type pattern and the presence of social jet-lag are vulnerability factors for the development of different disorders, including SUD (Gamsby et al., 2017; Logan et al., 2017). Second, neurotoxicity could underlie the more marked difficulty in restoring the patients' rhythmic expression in spite of following the prescribed treatment. The cut-off age used, based on neurodevelopmental characteristics, discriminates the early phase of maturation of the dopaminergic and endocannabinoid systems (Logan et al., 2017; Sundram, 2006). Dopamine is the main neuromodulator of the reward system and is involved in the regulation of the clock genes and the circadian rhythms (Korshunov et al., 2017; Logan et al., 2017). Thus, it is possible that the early consumption of substances affects the correct development of both systems with dysfunctions more perdurable than those produced by a later age of OSU. Unfortunately, the design of our study does not allow us to clarify these issues at the moment.

In this way, the $OSU \leq 16$ patients are established as a risk group with a smaller response to interventions, a more severe clinical presentation and greater difficulty in recovering circadian rhythmicity, in comparison with the $OSU \geq 17$ patients. Given that a good circadian functioning has been related to better health (Çalıyurt, 2017; Sohail et

al., 2015), greater quality of life (Suh et al., 2017) and better work and academic adjustment (Danielsson et al., 2016; Hysing et al., 2016), these type of patients could benefit from more intense chronobiological strategies, such as the administration of exogenous melatonin, or light-therapy (Adan, 2013). Moreover, since the OSU \leq 16 patients could have a lower cognitive performance (Capella et al., 2015; Ehrenreich et al., 1999; Jockers-Scherübl et al., 2007; Pope et al., 2003) and cognitive functions show circadian rhythmicity (Adan, 1993; Maierova et al., 2016), it could work in favor of their recovery to program more demanding cognitive interventions (such as the cognitive-behavioral) for the time frames when they present more optimal levels of activity.

Our study also has some limitations. A great number of the patients in our sample were polyconsumers, and this made it impossible to tell apart the possible differential effects of each substance on the circadian characteristics, although in our study their effect is relatively under control, since the same main substances had been consumed in the groups. The fact that our sample only consists of men eliminates the influence of gender-related variables, but on the other hand it limits the generalization of the results. The wide range of age in the sample may have also contributed to a type-II error. Moreover, we have not recorded the activity-rest nor the exposition to light, which would have allowed for a more integrated and complete assessment of circadian rhythmicity (Martinez-Nicolas et al., 2013; Ortiz-Tudela et al., 2010), nor the content and schedule of food/drink intake that may interfere in the rhythm of temperature (Sarabia et al., 2008). Finally, we have analyzed cross-sectional data, which does not allow establishing causal relations between variables.

CONCLUSIONS

Our results may have clinical implications. The alterations in the distal skin temperature (a good marker of the circadian system) associated to the SUD may be restored, this being influenced by the duration of abstinence and the age of OSU. Thus, the circadian functioning improves as the time without consumption increases, and this can be considered as an indicator of good adherence and response to treatment (with almost no interference from its modality). In this sense, the distal skin temperature rhythm could be used as a reliable and simple procedure to monitor the patients' response to treatment. Given the relationship between health and circadian rhythms, it would be advisable to do post-intervention follow-ups in order to ensure that the results are maintained. On the other hand, although the age of OSU groups presents similar periods of abstinence and hygienic habits of sleep-wake in the morning-type, the OSU \leq 16 group appears as the more vulnerable with patients may require from more complex interventions in which it would be beneficial to emphasize the rhythmic aspects. Finally, it would be interesting to include chronobiological assessments in the SUD prevention programs, as well as to boost those chronotherapies addressed to adolescents.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Authors' contributions

AA conceived the original idea for the study, sought funding and wrote the protocol. MC and AM collected the sample data. MC carried out all the data analyses with input from AA and AM. AA, MC and AM participated in the interpretation of the data. AA and MC wrote the manuscript with input from AM. All authors have approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by grants from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness PSI2012-32669 and the Spanish Ministry of Economy, Industry and Competitiveness PSI2015-65026 (MINECO/FEDER/UE). AM was supported by the Ministry of Economy and Competitiveness, the Instituto de Salud Carlos III through the RETICEF Network (The Aging and Frailty Cooperative Research Network, RD12/0043/0011), CIBERFES grant (CB16/10/00239), and grant 19899/GERM/15 (co-financed by FEDER). The funding sources have no involvement in study planning, conduction or evaluation.

Availability of data and materials

The raw data supporting the conclusions of this manuscript will be made available by the authors, without undue reservation, to any qualified researcher.

Acknowledgements

We thank the Man Project Foundation in Catalonia, the ATRA Association and the Mental Health and Addictions Division of the Mataró Hospital for providing the patients in the sample.

REFERENCES

- Abarca C, Albrecht U, Spanagel R. Cocaine sensitization and reward are under influence of circadian genes and rhythm. *Proc Natl Acad Sci USA* (2002) 99: 9026-30. doi:10.1073/pnas.142039099
- Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.* (2012) 29:1153-75. doi:10.3109/07420528.2012.719971
- Adan A, Caci H, Prat G. Reliability of the Spanish version of the composite scale of morningness. *Eur Psychiatry* (2005) 20: 503-9. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.01.003

- Adan A, Natale V, Fabbri M. Propiedades psicométricas de la versión castellana del cuestionario de evaluación de patrón estacional. *Rev Latinoam Psicol.* (2006) 38:59-69.
- Adan A. A chronobiological approach to addiction. *J Subst Use* (2013) 18:171-83. doi:10.3109/14659891.2011.632060
- Adan A. Circadian variations in psychological measures. A new classification. *Chronobiologia* (1993) 20:145-62.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association (2013).
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association (2000).
- Antúnez JM, Capella MM, Navarro JF, Adan A. Circadian rhythmicity in substance use disorder male patients with and without comorbid depression under ambulatory and therapeutic community treatment. *Chronobiol Int.* (2016) 33:1410-21. doi: 10.1080/07420528.2016.1223092
- Antúnez JM, Navarro JF, Adan A. Circadian typology is related to resilience and optimism in healthy adults. *Chronobiol Int.* (2015) 32: 524-30. doi:10.3109/07420528.2015.1008700
- Arendt J. Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *J Neuroendocrinol.* (2003) 15:427-31.
- Bandín C, Martínez-Nicolas A, Ordovás J, Ros-Lucas JA, Castell P, Silvente T, et al. Differences in circadian rhythmicity in CLOCK 3111T/C genetic variants in moderate obese women as assessed by thermometry, actimetry and body position. *Int J Obes.* (2013) 37:1044-50. doi: 10.1038/ijo.2012.180
- Batinga H, Martínez-Nicolas A, Zornoza-Moreno M, Sánchez-Solis M, Larqué E, Mondéjar MT, et al. Ontogeny and aging of the distal skin temperature rhythm in humans. *Age (Dordr).* (2015) 37:29. doi: 10.1007/s11357-015-9768-y
- Becker-Krail D, McClung C. Implications of circadian rhythm and stress in addiction vulnerability. *F1000Res.* (2016) 5:59-69. doi:10.12688/f1000research.7608.1
- Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med.* (2008) 4:66-9.
- Bonmati-Carrion MA, Middleton B, Revell V, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: correlation

- with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int.* (2014) 31:37-51. doi: 10.3109/07420528.2013.820740
- Çalıyurt O. Role of chronobiology as a transdisciplinary field of research: its applications in treating mood disorders. *Balkan Med J.* (2017) 34:514-21. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.1280
- Campos M, Marín-Morales R, Madrid JA, Rol MA, Sosa J, Sosa M, et al. inventors; CRONOLAB, Murcia University, assignees. *Circadianware*. Spain intellectual property registration 08/2010/183 (2010).
- Capella MM, Adan A. The age of onset of substance use is related to the coping strategies to deal with treatment in men with substance use disorder. *PeerJ* (2017) 5:e3660. doi: 10.7717/peerj.3660
- Capella MM, Benaiges I, Adan A. Neuropsychological performance in polyconsumer men under treatment. Influence of age of onset of substance use. *Sci Rep.* (2015) 5:12038. doi: 10.1038/srep12038
- Conroy DA, Hairston IS, Arnedt JT, Hoffmann RF, Armitage R, Brower KJ. Dim light melatonin onset in alcohol-dependent men and women compared with healthy controls. *Chronobiol Int.* (2012) 29:35-42. doi:10.3109/07420528.2011.636852
- Danielsson K, Markström A, Broman J-E, von Knorring L, Jansson-Fröjmark M. Delayed sleep phase disorder in a Swedish cohort of adolescents and young adults: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int.* (2016) 33:1331-39. doi:10.1080/07420528.2016.1217002
- Di Milia L, Adan A, Natale V, Randler C. Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiol Int.* (2013) 30:1261-71. doi:10.3109/07420528.2013.817415
- Eddie D, Epstein EE, Cohn AM. Pathways to vulnerability for alcohol problem severity in a treatment-seeking sample. *Addict Disord Their Treat.* (2015) 14:82-94. doi: 10.1097/ADT.0000000000000045
- Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, Gigerenzer G, Hoehe MR. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* (1999) 142:295-301. doi:10.1007/s002130050892
- Falcón E, McClung CA. A role for the circadian genes in drug addiction. *Neuropharmacology* (2009) 65:91-6. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.054
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV, versión clínica (SCID-I)*. Barcelona: Masson (1999).

- Gamsby JJ, Pribish AM, Stevanovic KD, Yunus A, Gulick D. Alcohol intake increases in adolescent C57BL/6J mice during intermittent cycles of phase-delayed, long-light conditions. *Front Behav Neurosci.* (2017) 11:52. doi:10.3389/fnbeh.2017.00152
- Grant BF, Saha TD, Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, Jung J, et al. Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions-III. *JAMA Psychiatry* (2016) 73:39-47. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2132
- Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) assessment manual. Rockville: National Institute of Mental Health (1976).
- Hammond CJ, Mayes LC, Potenza MN. Neurobiology of adolescent substance use and addictive behaviors: prevention and treatment implications. *Adolesc Med State Art Rev.* (2014) 25:15-32.
- Harper-Smith AD, Crabtree DR, Bilzon JLJ, Wals NP. The validity of wireless iButtons[®] and thermistors for human skin temperature measurement. *Physiol Meas.* (2010) 31:95-114. doi: 10.1088/0967-3334/31/1/007
- Hasler BP, Casement MD, Sitnick SL, Shaw DS, Forbes EE. Eveningness among late adolescent males predicts neural reactivity to reward and alcohol dependence 2 years later. *Behav Brain Res.* (2017) 327:112-20. doi:10.1016/j.bbr.2017.02.024
- Hasler BP, Soehner AM, Clark DB. Circadian rhythms and risk for substance use disorders in adolescence. *Curr Opin Psychiatry* (2014) 27:460-6. doi:10.1097/YCO.000000000000107
- Hasler BP, Soehner AM, Clark DB. Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder. *Alcohol* (2015) 49:377-87. doi:10.1016/j.alcohol.2014.06.010
- Hysing M, Harvey AG, Linton SJ, Askeland KG, Sivertsen B. Sleep and academic performance in later adolescence: results from a large population-based study. *J Sleep Res.* (2016) 25:318-24. doi: 10.1111/jsr.12373
- Jockers-Scherübl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gómez-Carrillo A, et al. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2007) 31:1054-63. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.03.006
- Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist K, Sundquist J. A latent class analysis of drug abuse in a national Swedish sample. *Psychol Med.* (2013) 43:2169-78. doi: 10.1017/S0033291713000081

- Korshunov KS, Blakemore LJ, Trombly PQ. Dopamine: a modulator of circadian rhythms in the central nervous system. *Front Cell Neurosci* (2017) 11:91. doi:10.3389/fncel.2017.00091
- Le Berre AP, Fama R & Sullivan EV. Executive functions, memory, and social cognitive deficits and recovery in chronic alcoholism: a critical review to inform future research. *Alcohol Clin Exp Res.* (2017) 41:1432-43. doi:10.1111/acer.13431
- Logan RW, Hasler BP, Forbes EE, Franzen PL, Torregrossa MM, Huang YH, et al. Impact of sleep and circadian rhythms on addiction vulnerability in adolescents. *Biol Psychiatry* (2017) S0006-3223:32285-0. doi:10.1016/j.biopsych.2017.11.035.
- Maierova L, Borisuit A, Scartezzini J-L, Jaeggi SM, Schmidt C, Münch M. Diurnal variations of hormonal secretion, alertness and cognition in extreme chronotypes under different lighting conditions. *Sci Rep.* (2016) 6:33591. doi: 10.1038/srep33591.
- Martinez-Nicolas A, Guaita M, Santamaría J, Montserrat JM, Rol MA, Madrid JA. Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep-disordered breathing: the effect of CPAP. *Sleep* (2017) 40, zsx067. doi: 10.1093/sleep/zsx067
- Martinez-Nicolas A, Ortiz-Tudela E, Madrid JA, Rol MA. Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiol Int.* (2011) 28:617-29. doi:10.3109/07420528.2011.593278
- Martinez-Nicolas A, Ortiz-Tudela E, Rol MA, Madrid JA. Uncovering different masking factor son wrist skin temperature rhythm in free-living subjects. *PLoS One* (2013) 8:e61142. doi: 10.1371/journal.pone.0061142
- Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* (2012) 35:445-62. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128
- Observatorio Español Droga Toxicomanías. *Informe 2017: alcohol, tabaco y drogas ilegales en España* (2017). Available online at: <http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2017OEDA-INFORME.pdf>
- Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Albares J, Segarra F, Campos M, Estivill E, et al. Ambulatory circadian monitoring (ACM) based on thermometry, motor activity and body position (TAP): a comparison with polysomnography. *Physiol Behav.* (2014a) 126:30-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.12.009

- Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolas A, Campos M, Rol MA, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol.* (2010) 6:e1000996. doi:10.1371/journal.pcbi.1000996
- Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolas A, Díaz-Mardomingo C, García-Herranz S, Pereda-Pérez I, Valencia A, et al. The characterization of biological rhythms in mild cognitive impairment. *Biomed Res Int.* (2014b) 2014:524971. doi:10.1155/2014/524971
- Ozburn AR, Falcón E, Twaddle A, Nugent AL, Gillman AG, Spencer SM, et al. Direct regulation of diurnal *Drd3* expression and cocaine reward by NPAS2. *Biol Psychiatry* (2015) 77:425-33. doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.030
- Pérez B, Fernández LG. Validación Española del Drug Abuse Screening Test (DAST-20 y DAST-10). *Health and Addictions* (2010) 10:35-50.
- Perreau-Lenz S, Spanagel R. Clock genes x stress x reward interactions in alcohol and substance use disorders. *Alcohol* (2015) 49:351-7. doi:10.1016/j.alcohol.2015.04.003
- Perreau-Lenz S, Zghou T, Rodríguez de Fonseca F, Spanagel R, Bilbao A. Circadian regulation of central ethanol sensitivity by the *mPer2* gene. *Addict Biol.* (2009) 14, 253-9. doi:10.1111/j.1369-1600.2009.00165.x
- Pope Jr HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend.* (2003) 69:303-10. doi:10.1016/S0376-8716(02)00334-4
- Portaluppi F, Smolensky MH, Touitou Y. Ethics and methods for biological rhythm research on animals and humans beings. *Chronobiol Int.* (2010) 27:1911-29. doi:10.3109/07420528.2010.516381
- Prat G, Adan A. Influence of circadian typology on drug consumption, hazardous alcohol use, and hangover symptoms. *Chronobiol Int.* (2011) 28:248-57. doi:10.3109/07420528.2011.553018
- Prat G, Adan A. Relationships among circadian typology, psychological symptoms, and sensation seeking. *Chronobiol Int.* (2013) 30:942-9. doi:10.3109/07420528.2013.790044
- Richardson JTE. Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educ Res Rev.* (2011) 6:135-47. doi:10.1016/j.edurev.2010.12.001
- Rosenthal NE, Bradt GJ, Wehr TA. Seasonal pattern assessment questionnaire (SPAQ). Bethesda, MD: National Institute of Mental Health (1984).

- Rosenwasser AM. Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Res Rev.* (2009) 61:281-306. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.08.001
- Sarabia JA, Martinez-Nicolas A, Madrid JA, Rol MA, Ortíz-Tudela E. inventors; CRONOLAB, Murcia University, assignees. Device which comprises a physical activity and position sensor, a peripheral temperature sensor and a light sensor for providing information on the circadian system status. Spanish patent P201031894 (2010).
- Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav.* (2008) 95:570-80. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.08.005
- Sivertsen B, Skogen JC, Jakobsen R, Hysing M. Sleep and use of alcohol and drug in adolescence. A large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years. *Drug Alcohol Depend.* (2015) 149:180-6. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.01.045
- Skinner EA. The Drug Abuse Screening Test. *Addict Behav.* (1982) 7:363-71.
- Smith CS, Reilly C, Midkiff K. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *J Appl Psychol.* (1989) 74:728-38.
- Sofin Y, Danker-Hopfe H, Gooren T, Neu, P. Predicting inpatient detoxification outcome of alcohol and drug dependent patients: the influence of sociodemographic environment, motivation, impulsivity, and medical comorbidities. *J Addict.* (2017) 6415831. doi:10.1155/2017/6415831
- Sohail S, Yu L, Bennett DA, Buchman AS, Lim AS. Irregular 24-hour activity rhythms and the metabolic syndrome in older adults. *Chronobiol Int.* (2015) 32:802-13. doi: 10.3109/07420528.2015.1041597
- Suh S, Yang HC, Kim N, Yu JH, Choi S, Yun CH, Shin C. Chronotype differences in health behaviors and health-related quality of life: a population-based study among aged and older adults. *Behav Sleep Med.* (2017) 15:361-76. doi:10.1080/15402002.2016.1141768
- Sundram S. Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* (2006) 21:245-54. doi:10.1002/hup.762
- Tonetti L, Adan A, Caci H, De Pascalis V, Fabbri M, Natale V. Morningness-eveningness preference and sensation seeking. *Eur Psychiatry* (2010) 25:111-5. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.09.007
- United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report* (2017a). Available online at: https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_1_EXSUM.pdf

- United Nations Office on Drugs and Crime. *International standards for the treatment of drug use disorders* (2017b). Available online at: https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_1_EXSUM.pdf.
- Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis.* (2000) 19:1-22. doi:10.1300/J069v19n01_01
- Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* (1990) 27:563-72.
- Wittmann M, Paulus M, Roenneberg T. Decreased psychological well-being in late 'chronotypes' is mediated by smoking and alcohol consumption. *Subst Use Misuse* (2010) 45:15-30. doi:10.3109/10826080903498952
- Woodcock EA, Lundahl LH, Stoltman JJK, Greenwald MK. Progression to regular heroin use: examination of patterns, predictors, and consequences. *Addict Behav.* (2015) 45:96-100. doi: 10.1016/j.addbeh.2015.02.014
- World Medical Association. *WMA declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects* (2013). Available online at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

7.3. Estudio 3

La edad de inicio del consumo de sustancias se relaciona con las estrategias de afrontamiento al tratamiento en hombres con trastorno por consumo de sustancias

RESUMEN

La edad de inicio del consumo (EIC) de sustancias y las estrategias de afrontamiento (EA) influyen tanto en el desarrollo como en el curso de los Trastornos por Consumo de Sustancias (TCS). Nuestro objetivo es examinar las diferencias en las EA utilizadas para afrontar el tratamiento en hombres con TCS considerando si la EIC comenzó a los 16 años o antes ($ICS \leq 16$) o a los 17 años o después ($ICS \geq 17$), así como estudiar las asociaciones entre las EA y las variables clínicas. Un total de 122 pacientes con al menos 3 meses de abstinencia, 60 con $ICS \leq 16$ y 62 con $ICS \geq 17$, fueron evaluados con el Inventario de Estrategias de Afrontamiento y herramientas de evaluación clínica. Los resultados mostraron que los pacientes con $ICS \leq 16$ eran más jóvenes y presentaban un peor estado clínico. En comparación con los datos normativos, los pacientes con TCS fueron menos propensos a usar EA adaptativas, siendo ello más notable para el grupo $ICS \leq 16$. Además, los pacientes con $ICS \leq 16$ presentaron un patrón EA más inadecuado, con menor uso de Apoyo social y mayor Evitación de problemas y Retirada social. En la muestra total de pacientes, la gravedad de la adicción, el número de recaídas y la EIC (como variable continua) se relacionaron con el afrontamiento desadaptativo. Sin embargo, la edad de corte de ICS moduló estos resultados. El $ICS \leq 16$ supone un factor de riesgo para presentar una mayor gravedad clínica y un perfil de EA para manejar el tratamiento más disfuncional. Por lo tanto, la edad de corte considerada ha permitido diferenciar a los pacientes con TCS con mayor vulnerabilidad a presentar un peor pronóstico clínico, pudiendo éstos requerir estrategias específicas de prevención y rehabilitación que se discuten a lo largo de este trabajo.

Palabras clave: estrategias de afrontamiento, severidad de la adicción, inicio del consumo de sustancias, afrontamiento del tratamiento, trastornos por consumo de sustancias

The age of onset of substance use is related to the coping strategies to deal with treatment in men with substance use disorder

ABSTRACT

The age of onset of substance use (OSU) as well as the coping strategies (CS) influence both the development and the course of Substance Use Disorders (SUD). We aim to examine the differences in the CS applied to deal with treatment in men with SUD, considering whether the age of OSU had begun at age 16 or earlier ($OSU \leq 16$) or at 17 years or later ($OSU \geq 17$), as well as the associations of the CS with clinical variables were studied. A total of 122 patients with at least 3 months of abstinence, 60 with $OSU \leq 16$ and 62 with $OSU \geq 17$, were evaluated through the Coping Strategies Inventory and clinical assessment tools. The $OSU \leq 16$ patients were younger and presented a worse clinical state. Compared to the norms, the SUD patients were less likely to use adaptive CS, although this was more remarkable for the $OSU \leq 16$ group. Furthermore, the $OSU \leq 16$ patients presented a CS pattern of higher Disengagement, with lesser use of Social Support and higher Problem Avoidance and Social Withdrawal. In the whole SUD sample, the severity of addiction, number of relapses and age of OSU (as a continuous variable) were related to maladaptive coping. Nevertheless, the cut-off age of OSU modulated these results. The $OSU \leq 16$ was a risk factor for presenting greater clinical severity and a more dysfunctional CS profile to deal with treatment. Thus, the cut-off age considered has allowed us to differentiate SUD patients with more vulnerability to present worse clinical prognosis who may require specific prevention and rehabilitation strategies discussed throughout this work.

Keywords: coping strategies, addiction severity, onset substance use, treatment coping, substance use disorders

INTRODUCTION

Substance Use Disorders (SUD) are considered a public health issue since they have severe personal and community consequences, as well as a high worldwide prevalence (United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], 2015). Despite welfare programs, patients have a high variability of response to interventions (Kampman et al., 2007) and high rates of relapse (Suijkerbuijk et al., 2015; Witkiewitz & Marlatt, 2004). Moreover, the age of onset of substance use (OSU) usually occurs at very early ages and it has been established as a strong predictor to future SUD (Woodcock et al., 2015) and linked both to worse clinical course and cognitive functioning (Capella et al., 2015; Eddie et al., 2015; Hammond et al., 2014; Kendler et al., 2013) and greater brain alterations (Elofson et al., 2013). Thus, it is necessary to further study the risk factors and course severity in SUD, such as age of OSU, with the aim of improving prevention and treatment strategies according to their characteristics, to make them more effective.

In this line, we have attempted to clarify the reasons that lead people to consume substances. While the age of OSU is often linked to social goals and to its positive reinforcement, once SUD consumption has developed it is maintained in order to reduce the stress-based negative affect (Blevins et al., 2014; Dermody et al., 2014). Although there are multiple factors that influence the clinical prognosis of SUD patients, certain psychological characteristics are essential. Among these, we can mention the coping strategies (CS) used to face adversity since it has been shown that they influence both the development and course of SUD and its treatment outcome (Marquez-Arrico et al., 2015; Walker & Stephens, 2014).

Lazarus and Folkman (1984) define CS as cognitive and behavioral responses aimed at managing internal or external demands. They have established two major ways of coping: engagement, aimed at dealing with the stressors or their related emotions, and generally considerate adaptive; and disengagement, targeted to avoid the stressful situations or their related emotions, and mainly regarded as maladaptive (Carver & Connor-Smith, 2010; Skinner et al., 2003; Tobin et al., 1989). People are likely to show a relatively stable disposition towards the habitual use of certain CS to diverse stressors, which to some extent would vary depending on situation-specific variables in a concrete coping episode or stressor (Bauer et al., 2016; Bouchard, Guillemette & Landry-Léger, 2004; Lazarus & Folkman, 1984) and age (Mauro et al., 2015; Woodhead et al., 2014).

Substance consumption is considered as a type of coping behavior to avoid stress, focused on emotions and directed to temporarily alleviate the negative affect that certain stressors generate, although in the long term it will trigger more severe problems, such as the need to consume again (Bavojdan et al., 2011; Buckner et al., 2015; Hruska et al., 2011). The avoidance-based coping style has been established as a risk factor with a poor prognosis for the initiation and maintenance of SUD. In contrast, problem-focused coping is considered a protective factor against consumption (Blevins et al., 2014; Coriale et al., 2012; Dermody et al., 2014; Marquez-Arrico et al., 2015; Walker &

Stephens, 2014; Woodhead et al., 2014) and is associated to better mental health (Bavojdan et al., 2011; Nyamathi et al., 2007). Similarly, social support is a CS with a protective effect against stress (Hyman et al., 2009) and the development of depression (Aarts et al., 2015), having been observed that it correlates negatively with the relapse rate of SUD patients (Chauchard et al., 2013; Dolan et al., 2013; Hägele et al., 2014). However, recent results are controversial (Nyamathi et al., 2007) and need to be contrasted.

Adolescence is a risk stage for the onset of several psychiatric disorders, such as those related with substance use (Hägele et al., 2014; Kirst et al., 2014). Since early OSU is associated to future SUD development (Woodcock et al., 2015) and to more severe characteristics (Capella et al., 2015; Eddie et al., 2015; Hammond et al., 2014; Kendler et al., 2013), studying the CS of addicts and their clinical implications, considering the age of OSU, is a research area of undoubted clinical interest.

Based on characteristics of brain ontogeny (Kunert et al., 1996; Lambe et al., 2000; Shaw et al., 2006; Sundram, 2006), previous studies have found that patients who begin consumption at age 16 or earlier, when compared to those with onset at age 17 or later, have a lower premorbid intelligence quotient (Capella et al., 2015; Pope et al., 2003), worse neuropsychological performance (Ehrenreich et al., 1999; Jockers-Scherübl et al., 2007) and less cerebral and gray matter volume (Wilson et al., 2000). However, considering this cut-off age, no previous studies have provided data about the possible differences in CS patterns and their relationship with clinical variables.

Our paper has two aims. The first is to assess the differences in the CS profile to deal with the treatment of men diagnosed with SUD, depending on whether they initiated substance use at age 16 or earlier ($OSU \leq 16$) or at age 17 or later ($OSU \geq 17$), as well as in relation to normative data. The second is to explore the relationships among CS- and SUD-related clinical variables.

MATERIALS AND METHODS

Study design and participants

We enrolled 122 patients under SUD treatment in different healthcare resources (ambulatory drug use treating or residential in therapeutic community) in a cross-sectional study design. All were male, given the high prevalence of this gender in SUD (UNODC, 2015) and to avoid biasing the results due to sex differences (Woodhead et al., 2014). Participants were derived from treatment centers after selection according our inclusion/exclusion criteria. In a first evaluation session we confirmed the diagnosis by a researcher (trained clinical psychology postgraduate) responsible of clinical assessment. In a second session, the coping strategies assessment tool along with other tests not presented in this manuscript were administered. After collecting data, they were assigned to two groups according to age of OSU: one for OSU at age 16 or earlier ($OSU \leq 16$; $n = 60$), and one for OSU at age 17 or later ($OSU \geq 17$; $n = 62$). The consideration of this age cut-off was based on the neurodevelopmental characteristics

(Kunert et al., 1996; Lambe et al., 2000; Shaw et al., 2006; Sundram, 2006), as well as the differences in cognitive performance found in previous studies (Capella et al., 2015; Ehrenreich et al., 1999; Jockers-Scherübl et al., 2007; Pope et al., 2003).

The inclusion criteria were: (1) current or past diagnosis of SUD confirmed by a diagnostic interview according to the criteria in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revised (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000); (2) with abstinence for at least 3 months at the time of the study (excluding caffeine or nicotine consumption), confirmed by urinalysis, to ensure the overcoming of withdrawal symptoms and minimum adherence to treatment; (3) age between 18-55 years. The exclusion criteria were: (1) presence of mental retardation or pervasive developmental disorder, history of traumatic brain injury, neurological injury or any other medical problem which could interfere in the assessment; (2) presence of a comorbid axis I mental disorder, such mood or affective disorders, confirmed by a diagnostic interview according to DSM-IV-TR criteria.

All patients provided written informed consent and were not compensated for their participation. The ethic committee of the University of Barcelona approved this study (IRB00003099), which meets the ethical principles of the declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013). This study was part of a larger project on clinical characteristics, neuropsychological functioning, personality traits and circadian rhythmicity in SUD and Dual Diagnosis patients.

Clinical and sociodemographic measures

Through a structured interview designed specifically for our study and the Structural Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I; First et al., 1999), we collected sociodemographic (age, marital, educational and economic status) and clinical data (presence of psychiatric pathology and substance use family history, suicidal attempts, past treatment for SUD, consumption pattern, type of drugs used, age of OSU, duration of drug use, residential or ambulatory treatment, medication, abstinence periods and relapses). This information was confirmed with the medical history of the centers' databases and with the patients' treating psychiatrist.

The Clinical Global Impression questionnaire (CGI; Guy, 1976) was administered as a subjective measure of clinical severity. Furthermore, severity of SUD was assessed using the Drug Abuse Screening Test (DAST-20; Skinner & Goldberg, 1986) through its Spanish version (Gálvez & Fernández, 2010), which provides a total score from 0 to 20 (0 no addiction, 1-5 low, 6-10 intermediate, 11-15 substantial, and 16-20 severe).

Coping strategies assessment

CS were assessed by means of the Spanish version (Cano-García et al., 2007) of the Coping Strategies Inventory (CSI; Tobin et al., 1989). Patients assessed the frequency with which they had used the strategies described to deal with their SUD treatment. The CSI is composed by 41 items with 5-point Likert scale answers, of which

40 configure the primary scales with one additional item on self-perceived coping ability. The CSI has a hierarchical structure composed by eight primary, four secondary and two tertiary scales. The primary scales are: Problem Solving, Cognitive Restructuring, Social Support, Express Emotions, Problem Avoidance, Wishful Thinking, Social Withdrawal, and Self-Criticism. The secondary scales are: Problem Focused Engagement (composed by Problem Solving and Cognitive Restructuring), Emotion Focused Engagement (Social Support and Express Emotions), Problem Focused Disengagement (Problem Avoidance and Wishful Thinking) and Emotion Focused Disengagement (Social Withdrawal and Self Criticism). The tertiary scales of the CSI are Engagement (Problem and Emotion Focused Engagement) and Disengagement (Problem and Emotion Focused Disengagement).

Statistical analyses

Descriptive statistics and frequencies were calculated to describe the total study sample. Differences in sociodemographic and clinical variables between groups were explored with the Mann-Whitney U test (U) or with the Chi Square test (χ^2) for categorical variables. The Student's t-test (t) was used when the quantitative data fulfilled the necessary conditions, and the U test was used instead when those conditions were not met. Factorial analysis of eight factors for CSI was performed with a normalized varimax rotation employed to achieve factor simplicity. Furthermore, internal consistency for the primary scales was calculated with the Cronbach's alpha coefficients. Three multivariate analyses of covariance (MANCOVA) were performed considering the primary, secondary and tertiary CSI scales. Age was considered as covariate, since it could be a confounding factor (Mauro et al., 2015; Woodhead et al., 2014). An additional analysis was carried out considering the treatment regimen (residential or ambulatory), to assess whether this was an indicator of differences in the CS profile to deal with treatment related to the recruitment of patients and not related to the age of OSU. The Bonferroni test was applied in all analyses to reduce the occurrence of a type I error. The effect size was calculated with the partial Eta squared (η_p^2), assuming a value of 0.01 as low, of 0.04 as moderate and of 0.1 as high (Huberty, 2002). The data were compared to the Spanish norms, only available for the primary scales (Cano-García, Rodríguez-Franco & Martínez, 2007), using percentiles.

The relationships between CS and SUD clinical variables were studied in two steps, both for the total sample and for each group. First, we carried out correlational analyses between CS and clinical data; then, the significant results were introduced in a multiple stepwise regression analyses with CS as dependent variables.

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; version 15.0), considering bilateral statistical significance with an established type I error at 5% ($p < .05$).

RESULTS

Differences in sociodemographic and clinical data

The total sample was aged 20 to 55 ($M = 35.97$, $SD = 8.31$) and most of the patients had completed the Spanish compulsory education (from 6 to 16 years). Regarding sociodemographic variables, the only observed difference between groups was the lower mean age of the $OSU \leq 16$ group ($p < .001$), while both groups did not differ in years of education, marital and economic status. The analyses of the clinical variables provided no significant differences between groups regarding relatives with other psychiatric disorders than SUD and number of suicidal attempts. Instead, in the $OSU \leq 16$ group it was more frequent to have relatives with SUD ($p = .025$). See Table 19.

Table 19. Descriptive statistics (frequencies or mean and standard error) of the sociodemographic and clinical data, for the total sample and groups, and the statistical contrasts carried out.

	Total sample (N = 122)	OSU \leq 16 (N = 60)	OSU \geq 17 (N = 62)	Statistical contrasts
Sociodemographic data				
Age (yr)	35.97 (0.75)	33.60 (1.09)	38.25 (0.96)	$U = 1159.50^{***}$
Years of education	10.36 (0.23)	10.25 (0.33)	10.48 (0.32)	$t_{(120)} = -0.476$
Marital status				$X^2_{(1)} = 5.015$
Single	51.6%	51.7%	51.6%	
Separate/Divorced	22.1%	21.6%	22.5%	
Married	14.8%	13.3%	16.1%	
Stable partner	11.5%	13.3%	9.7%	
Economic status				$X^2_{(1)} = 4.305$
Unemployed	29.5%	30%	29%	
Active	23.8%	16.7%	30.6%	
No income	19.7%	23.3%	16.1%	
Disability pension	16.4%	20%	12.9%	
Sick leave	10.7%	10%	11.3%	
Clinical data				
Relatives with SUD	26.2%	25%	9.7%	$X^2_{(1)} = 5.024^*$
Relatives with others psychiatric disorder	26.1%	23.3%	29%	$X^2_{(1)} = 0.512$
Number of suicidal attempts	0.23 (0.66)	0.30 (0.10)	0.16 (0.06)	$t_{(120)} = 1.144$

OSU \leq 16: Onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: Onset of substance use at age 17 or later; yr: years; SUD: Substance Use Disorder.

* $p < .05$; *** $p < .001$.

With respect to SUD data, the $OSU \leq 16$ group had higher rates of polyconsumption ($p = .030$), and patients in residential rather than ambulatory treatment ($p = .013$), lower age of OSU ($p < .001$) and longer duration of drug use ($p = .016$). Furthermore, the groups showed differences in the type of substances used. In the $OSU \leq 16$ group, there were higher rates of cannabis ($p < .001$), and hallucinogens consumption ($p = .042$), while in the $OSU \geq 17$ group there are higher rates of cocaine consumption ($p = .046$). In the overall sample, as well as in both groups, the substances more frequently used were cocaine, alcohol and cannabis. No differences between groups were found in the other SUD clinical characteristics studied (see Table 20).

Tabla 20. Descriptive statistics (frequencies or mean and standard error) of the data related to SUD, for the total sample and groups, and the statistical contrasts carried out.

SUD clinical characteristics	Total sample (N = 122)	OSU≤16 (N = 60)	OSU≥17 (N = 62)	Statistical contrasts
Consumption pattern				
One substance	23.8%	18.3%	29%	$U = 1661$
Two substances	34.4%	30%	38.7%	$U = 1698$
Polydrug use	41.8%	51.7%	32.3%	$U = 1499^*$
Substances used ^a				
Cocaine	87.7%	81.7%	93.5%	$X^2_{(1)} = 3.992^*$
Alcohol	72.1%	76.7%	67.7%	$X^2_{(1)} = 1.208$
Cannabis	43.4%	60%	27.4%	$X^2_{(1)} = 13.173^{***}$
Hallucinogens	16.4%	23.3%	9.7%	$X^2_{(1)} = 4.149^*$
Opioids	14.8%	16.7%	12.9%	$X^2_{(1)} = 0.343$
Sedatives	4.1%	5%	3.2%	$X^2_{(1)} = 0.244$
Age of OSU (yr)	19.16 (0.59)	14.98 (0.15)	23.20 (0.88)	$U = 17.50^{***}$
Duration of drug use (yr)	16.13 (0.77)	17.98 (1.07)	14.33 (1.06)	$t_{(120)} = 2.432^*$
Typology of treatment regimen				$X^2_{(1)} = 6.124^*$
Residential	62.3%	73.3%	51.6%	
Ambulatory	37.7%	26.7%	48.4%	
Daily number of medication	0.51 (0.08)	0.65 (0.14)	0.36 (0.08)	$t_{(120)} = 1.813$
Months of abstinence	8.14 (0.47)	7.60 (0.59)	8.66 (0.72)	$t_{(120)} = -1.127$
Past treatment for SUD				$X^2_{(1)} = 0.085$
Yes	50.5%	51.9%	48.9%	
Number of relapses				
None	57%	56.7%	57.4%	$U = 1856$
One	16.5%	13.3%	19.7%	$U = 1718$
Two	10.7%	15%	6.6%	$U = 1701$
Three or more	15.7%	15%	16.4%	$U = 1825.50$
Drug Abuse Screening Test (DAST-20)	12.15 (0.47)	12.33 (0.57)	11.94 (0.78)	$t_{(1)} = 0.418$
Clinical Global Impression (CGI)	2.45 (0.11)	2.58 (0.17)	2.33 (0.15)	$t_{(1)} = 1.069$

SUD: Substance Use Disorder; OSU≤16: Onset of substance use at age 16 or earlier; OSU≥17: Onset of substance use at age 17 or later; OSU: Onset of substance use; yr: years; DAST-20: Drug Abuse Screening Test; CGI: Clinical Global Impression.

^a Percentages will not equal 100 as each participant may take more than one substance of abuse.

* $p < .05$; *** $p < .001$.

Coping Strategies Inventory comparisons

The eight factors obtained from factorial analysis of the CSI explained the 61.95% of variance ($F1 = 9.73$, $F2 = 9.55$, $F3 = 8.61$; $F4 = 8.35$; $F5 = 7.93$; $F6 = 7.16$, $F7 = 5.34$ and $F8 = 5.29$). The set of items of the Problem Solving and Wishful Thinking scales are the most clearly associated with one single factor, with loadings superior to .43. Regarding the scales of Self-Criticism, Express Emotions and Cognitive Restructuring scales, only four of the five items selected converge in the factors, with values higher to .44. Finally, Social Support, Problem Avoidance and Social Withdrawal are the scales that correspond less to the items of the originals.

Cronbach's alpha coefficients of internal consistency for the primary scales were all adequate for the total sample studied: Problem Solving (0.79), Cognitive Restructuring (0.71), Social Support (0.72), Express Emotions (0.76), Problem Avoidance (0.70), Wishful Thinking (0.77), Social Withdrawal (0.74) and Self-Criticism (0.77).

The comparisons among percentile scores in the CSI primary scales according to the Spanish normative data (see Figure 18) showed lower scores in the overall sample (< 40 percentile) in Problem Solving, and higher scores (> 60 percentile) in Express Emotions, Wishful Thinking, Social Withdrawal and Self-Criticism. When considering groups, higher scores in Wishful Thinking, Social Withdrawal and Self-Criticism were observed in both. On the other hand, the OSU \geq 17 group had higher scores in Social Support and lower scores in Problem Avoidance.

The MANCOVA analyses showed several significant differences between groups for the CSI scales (see Table 21). Results in the primary scales indicated that the OSU \leq 16 group had lower scores in Social Support ($p = .019$), and higher scores both in Problem Avoidance ($p = .037$), and in Social Withdrawal ($p = .049$). No differences between groups were found in the other primary and secondary scales. Regarding tertiary scales, the groups were similar in their use of Disengagement strategies, but the OSU \leq 16 group showed lower scores in Engagement strategies ($p = .038$).

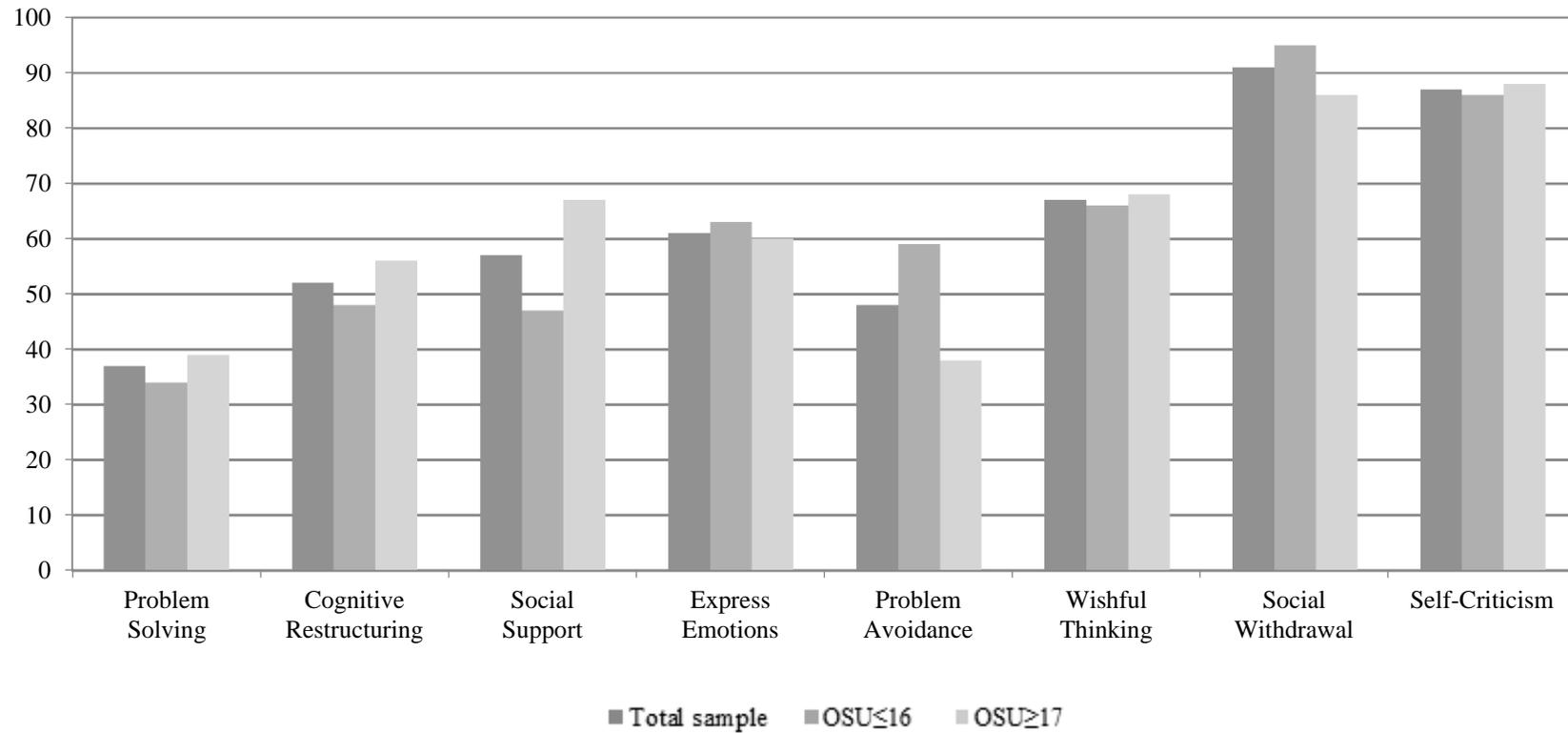
Table 21. Means and standard deviations for the total sample and for each group, and results of the MANCOVA analyses for both groups considering age as a covariate for the Coping Strategies Inventory (CSI).

CSI	Total sample (N = 122)	OSU \leq 16 (N = 60)	OSU \geq 17 (N = 62)	F	Effect size
Primary subscales					
Problem Solving	13.31 (4.76)	12.83 (4.69)	13.77 (4.82)	0.835	0.007
Cognitive Restructuring	10.44 (5.04)	9.72 (5.05)	11.16 (4.97)	2.705	0.022
Social Support	11.50 (5.03)	10.50 (5.35)	12.48 (4.52)	5.628*	0.045
Express Emotions	10.37 (5.08)	10.70 (5.25)	10.05 (4.94)	0.891	0.007
Problem Avoidance	5.77 (4.64)	6.85 (5.32)	4.76 (3.63)	4.471*	0.036
Wishful Thinking	14.69 (4.81)	14.60 (4.67)	14.77 (4.99)	0.004	0.001
Social Withdrawal	9.68 (5.30)	10.77 (5.18)	8.63 (5.25)	3.959*	0.029
Self-Criticism	13.57 (5.09)	13.48 (5.29)	13.66 (4.95)	0.081	0.011
Self-Perceived Capacity	2.70 (1.33)	2.50 (1.42)	2.90 (1.21)	1.245	0.010
Secondary subscales					
Problem Focused Engagement	23.78 (8.08)	22.60 (8.29)	24.91 (7.77)	2.353	0.019
Emotion Focused Engagement	21.79 (8.10)	21.10 (8.71)	22.45 (7.48)	0.772	0.006
Problem Focused Disengagement	20.53 (5.92)	21.45 (6.21)	19.62 (5.52)	2.562	0.021
Emotion Focused Disengagement	23.48 (8.64)	24.25 (8.28)	22.72 (8.98)	0.423	0.004
Tertiary subscales					
Engagement	45.59 (14.26)	43.70 (14.98)	47.42 (13.39)	1.944	0.016
Disengagement	43.61 (10.92)	45.87 (11.16)	41.44 (10.31)	4.417*	0.036

OSU \leq 16: Onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: Onset of substance use at age 17 or later.

* $p < .05$.

Figura 18. Mean of percentile scores for the Coping Strategies Inventory (CSI) primary subscales, for the total sample (N = 122) and for the OSU \leq 16 (N = 60) and OSU \geq 17 (N = 62) groups. OSU \leq 16: Onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: Onset of substance use at age 17 or later.



In the additional analysis carried out considering the treatment regimen (residential or ambulatory) as a group variable. No significant differences between groups were found regarding any primary, secondary or tertiary CSI scales ($p > .241$; in all cases), neither considering age and age of OSU as covariates ($p > .240$; in all cases).

Relations among SUD, clinical characteristics and coping strategies

First, correlations between CS and clinical data, and between CS and SUD clinical characteristics, indicated that only age of OSU (considered as a continuous variable), duration of drug use, number of relapses and DAST-20 were associated with some of the CS: Wishful Thinking, Social Withdrawal, Problem Focused Disengagement, Emotion Focused Disengagement and Disengagement.

Second, the above variables were introduced in regression analyses with the different CS as dependent variables (see Table 22). In the total sample, the DAST-20 explained 11% of the variance of Problem Focused Disengagement ($p = .002$), 13% of Social Withdrawal ($p = .001$), 17% of Wishful Thinking ($p < .001$) and, together with age of OSU and number of relapses, 23% of the variance of Emotion Focused Disengagement ($p < .001$). Age of OSU and number of relapses accounted for 15% of the variance of Disengagement ($p = .002$).

Considering the $OSU \leq 16$ group, the regression analysis indicated that the model was significant in only four of the CS. The DAST-20 explained 18% of the variance of Wishful Thinking ($p = .003$). The DAST-20 and the number of relapses were significant for Social Withdrawal ($p = .001$) and Emotion Focused Disengagement ($p = .004$), explaining 27% and 22% of the variance, respectively. Number of relapses explained 12% of the variance of Disengagement ($p = .018$).

Moreover, only four significant regression models were observed in the $OSU \geq 17$ group. In this case, the DAST-20 were significant for Wishful Thinking ($p = .022$), Social Withdrawal ($p = .037$), Problem Focused Disengagement ($p = .010$) and Emotion Focused Disengagement ($p = .031$), accounting for 11%, 12%, 13% and 17% of the variance, respectively.

Table 22. Multiple linear regression for the Coping Strategies Inventory (CSI) considering as independent variables the sociodemographic and clinical data that showed significant correlations, for the total sample (N = 122) and for the OSU \leq 16 (N = 60) and OSU \geq 17 (N = 62) groups.

CSI	Adjusted R^2	F	IV ^a	β Standardized	p values
Total Sample					
Wishful Thinking	0.167	15.279***	DAST-20	0.423	.0001
Social Withdrawal	0.133	11.900**	DAST-20	0.381	.001
Problem Focused Disengagement	0.113	10.022**	DAST-20	0.166	.002
Emotion Focused Disengagement	0.232	8.157***	Age of OSU (yr)	- 0.276	.010
			Number of relapses	0.220	.047
			DAST-20	0.302	.007
Disengagement	0.146	7.072**	Age of OSU (yr)	- 0.269	.017
			Number of relapses	0.300	.008
OSU\leq16					
Wishful Thinking	0.187	9.732**	DAST-20	0.456	.003
Social Withdrawal	0.265	7.835**	Number of relapses	0.322	.029
			DAST-20	0.387	.010
Problem Focused Disengagement ^b					
Emotion Focused Disengagement	0.218	6.307**	Number of relapses	0.315	.038
			DAST-20	0.342	.025
Disengagement	0.120	6.159*	Number of relapses	0.378	.018
OSU\geq17					
Wishful Thinking	0.131	5.827*	DAST-20	0.398	.022
Social Withdrawal	0.105	4.740*	DAST-20	0.364	.037
Problem Focused Disengagement	0.171	7.577*	DAST-20	0.443	.010
Emotion Focused Disengagement	0.115	5.138*	DAST-20	0.377	.031
Disengagement ^b					

OSU \leq 16: Onset of substance use at age 16 or earlier; OSU \geq 17: Onset of substance use at age 17 or later; IV: Independent Variables; DAST-20: Drug Abuse Screening Test; OSU: Onset of Substance Use; yr: years.

^a Only significant variables are presented that comprise each explicative model. In all cases, the Tolerance values were higher than 0.91 and the Variance Inflation Factor values lower than 1.09; ^b Any explicative model was significant.

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study that aims to elucidate the possible existence of differences in CS related to treatment in men with SUD, depending on whether their substance use began at age 16 or earlier, or at age 17 or later. In addition, we have also assessed the influence of clinical variables related to the SUD regarding the CS pattern.

Sociodemographic and clinical differences between groups

In relation to the sociodemographic data, both groups differ only in age, the patients in the OSU \leq 16 group being the youngest. We decided to control the possible effect of this variable on the coping results, given that with the passing of years people may develop some variation in the CS they use (Mauro et al., 2015; Woodhead et al., 2014). The substances more frequently consumed in both groups were cocaine, alcohol

and cannabis. However, the patients in the $OSU \leq 16$ group had a higher frequency of cannabis and hallucinogens consumption, whereas cocaine was the most frequently consumed drug in the $OSU \geq 17$ group. These differences may reflect the social preference for a certain substance at the time the patients were developing their SUD (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016).

When the cut-off age of OSU was considered, the clinical characteristics of both groups fall in line with the only data currently available (Capella, Benaiges & Adan, 2015), that is, the $OSU \leq 16$ patients present a more severe clinical and SUD pattern, characterized by more substance consumption, greater duration of drug use and the need for a more intensive treatment (residential instead of ambulatory) to achieve abstinence. Other works have analyzed the age of OSU, although without establishing a cut-off point, and have obtained similar results (Eddie, Epstein & Cohn, 2015; Hammond, Mayes & Potenza, 2014; Kendler et al., 2013). Moreover, the higher presence of a family history of SUD in the $OSU \leq 16$ group supports the findings on the genetic predisposition and early environmental exposures that precede the onset of drug use in early consumers (Hägele et al., 2014; Hammond, Mayes & Potenza, 2014). These data should be further explored in future research taking into account the possible mediation of the main substance consumed, since this family factor has not yet been found in cannabis consumers (Pope et al., 2003). Finally, it is interesting to note that the CS profile of the patients was independent of the type of treatment regimen in agreement with a previous study (Adan, Antúnez & Navarro, 2017).

Coping strategies

The SUD patients show a tendency to use emotion in order to cope with the stress generated by their treatment. There is a predominance to use maladaptive CS such as avoiding any contact with those persons related to their stressful experience (Social Withdrawal), as well as self-blame for the occurrence of the stressful situation or its improper management (Self-Criticism). When considering the most adaptive pole, the predominant CS is the release of emotions that occur in the process of stress (Express Emotions). When focusing on addressing the problem, the tendency was to do it in an inappropriate way by thinking about non-stressful alternative realities (Wishful Thinking), with a low propensity to active resolution of their difficulties (Problem Solving). This is consistent with the results of previous studies that have found a tendency to maladaptive coping, with lesser use of active coping problem-solving strategies in drug consumers (Marquez-Arrico, Benaiges & Adan, 2015), which could be at the basis of the onset (Walker & Stephens 2014; Woodhead et al., 2014) and maintenance of the SUD (Coriale et al., 2012). The pattern described is observed in both groups, although the $OSU \geq 17$ group presents a more adaptive coping profile.

When compared to the $OSU \geq 17$, the $OSU \leq 16$ group is characterized by a CS pattern of greater Disengagement (lesser use of Social Support; greater Problem Avoidance and Social Withdrawal). Thus, it seems that the patients with an early OSU present fewer interpersonal skills, showing a tendency to withdraw from their social

environment and to avoid contact with other people in order to express their emotions. In this sense, we find that a higher rate of substance and medication use in adults is related to a lesser early childhood social competence (Jones, Greenberg & Crowley, 2015). Furthermore, in SUD patients under treatment high rates of cooperation (Andó et al., 2012) and stronger social support (Chauchard, Septfons & Chabrol, 2013; Dolan et al., 2013) have been related to longer abstinence periods, while social withdrawal is higher when the age of OSU is younger (Marquez-Arrico, Benaiges & Adan, 2015). Moreover, avoidance-based coping has been consistently identified as a moderator of SUD (Bavojdan, Towhidi & Rahmati, 2011; Hruska et al., 2011), and this could be a key factor in the tension-reduced-based models, where emotional suffering is relieved through avoidance of emotional distress (Buckner et al., 2015).

Influence on coping strategies of SUD clinical characteristics

The relations observed among the clinical variables and maladaptive coping are modulated by the age of OSU and, specifically, by the cut-off age studied in this work. In SUD patients, a higher severity of addiction is related to a more dysfunctional coping pattern when they face treatment (higher scores in Wishful Thinking, Social Withdrawal, Problem Focused Disengagement and Emotion Focused Disengagement). Moreover, a higher number of relapses is related to a more frequent use of a coping style based on emotional disengagement (Emotion Focused Disengagement and Disengagement strategies), which is explained by the pattern of the OSU \leq 16 group. Thus, those patients with a more severe SUD tend to use maladaptive CS (Blevins et al., 2014; Marquez-Arrico, Benaiges & Adan, 2015; Nyamathi et al., 2010), and this is related to a higher number of relapses (Chauchard, Septfons & Chabrol, 2013; Dolan et al., 2013), even the more so as the age of OSU decreases.

There are some limitations in our study that should be mentioned. Almost half of the patients were polyconsumers, which was an impediment to assess separately the effect of each type of substance on CS. However, their possible effect was relatively controlled since the groups had consumed the same main substances (cocaine, alcohol and cannabis). The inclusion of only men in the sample, knowing the influence of gender in CS (Bouchard, Guillemette & Landry-Léger, 2004; Woodhead et al., 2014), limits the generalization of our results. The wide range of age in the sample may have also contributed to a type-II error. We have analyzed cross-sectional data, which does not allow establishing causal or sequential relations among variables, or if the coping strategies currently used by patients are the same as when they started the substance use or even the treatment. Moreover, the level of perceived stress and affect or mood of participants were not assessed, which could help explain their CS pattern and clinical traits (Aarts et al., 2015; Hyman et al., 2009). While the data obtained in the CSI indicated an adequate internal consistency for the primary scales, the factorial analysis with the eight factor structure model of the Spanish version (Cano-García, Rodríguez-Franco & Martínez, 2007) was only partially fulfilled, although it is widely agreed and validated. Finally, the low explanatory power obtained in the regression analyses warns us to interpret the results with caution. Future works should include larger patient

samples of both men and women, differentiating the main substance consumed, with a longitudinal design that could contribute to clarify the attitudinal or situational character of coping and which variables determine it in order to obtain a better knowledge of its role in later outcomes.

Our results may have clinical interest. We find that SUD patients deal with treatment applying a dysfunctional emotion-based coping style, a style also present at the onset, maintenance and severity of the disorder (Bavojdan, Towhidi & Rahmati, 2011; Blevins et al., 2014; Buckner et al., 2015; Dermody, Cheong & Manuck, 2013; Hruska et al., 2011). This suggests that those interventions aimed at developing CS which may prevent consumption, such as problem-focused coping or social support, could be more effective both in addiction prevention and treatment programs. The assessment of cognitive skills seems another key factor to be considered, given that a low neuropsychological performance is related both to the development of SUD in adulthood (Pechtel, Woodman & Lyons-Ruth, 2012) and to the response to treatment (Kiluk, Nich & Carroll, 2011). In this regard, it has been shown that, in the rehabilitation of SUD patients, higher cognitive abilities are associated with greater improvement in the quality of the coping skills acquired, which in turn is indirectly associated with treatment benefits. This could be significantly relevant for patients with $OSU \leq 16$, since they present a worse coping style, as shown in the present study, and a lower cognitive performance, as shown in other works (Capella, Benaiges & Adan, 2015; Ehrenreich et al., 1999; Jockers-Scherübl et al., 2007; Pope et al., 2003). Further research is required to shed light on this issue.

CONCLUSIONS

A main priority in public health should be to target populations at risk of developing SUD or with a worse clinical prognosis, in order to design more specific intervention programs. In this sense, the cut-off age considered in our study is a contribution, since the $OSU \leq 16$ patients exhibited more vulnerability to present both higher clinical severity and frequency to use of a dysfunctional CS profile to cope with treatment, which were related to the severity of the addiction and relapses. Further studies are needed to explore the possible benefits of improving adaptive coping in these patients for better treatment outcomes, as well as for prevention programs of SUD.

Acknowledgments

We thank the Man Project Foundation in Catalonia, the ATRA Association and the Mental Health and Addictions Division of the Mataró Hospital for providing the patients in the sample.

REFERENCES

Aarts JW, Deckx L, van Abbema DL, Tjan-Heijnen VC, van den Akker M, Buntinx F. 2015. The relation between depression, coping and health locus of control:

- Differences between older and younger patients, with and without cancer. *Psychooncology* 24:950-957. DOI: 10.1002/pon.3748
- Adan A, Antúnez JM, Navarro JF. 2017. Coping strategies related to treatment in substance use disorder patients with and without comorbid depression. *Psychiatry Research* 251:325-332. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.02.035
- American Psychiatric Association. 2000. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed. text rev.)*. Washington, DC: Author.
- Andó B, Must A, Kurgyis E, Szkaliczki A, Drótos G, Rózsa S, Szikszay P, Horváth S, Janka Z, Almos PZ. 2012. Personality traits and coping compensate for disadvantageous decision-making in long-term alcohol abstinence. *Alcohol and Alcoholism* 47:18-24. DOI: 10.1093/alcalc/agr144
- Bauer MR, Harris LN, Wiley JF, Crespi CM, Krull JL, Weihs KL, Stanton AL. 2016. Dispositional and situational avoidance and approach as predictors of physical symptom bother following breast cancer diagnosis. *Annals of Behavioral Medicine* 50:370-384. DOI: 10.1007/s12160-015-9763-7
- Bavojdan MR, Towhidi A, Rahmati A. 2011. The relationship between mental health and general self-efficacy beliefs, coping strategies and locus of control in male drug users. *Addiction and Health* 3:111-118.
- Blevins CE, Stephens RS, Walker DD, Roffman RA. 2014. Situational determinants of use and treatment outcomes in marijuana dependent adults. *Addictive Behaviors* 39:546-552. DOI: 10.1016/j.addbeh.2013.10.031
- Bouchard G, Guillemette A, Landry-Léger N. 2004. Situational and Dispositional Coping: An examination of their relation to personality, cognitive appraisals and psychological distress. *European Journal of Personality* 18:221-238. DOI: 10.1002/per.512
- Buckner JD, Zvolensky MJ, Crosby RC, Wonderlich SA, Ecker AH, Richter A. 2015. Antecedents and consequences of cannabis use among racially diverse cannabis users: An analysis from Ecological Momentary Assessment. *Drug and Alcohol Dependence* 147:20-25. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.12.022
- Cano-García FJ, Rodríguez-Franco L, Martínez JG. 2007. Adaptación española del Inventario de Estrategias de afrontamiento. *Actas Españolas de Psiquiatría* 35: 29-39.
- Capella MM, Benaiges I, Adan A. 2015. Neuropsychological performance in polyconsumer men under treatment. Influence of age of onset of substance use. *Scientific Reports* 5:12038. DOI: 10.1038/srep12038.
- Carver CS, Connor-Smith J. 2010. Personality and coping. *Annual Review of Psychology* 61:679-704. DOI: 10.1146/annurev.psych.093008.100352

- Chauchard E, Septfons A, Chabrol H. 2013. Motivations for cannabis cessation, coping and adaptation strategies, and perceived benefits: Impact on cannabis use relapse and abstinence. *Encephale* 39:385-392. DOI: 10.1016/j.encep.2013.03.008
- Coriale G, Bilotta E, Leone L, Cosimi F, Porrari R, De Rosa F, Ceccanti M. 2012. Avoidance coping strategies, alexithymia and alcohol abuse: a mediation analysis. *Addictive Behaviors* 37:1124-1129. DOI: 10.1016/j.addbeh.2012.05.018
- Dermody SS, Cheong J, Manuck S. 2013. An evaluation of the stress-negative affect model in explaining alcohol use: The role of components of negative affect and coping style. *Substance Use and Misuse* 48:297-308. DOI: 10.3109/10826084.2012.761713
- Dolan SL, Rohsenow DJ, Martin RA, Monti PM. 2013. Urge-specific and lifestyle coping strategies of alcoholics: Relationships of specific strategies to treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence* 128:8-14. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2012.07.010
- Eddie D, Epstein EE, Cohn AM. 2015. Pathways to vulnerability for alcohol problem severity in a treatment-seeking sample. *Addictive Disorders and Their Treatment*, 14:82-94. DOI: 10.1097/ADT.0000000000000045
- Ehrenreic H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, Gigerenzer G, Hoehe MR. 1999. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 142:295-301. DOI: 10.1007/s002130050892
- Elofson J, Gongvatana W, Carey KB. 2013. Alcohol use and cerebral white matter compromise in adolescence. *Addictive Behaviors* 38:2295-2305. DOI: 10.1016/j.addbeh.2013.03.001
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2016. European drug report: trends and development. Available at http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001EN_N.pdf (accessed 15 January 2017)
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. 1999. *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV, versión clínica (SCID-I)*. Barcelona: Masson.
- Gálvez BP, Fernández LG. 2010. Validación Española del Drug Abuse Screening Test (DAST-20 y DAST-10). *Health and Addictions* 10:35-50.
- Guy W. 1976. *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) assessment manual*. Rockville: National Institute of Mental Health.

- Hägele C, Friedel E, Kienast T, Kiefer F. 2014. How do we 'learn' addiction? Risk factors and mechanisms getting addicted to alcohol. *Neuropsychobiology* 70:67-76. DOI: 10.1159/000364825
- Hammond CJ, Mayes LC, Potenza MN. 2014. Neurobiology of adolescent substance use and addictive behaviors: Prevention and treatment implications. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews* 25:15-32.
- Hruska B, Fallon W, Spoonster E, Sledjeski EM, Delahanty DL. 2011. Alcohol use disorder history moderates the relationship between avoidance coping and posttraumatic stress symptoms. *Psychology of Addictive Behaviors* 25:405-414. DOI: 10.1037/a0022439
- Huberty CJ. 2002. A history of effect sizes indices. *Educational and Psychological Measurement* 62:227-240. DOI: 10.1177/0013164402062002002
- Hyman SM, Hong KA, Chaplin TM, Dabre Z, Comegys AD, Kimmerling A, Sinha R. 2009. A stress-coping profile of opioid dependent individuals entering naltrexone treatment: a comparison with healthy controls. *Psychology of Addictive Behaviors*, 23:613-619. DOI: 10.1037/a0017324
- Jockers-Scherübl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gómez-Carrillo A., Kühl KP. 2007. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31:1054-1063. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.03.006
- Jones DE, Greenberg M, Crowley M. 2015. Early social-emotional functioning and public health: The relationship between kindergarten social competence and future wellness. *American Journal of Public Health* 105:2283-2290. DOI: 10.2105/AJPH.2015.302630
- Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Whittingham T, Macfadden W, Dackis C, Tirado C, Oslin DW, Sparkman T, O'Brien CP. 2007. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 27:344-351. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3180ca86e5
- Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist K, Sundquist J. 2013. A latent class analysis of drug abuse in a national Swedish sample. *Psychological Medicine* 43:2169-2178. DOI: 10.1017/S0033291713000081
- Kiluk B, Nich C, Carroll K. 2011. Relationship of cognitive function and the acquisition of coping skills in computer assisted treatment for substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence* 114:169-176. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.09.019

- Kirst M, Mecredy G, Borland T, Chaiton M. 2014. Predictors of substance use among young adults transitioning away from high school: A narrative review. *Substance Use and Misuse*, 49:1795-1807. DOI: 10.3109/10826084.2014.933240
- Kunert HJ, Derichs G, Irle E. 1996. Entwicklung von Aufmerksamkeitsfunktionen im Kindesalter: Ergebnisse einer vorläufigen Normierung der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) an 9- bis 12jährigen Kindern. *Zeitschrift Neuropsychology* 7:92-113.
- Lambe EK, Krimer LS, Goldman-Rakic PS. 2000. Differential postnatal development of catecholamine and serotonin inputs to identified neurons in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Journal of Neuroscience* 20:8780-8787.
- Lazarus RH, Folkman S. 1984. *Stress, Appraisal and Coping*. New York: Springer Publishing Company.
- Marquez-Arrico JE, Benaiges I, Adan A. 2015. Strategies to cope with treatment in substance use disorder male patients with and without schizophrenia. *Psychiatry Research* 228:752-759. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.05.028
- Mauro PM, Canham SL, Martins SS, Spira AP. 2015. Substance-use coping and self-rated health among US middle-aged and older adults. *Addictive Behavior* 42:96-100. DOI: 10.1016/j.addbeh.2014.10.031
- Nyamathi A, Hudson A, Greengold B, Slagle A, Marfisee M, Khalilifard F, Patton R. 2010. Predictors of substance use severity among homeless youth. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing* 23:214-222. DOI: 10.1016/j.addbeh.2009.04.002
- Pechtel P, Woodman A, Lyons-Ruth K. 2012. Early maternal withdrawal and nonverbal childhood IQ as precursors for substance use disorder in young adulthood: Results of a 20-year prospective study. *International Journal of Cognitive Therapy* 5:316-329. DOI: 10.1521/ijct.2012.5.3.316
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. 2003. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: What is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence* 69:303-310. DOI: 10.1016/S0376-8716(02)00334-4
- Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, Evans A, Rapoport J, Giedd J. 2006. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 440:676-679. DOI: 10.1038/nature04513
- Skinner EA. 1992. The Drug Abuse Screening Test. *Addictive Behaviors* 7:363-371. DOI: 10.1016/0306-4603(82)90005-3

- Skinner EA, Edge K, Altman J, Sherwood H. 2003. Searching for the structure of coping: A review and critique of category systems for classifying ways of coping. *Psychological Bulletin* 129:216-269. DOI: 10.1037/0033-2909.129.2.216
- Suijkerbuijk AWM, Van Gils PF, Greeven PGJ, De Wit GA. 2015. De kosteneffectiviteit van interventies gericht op verslaving aan alcohol en drugs. *Tijdschr Voor Psychiatrie* 57:498-507.
- Sundram S. 2006. Cannabis and neurodevelopment: Implications for psychiatric disorders. *Human Psychopharmacology* 21:245-254. DOI: 10.1002/hup.762
- Tobin DL, Holroyd KA, Reynolds RV, Wigal JK. 1989. The hierarchical factor structure of the coping strategies inventory. *Cognitive Therapy and Research* 13: 343-361. DOI: 10.1007/BF01173478
- United Nations Office on Drugs and Crime. 2015. World Drug Report. Available at https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf (accessed 15 January 2017)
- Walker R, Stephens R. 2014. Protective behavioral strategies mediate problem focused coping and alcohol use in college students. *Addictive Behaviors*, 39, 1003-1037. DOI: 10.1016/j.addbeh.2014.02.006
- Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. 2000. Brain morphological changes and early marijuana use: A magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Diseases* 19:1-22. DOI: 10.1300/J069v19n01_01
- Witkiewitz K, Marlatt GA. 2004. Relapse prevention for alcohol and drug problems: That was Zen, this is Tao. *American Psychologist* 59:224-235. DOI: 10.1037/0003-066X.59.4.224
- Woodcock EA, Lundahl LH, Stoltman JJK. 2015. Greenwald M. K. Progression to regular heroin use: Examination of patterns, predictors, and consequences. *Addictive Behaviors* 42:96-100. DOI: 10.1016/j.addbeh.2015.02.014
- Woodhead E, Cronkite RC, Moos RH, Timko C. 2014. Coping strategies predictive of adverse outcomes among community adults. *Journal of Clinical Psychology*, 70, 1183-1195. DOI: 10.1002/jclp.21924
- World Medical Association. 2013. WMA declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Available at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (accessed 15 January 2017)

Capítulo 8

DISCUSIÓN

8.1. Características sociodemográficas y clínicas

El primer grupo de objetivos de la presente tesis doctoral se centró en el estudio de las variables sociodemográficas y clínicas de una muestra de pacientes con TCS en tratamiento. En concreto, se planteó describir su perfil sociodemográfico y clínico, así como comparar las características sociodemográficas con las de un grupo de CS. También se quiso evaluar la influencia de la EIC ($ICS \leq 16$ o $ICS \geq 17$) y de la duración de su abstinencia (AC, AM y AL) en dicho perfil, así como explorar posibles diferencias de los grupos considerados respecto un grupo de CS.

A nivel sociodemográfico, el perfil-tipo de los pacientes considerando las muestras incluidas en los tres estudios fue el de ser varón, tener una media de edad alrededor de los 35 años, con estudios primarios finalizados pero los secundarios inacabados (unos 10 años de media de educación), estar soltero (más del 50 %), así como una tendencia a estar desempleado (alrededor del 30 %) y en menor grado laboralmente activo (entre un 23 % y un 26 %, según el estudio). Por tanto, se trata de una población considerablemente joven, en su mayoría sin cargas familiares y con un relativo grado de adaptación social, lejos de un perfil de drogodependiente más disfuncional y principalmente asociado al consumo de opioides (de la Fuente et al., 2006; Muñoz & Graña, 2011; Poudel et al., 2016). Estos datos se hallan en consonancia con los publicados en el indicador de admisiones a tratamiento del último estudio epidemiológico disponible a nivel nacional en el estado español (OEDA & DGPNSD, 2017), indicando que la muestra de pacientes considerada en la tesis es representativa de nuestra comunidad.

Un 22 % de los pacientes presentaron antecedentes familiares de TCS, uno de los factores de riesgo mejor documentados para el desarrollo de una adicción. Esta relación se puede explicar mediante múltiples vías de riesgo biopsicosocial que no son mutuamente excluyentes (Haller et al., 2010). Entre ellas se incluyen la transmisión de rasgos genéticos, estimándose la heredabilidad de los TCS entre un 40 % y un 60 %, según la sustancia consumida (Goldman et al., 2005; Meyers & Dick, 2010; Prom-Wormley et al., 2017). Un ejemplo de ello son las diferencias individuales en la respuesta a los efectos farmacológicos de las sustancias. Otro mecanismo que podría mediar esta asociación es la transmisión de endofenotipos relacionados con el consumo, como serían ciertas características neurocognitivas (Hägele et al., 2014; Hammond et al., 2014; Pechtel et al., 2012; Thoma et al., 2011). Además, la historia familiar de consumo puede ejercer un efecto intergeneracional mediante mecanismos sociales, como unas prácticas de paternidad disfuncionales (Eddie et al., 2015; Johnston et al., 2016) o la banalización de las consecuencias del uso de sustancias (Catalano et al., 1992; Sartor et al., 2007).

La mayoría de los participantes procedía de recursos con régimen de tratamiento residencial (alrededor del 62 %) y, en menor medida, de atención ambulatoria (alrededor del 37 %). Ello puede deberse a la substancial gravedad de la adicción de nuestra muestra, que es un indicador para el que se recomiendan modalidades de

tratamiento muy intensivas con la finalidad de que los pacientes logren una abstinencia sostenida (UNODC & WHO, 2017). Además, las personas que siguen intervenciones con carácter ambulatorio suelen estar laboral y socialmente activas (Buchholz et al., 2014; NIDA, 2018), hecho que reduce el tiempo libre disponible para colaborar en investigaciones. Por el contrario, los pacientes que realizan el tratamiento en centros residenciales tienen mayor disponibilidad y facilidad para implicarse en colaboraciones como la de nuestro estudio, ya que pasan la jornada completa en ellos.

En relación al patrón de consumo, el más habitual -con alrededor del 40%- fue el de policonsumo, tal y como también se constató en el último informe publicado a nivel nacional (OEDA & DGPNSD, 2017). Las sustancias más consumidas fueron, por orden, la cocaína, el alcohol y el cannabis, estando ello posiblemente influido por factores como la disponibilidad de la sustancia, así como por las actitudes, creencias y valores asociados a su consumo (Muñoz-Rivas et al., 2000; Stone et al., 2012; Whitesell et al., 2013). Esto es, en España (OEDA & DGPNSD, 2017) la población tiene una baja percepción de riesgo en relación al consumo de alcohol que además es una sustancia psicotrópica legal y, en consecuencia, de muy fácil acceso. Asimismo, aunque el cannabis sea una sustancia ilegal, actualmente se considera de muy fácil acceso y, además, se percibe que su consumo se asocia con pocas consecuencias negativas, incluso menos que las relacionadas con el tabaco. En cuanto al consumo de cocaína, si bien su percepción de riesgo es elevada y no se considera tan disponible como el alcohol o el cannabis, en los últimos años se ha registrado un incremento en su producción, tráfico y consumo a nivel mundial, siendo España la puerta de entrada para el comercio en Europa (UNODC, 2018) y con un precio de compra que está decreciendo (OEDA & DGPNSD, 2017).

No obstante, hallamos una ligera discrepancia en relación a la jerarquía de sustancias consumidas respecto al estudio estatal (OEDA & DGPNSD, 2017), en el que el alcohol fue la primera sustancia que motivaba el seguimiento de un tratamiento, la segunda la cocaína y la tercera el cannabis. La diferencia de edad entre muestras podría explicar estas diferencias, puesto que nuestros participantes eran ligeramente más jóvenes con una franja de edad más asociada al consumo de cocaína a diferencia de la edad más avanzada de los datos poblacionales que se asocia al consumo de alcohol. Asimismo, también podría existir cierto efecto de la selección de los participantes ya que se sabe que el patrón de consumo puede variar según la comunidad autónoma, procediendo la nuestra de centros de atención a las drogodependencias de Cataluña y en donde actualmente la principal tasa de ingresos está motivada por la cocaína (Asociación Proyecto Hombre, 2017).

La media de EIC de los participantes de nuestros estudios se situaba alrededor de los 18 años y presentaban una duración aproximada del consumo de 19 años en el momento en el que iniciaron el tratamiento, unos datos similares a los publicados en el informe de la OEDA y DGPNSD (2017). Ello indica que hay una considerable latencia entre el inicio de los TCS y el comienzo de su tratamiento, un factor a destacar ya que se halla relacionado con peores repercusiones clínicas (Madoz-Gúrpide et al., 2011;

Solowij et al., 2002, 2008) y mayor dificultad de éxito del tratamiento (Copersino et al., 2012; Sofin et al., 2017). Además, casi la mitad de los pacientes ya habían realizado algún tratamiento anterior para el TCS y habían presentado alguna recaída (más del 40 % de los casos), lo que reafirma la conceptualización de los TCS como patologías crónicas en las que las recaídas son frecuentes, incluso años después del último consumo (Becoña, 2002; Brecht & Herbeck, 2014), y para los que se alienta a que las intervenciones sean a largo plazo ya que ello incrementa la probabilidad de consolidar la abstinencia (NIDA, 2018).

Los pacientes se hallaban en una situación de poca cantidad de psicofármacos diarios indicados por los prescriptores. El uso de fármacos para el tratamiento de los TCS como complemento de las terapias conductuales puede aumentar el éxito de las intervenciones facilitando el manejo de los síndromes de abstinencia aguda y la prevención de recaídas, si bien sólo se recomienda su uso en aquellos casos en que la dependencia sea moderada-severa o que no hayan respondido a tratamientos no farmacológicos en el pasado (Klein, 2016; NIDA, 2018). Por no ser nuestro objetivo no se profundizó en las características clínicas asociadas a la prescripción de psicofármacos. Sin embargo, la muestra global de pacientes presentó tanto una notable duración de la abstinencia (alrededor de 8 meses) como una impresión clínica subjetiva con síntomas de enfermedad leves, unas características que estarían lejos de aquellas para las que se indica el uso de psicofármacos y que explicarían la observación de una baja tasa de su uso.

En el estudio 2 se evidenció que los pacientes con TCS, en comparación a un grupo de CS, presentaban más rasgos sociodemográficos vinculados al trastorno como menos años de educación y mayores tasas de desempleo y soltería. Ello es coherente considerando que, históricamente, las adicciones se han asociado con problemas de exclusión social, si bien esta relación no es necesariamente causal (*Social Policy Research Unit*; SPRU, 2004). La exclusión social debe ser entendida como un continuo, con grados de intensidad y de extensión diferentes, sometido a múltiples factores e influencias (Becoña & Cortés, 2011). Distintos factores pueden aumentar la vulnerabilidad para la exclusión social (Grant et al., 2016; SPRU, 2004), como tener un bajo nivel educacional y problemas económicos, no tener pareja y la presencia de ciertas enfermedades como los TCS. Los principales espacios vitales en los que los individuos pueden ser socialmente excluidos son el ámbito económico, laboral, formativo, socio-sanitario, relacional y en la participación ciudadana (Subirats, 2004).

Ciertas circunstancias ambientales, sociales o individuales precarias pueden marcar el comienzo, la continuidad o la exacerbación del uso indebido de drogas (Clayton, 1992), y el consumo de sustancias puede a su vez generar estas mismas condiciones (Teixidó-Compañó et al., 2018). De este modo, vemos como los índices de desempleo entre personas consumidoras son muy elevados, en contraste con la población normal (OEDA & DGPNSD, 2017), siendo frecuente que presenten dificultades para encontrar trabajo, para mantenerlo durante un largo período de tiempo o en el desarrollo de una carrera profesional. Además, estas características conllevan

que a menudo tengan una renta baja o incluso carezcan de recursos (Henkel, 2011). Contrariamente, las personas con educación superior y empleo viven en mejores condiciones económicas y suelen tener tanto una red social más amplia como una estructura diaria bien establecida, reduciendo todo ello la probabilidad de desarrollar un TCS (SPRU, 2004). En caso de desarrollar una dependencia a sustancias, la presencia de estos factores facilita su recuperación (Basu et al., 2017; Poudel et al., 2016; Sofin et al., 2017).

Por otro lado, los logros educativos considerados a partir de indicadores como años y nivel adquirido de educación, muestran una asociación inversa con los problemas de consumo de sustancias (Fothergill et al., 2008; Heyman et al., 2014; Kendler et al., 2017; Luczak et al., 2015; Strong et al., 2016). Esta relación puede entenderse desde diversas perspectivas. Por una parte, el uso de drogas contribuye al fracaso académico a través de su impacto en el desarrollo cerebral de los adolescentes (Castellanos-Ryan et al., 2013; Jordan & Andersen, 2017), comprometiendo funciones cognitivas necesarias para afrontar con éxito los retos formativos. Por otra parte, los alumnos con bajo rendimiento escolar tienden a afiliarse a pares consumidores, lo que predice el desarrollo de un TCS en la adultez (Haller et al., 2010). Desde la teoría de incompatibilidad conductual, se propone que las personas que están comprometidas con las actividades académicas tienen menos probabilidades de consumir drogas puesto que emplean gran parte de su tiempo en actividades necesarias para mantener el rendimiento (por ejemplo, hacer deberes o preparar exámenes) las cuales son relativamente inconciliables con el consumo de sustancias (Becoña, 2002; Haller et al., 2010). Sin embargo, en contraposición a lo expuesto y a nuestros resultados, algunos estudios indican que los niveles altos de educación y puestos de trabajo de elevada responsabilidad también se asocian con patrones patológicos de uso de drogas (Becoña & Cortés, 2011; Grant et al., 2016), si bien en estos casos lo habitual es que el consumo se produzca en la edad adulta y con la finalidad de manejar el estrés generado por exigencias socio-laborales (Muñoz & Graña, 2011; Teixidó-Compañó et al., 2018).

Todas las observaciones presentadas indican la presencia de unas características sociodemográficas y clínicas representativas de los TCS en la muestra de pacientes estudiada, confirmándose así nuestra primera hipótesis.

8.1.1. Influencia de la edad de inicio del consumo

En conjunto, los resultados obtenidos en los tres estudios incluidos en la tesis mostraron unas características sociodemográficas similares (edad, años de educación, estado marital y situación laboral) entre los grupos $ICS \leq 16$ y $ICS \geq 17$. Puesto que se sabe que alguno de estos factores podrían modular otras variables estudiadas como las características clínicas (Grant et al., 2016; Henkel, 2011), el rendimiento cognitivo (Bento-Torres et al., 2017; Heyman et al., 2014), la ritmicidad circadiana (Adan et al., 2012; Antillón et al., 2014; Fischer et al., 2017; Roenneberg et al., 2004) y las EA (Mauro et al., 2015; Woodhead et al., 2014), la no existencia de diferencias entre grupos

permite descartar posibles sesgos en los resultados debido a dichas variables. En este sentido, dada la elevada dispersión de datos observada en la edad de los pacientes incluidos y a que en el estudio 3 se detectaron diferencias intergrupales en ella, en los tres trabajos se optó por controlar su efecto en los análisis estadísticos realizados incluyéndola como covariable. Por otro lado, cabe destacar que, en comparación con el grupo de CS, aunque tanto en el grupo de $ICS \leq 16$ como en el de $ICS \geq 17$ se observó una mayor proporción de individuos solteros y desempleados, sólo los pacientes con $ICS \leq 16$ presentaron menos años de educación. Esto es, la presencia uno de los factores de vulnerabilidad para los TCS (Fothergill et al., 2008; Heyman et al., 2014; Kendler et al., 2017; Strong et al., 2016).

La EIC temprana considerada ($ICS \leq 16$) no ha mostrado una clara asociación con características de desajuste social, si bien son numerosos los trabajos precedentes que observan una correlación negativa entre la EIC y la integración social (DeWit et al., 2000; Kendler et al., 2013; Meier et al., 2013; Muñoz & Graña, 2011). Sin embargo, nuestro resultado es coherente con los de estudios previos en que se ha empleado el mismo corte de edad (Alameda-Bailén et al., 2018; Benaiges et al., 2013b; Filbey et al., 2015; Gruber et al., 2012, 2014; Jockers-Scherübl et al., 2007; Sagar et al., 2015). La divergencia con los trabajos que sí observan impacto en el desajuste social podría explicarse por múltiples diferencias metodológicas, como por ejemplo que éstos consideran la EIC como variable continua. Algunos sólo hallan una relación lineal entre la EIC y el ajuste social en franjas de EIC más tempranas que la empleada en nuestra investigación (por ejemplo, entre los 11-14 años en el trabajo de DeWit et al., 2000), mientras que otros incluyen pacientes que presentan diferencias en variables que pueden influir en aspectos sociodemográficos (como factores de riesgo infantiles, tiempo de abstinencia, tipo de sustancia consumida, entre otros).

En esta línea, las drogas primarias de dependencia fueron coincidentes entre los dos grupos según su EIC, siendo por orden la cocaína, el alcohol y el cannabis. No obstante, los pacientes con $ICS \leq 16$ mostraron tendencia a una mayor proporción de consumidores de cannabis y alucinógenos y los de $ICS \geq 17$ de cocaína. Proponemos que ello podría ser reflejo de la preferencia social para el uso de determinadas sustancias según el momento en el que se desarrolló el TCS (OEDA & DGPNSD, 2017) y que los pacientes han mantenido en el transcurso de la patología. De este modo, los individuos con $ICS \leq 16$ comenzaron a consumir sustancias en una franja de edad temprana especialmente asociada con el consumo de cannabis, mientras que los individuos con $ICS \geq 17$ lo hicieron en edades más tardías y relacionadas con el consumo de cocaína.

Por otro lado, los pacientes con EIC temprana destacaron por presentar más factores de riesgo asociados con la gravedad clínica de los TCS, en comparación con los de EIC más tardía. Los factores de riesgo presentes considerados en nuestros estudios son el uso de un abanico de sustancias más amplio, más años de duración del consumo y número de recaídas, una tasa superior de antecedentes familiares con TCS, así como el seguimiento de una modalidad de tratamiento más intensiva para lograr la abstinencia. Estos hallazgos van en la línea de aquellos que indican que una menor EIC se relaciona

con un peor curso clínico de TCS (Guttmanova et al., 2011; Hammond et al., 2015; Hingson et al., 2006; Kendler et al., 2013; Meier et al., 2016; Muñoz & Graña, 2011; Woodcock et al., 2015), entendido como de mayor cronicidad y severidad, con más recaídas y con menor respuesta a las intervenciones. Además, permiten ampliar los datos aportados por los trabajos en consumidores de cannabis que hemos tomado como referencia para establecer el corte de EIC, puesto que en ellos prácticamente no se estudiaron estas características (Ehrenreich et al., 1999; Filbey et al., 2015; Gruber et al., 2012, 2014; Jockers-Scherübl et al., 2007; Pope et al., 2003; Sagar et al., 2015; Wilson et al., 2000).

Un dato relevante es que en el grupo $ICS \geq 17$ lo más frecuente era el consumo de dos sustancias, mientras que en el grupo $ICS \leq 16$ lo más habitual era utilizar tres o más tipos. En este sentido, se ha informado con anterioridad que la EIC muestra una relación inversa con el uso de más de una sustancia (Lopes et al., 2017) e incluso que la probabilidad de que un individuo desarrolle TCS con patrones de policonsumo se relaciona con la variedad de tipos de drogas utilizadas antes de los dieciséis años (Moss et al., 2014). Diversas razones pueden llevar a los usuarios a consumir distintas drogas al mismo tiempo, por ejemplo el aumento de sus efectos, controlar las consecuencias negativas de alguna o sustituir la sustancia preferida cuando no está disponible (Boys et al., 2001). Esta forma de consumo se considera especialmente peligrosa, puesto que potencia los efectos de unas sustancias sobre otras, fortalece la dependencia, obstaculiza el diagnóstico e interfiere en el tratamiento (OEDA & DGPNSD, 2017; Sofin et al., 2017).

Finalmente, también queremos mencionar aquellas variables en las que no se han observado diferencias entre los grupos. El corte de EIC no se relacionó con la presencia de antecedentes familiares con otras patologías psiquiátricas, el número de intentos de suicidio, la cantidad diaria de cafeína o nicotina consumida ni de medicación prescrita, la realización de tratamientos anteriores y tampoco con la categorización de la severidad de la adicción ni la impresión clínica subjetiva. Estos indicadores clínicos se caracterizaron o bien por una presencia baja (antecedentes familiares e intentos de suicidio) o por una relativa homogeneidad (tratamientos previos, severidad de la adicción e impresión clínica) en los pacientes de nuestra investigación, lo que probablemente ha influido en los resultados. Sin embargo, no podemos descartar que el estudio de una muestra más amplia y evaluada en el momento de inclusión al tratamiento para el TCS, que consideraría aquellos pacientes que lo abandonan ya en su primera fase y con un perfil clínico con factores de mayor riesgo, aporte diferencias entre los grupos con $ICS \leq 16$ y con $ICS \geq 17$.

Sobre la base de todas las consideraciones expuestas, la segunda hipótesis que habíamos planteado sólo se confirma parcialmente. Así, los pacientes con $ICS \leq 16$ han mostrado unas características sociodemográficas similares a las de los de $ICS \geq 17$ y las diferencias entre grupos según su EIC se producen en las características indicativas de mayor gravedad clínica de los pacientes con $ICS \leq 16$.

8.1.2. Influencia de la duración de la abstinencia

En nuestra muestra, los grupos de pacientes clasificados según el tiempo que llevaban abstinentes no presentaron diferencias entre ellos en la edad, los años de escolarización o la situación marital y económica. Además, en los tres grupos se observaron por igual rasgos menos adaptativos en contraste con los CS. Ciertas características sociodemográficas pueden influir en los resultados de los tratamientos (Şimşek et al., 2018). Por ejemplo, se ha informado acerca de que personas jóvenes o con peor condición social, en términos de familia, empleo y nivel de educación presentan mayor riesgo de abandono prematuro del tratamiento (Sofín et al., 2017). Además, los factores sociodemográficos que son modificables se trabajan en fases avanzadas de la rehabilitación con el fin de afianzar la abstinencia y mejorar las condiciones de vida de los pacientes (Becoña & Cortés, 2011; UNODC & WHO, 2017). Por todo ello, esperábamos detectar alguna variación en estas variables entre los tres grupos de pacientes. Sin embargo, estos resultados son coherentes teniendo en cuenta que todos ellos habían logrado superar la primera fase del tratamiento, es decir los primeros meses que es en los que se registra mayor tasa de abandonos (Basu et al., 2017), y a que presentan similitud en características clínicas que pueden influir en su funcionamiento social (Basu et al., 2017; DeWit et al., 2000; Gvion & Levi-Belz, 2018; Kendler et al., 2013; Meier et al., 2013; Muñoz & Graña, 2011; Şimşek et al., 2017; Poudel et al., 2016), como la EIC, la cantidad y tipo de drogas consumidas, la gravedad de la adicción, y también en relación al número de antecedentes familiares con patologías psiquiátricas, intentos de suicidio, psicofármacos diarios utilizados, tratamientos pasados y recaídas.

Por otro lado, los pacientes con AL mostraron mayor tendencia a seguir el tratamiento en dispositivos ambulatorios, en contraposición a los tenían AC quienes generalmente lo hacían en régimen residencial. Este hecho, junto a la mejor impresión clínica de los pacientes con AL, respalda la idea de que existe una recuperación sintomática progresiva a medida que aumenta el tiempo sin consumir (Le Berre et al., 2017). Así, a medida que se progresa en el tratamiento los pacientes pueden ejercer mayor control sobre su conducta y, por lo tanto, requerir de un soporte terapéutico menos intensivo (Becoña & Cortés, 2011; UNODC & WHO, 2017).

Puesto que se detectaron diferencias en la modalidad de tratamiento tanto entre los grupos de pacientes en función de su EIC como entre los grupos según la duración de la abstinencia, pese a que no era uno de los objetivos de la investigación, se analizó su potencial efecto diferencial en relación a las principales variables estudiadas (neuropsicológicas, de ritmicidad circadiana y EA). En general, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes en tratamiento ambulatorio y residencial, descartando así su posible efecto de confusión en los resultados obtenidos con la EIC y la duración de la abstinencia.

Los hallazgos expuestos en relación a la duración de la abstinencia conducen a no poder confirmar con claridad nuestra tercera hipótesis, dado que el perfil

sociodemográfico y clínico de los pacientes con menor (AC) y mayor (AL) duración de la abstinencia fue parecido. Sólo hemos obtenido algunos indicadores de mayor recuperación sintomática (seguimiento del tratamiento en régimen ambulatorio y mejor impresión clínica subjetiva) en los pacientes que llevan más tiempo sin consumir, siendo ello coherente con su estado más avanzado en relación al tratamiento.

8.2. Rendimiento neuropsicológico

El segundo bloque de objetivos de la tesis se destinó a estudiar el perfil neuropsicológico de pacientes con TCS que estaban bajo tratamiento. Específicamente, en analizar las diferencias cognitivas según su EIC ($ICS \leq 16$ vs. $ICS \geq 17$) y, además, la posible relación entre el rendimiento neurocognitivo y las características sociodemográficas y clínicas.

8.2.1. Influencia de la edad de inicio del consumo

En el estudio 1, dada la elevada dispersión de datos observada en las variables edad y años de educación cuyos efectos en el rendimiento cognitivo se hallan bien establecidos (Benton-Torres et al., 2017; Murman, 2015; Salthouse, 2016; Voineskos et al., 2012) y se conoce que modulan el impacto cognitivo asociado con el consumo de sustancias (Kalapatapu et al., 2011), se optó por considerarlas como covariables en todos los análisis estadísticos realizados. Los grupos de $ICS \leq 16$ y de $ICS \geq 17$ no difirieron en otros factores que podrían haber explicado las diferencias cognitivas halladas, como son la cantidad diaria consumida de cigarrillos, de bebidas con cafeína y de psicofármacos (Klein, 2016; Stahl, 2016) o la duración de la abstinencia (Cadet & Bisagno, 2015; Llanero et al., 2014; Potvin et al., 2014; Volkow et al., 2001; Vonmoos et al., 2014).

La principal diferencia observada en función de la EIC fue en relación al CI. Así, los pacientes con $ICS \leq 16$ presentaron tanto menor CI verbal como CI manipulativo. Esta característica no se había observado en estudios anteriores con consumidores de cannabis evaluados con periodos breves de abstinencia, es decir sólo unas horas después del último consumo (Ehrenreich et al., 1999; Filbey et al., 2015; Gruber et al., 2012, 2014; Sagar et al., 2015; Wilson et al., 2000). En cambio, sí existen evidencias de menor CI verbal en consumidores con $ICS \leq 16$ y un periodo más largo de abstinencia, similar al de nuestra muestra (Pope et al., 2003). Esto sugiere que cuando los pacientes comienzan el consumo a los 17 años o después, con el mantenimiento de la abstinencia la posibilidad de recuperación de la capacidad cognitiva global es mayor que en aquellos que lo iniciaron a los 16 años o antes. Ello concuerda con los datos que indican que las personas con $ICS \leq 16$ presentan afectaciones morfo-funcionales en el SNC como el menor volumen cerebral y de sustancia gris (Wilson et al., 2000), patrones de activación neuronales anormales (Sagar et al., 2015) y menor integridad de las fibras de sustancia blanca (Gruber et al., 2014), en comparación con las de $ICS \geq 17$. Es posible

que algunas de estas afectaciones puedan no revertirse y perdurar a pesar de la abstinencia, subyaciendo a los déficits cognitivos, si bien carecemos de datos que lo confirmen. En esta línea, en un trabajo longitudinal se detectó una correlación positiva entre la EIC y el grado de restitución del rendimiento neuropsicológico tras un año sin consumir (Vonmoos et al., 2014), esto es a mayor EIC la restitución es superior. Planteamos dos posibles hipótesis explicativas no excluyentes en relación al menor CI de los pacientes con $ICS \leq 16$: la existencia de una peor habilidad cognitiva previa al inicio del consumo o un mayor efecto neurotóxico global del consumo asociado a la EIC temprana.

En el caso del CI verbal inferior, distintos resultados parecen indicar que podría ser un rasgo premórbido que aumentaría la vulnerabilidad para un desarrollo precoz de un TCS. Por una parte, los pacientes con $ICS \leq 16$ presentaron mayor porcentaje de antecedentes familiares de TCS. Ésta es una característica vinculada con la presencia de déficits en una gran variedad de funciones cognitivas en sus descendientes, incluso si estos últimos nunca han consumido, incluyendo tanto la habilidad cognitiva general como la verbal (Fals-Stewart et al., 2003; Finn & Hall 2004; Sundram, 2006). Se han propuesto distintos procesos que podrían explicar esta relación, como una diátesis genética común o unos factores ambientales compartidos (Faraone et al., 2008). Ello indica la posibilidad de que un CI verbal bajo se pueda considerar como un endofenotipo de la adicción, si bien hace falta más investigación en el área para poder confirmarlo. Cabe destacar que estimamos el CI verbal mediante el subtest de vocabulario de la WAIS-III (Wechsler, 2001), que es la medida más ampliamente aceptada de funcionamiento cognitivo premórbido dado que su nivel de ejecución basal es de los menos sensibles al daño neurológico posterior (Lezak, 2004). Ello aporta robustez a nuestra observación, aunque se requieren más trabajos en el futuro que la confirmen con el mismo punto de corte de EIC.

El menor CI manipulativo de los pacientes con $ICS \leq 16$ respecto a los de $ICS \geq 17$ resulta más incierto de fundamentar. En la línea de la primera hipótesis desarrollada, es decir la posibilidad de que el peor CI manipulativo sea precedente al desarrollo del TCS, se han encontrado déficits visuo-espaciales en pacientes con historia familiar de estos trastornos (Thoma et al., 2011), así como un CI manipulativo inferior asociado con el desarrollo de TCS en la edad adulta (Pechtel et al., 2012). Sin embargo, otras evidencias respaldan la segunda hipótesis, esto es, un mayor daño cerebral derivado del $ICS \leq 16$. En esta línea, aunque el subtest de cubos de la WAIS-III (Wechsler, 2001) se utiliza comúnmente como una medida del CI manipulativo premórbido, su resultado es sensible a agresiones que pueda sufrir el SNC (Nelson, 1994). Además, la ejecución en la tarea está relacionada con la organización perceptiva (Lezak, 2004), cuyo sustrato neurológico muestra un período crítico de maduración anterior a los 16 años (Luria, 1986), siendo factible que el $ICS \leq 16$ pueda promover reorganizaciones sinápticas aberrantes que alteren crónicamente su funcionalidad. Desafortunadamente, el diseño transversal de nuestro estudio no permite aclarar las cuestiones planteadas, si bien los

resultados obtenidos en los análisis de regresión apuntaron a una posible combinación de ambos fenómenos.

La EIC, con independencia del CI manipulativo, mostró una relación inversa con el rendimiento visuo-perceptivo de los participantes: a menor edad necesitaban más tiempo para responder a los estímulos de la tarea. Esto sugiere que el $ICS \leq 16$ puede alterar el neurodesarrollo óptimo, probablemente la red implicada en el escaneo visual y cuya cumbre de desarrollo se produce entre los 12 y los 15 años de edad (Kunert et al., 1996), tal y como se propuso en el trabajo pionero de rendimiento neuropsicológico según la EIC en consumidores de cannabis de Ehrenreich et al. (1999). Por otro lado, se ha constatado que los individuos con $ICS \leq 16$ presentan menor integridad de las fibras de sustancia blanca en el cuerpo calloso (Gruber et al., 2014), una estructura clave para la conexión interhemisférica y el desarrollo de la percepción visual (Ortega-Leonard et al., 2015). Esta característica podría contribuir a una instauración precoz de los TCS, puesto que se relaciona con una mayor impulsividad (Gruber et al., 2014) y el volumen cerebral de sustancia blanca predice el inicio del uso de sustancias en la adolescencia (Squeglia & Cservenka, 2017).

Teniendo en cuenta los trabajos precedentes con consumidores de cannabis (Alameda-Bailén et al., 2018; Ehrenreich et al., 1999; Gruber et al., 2012; Jockers-Scherübl et al., 2007; Pope et al., 2003), esperábamos hallar más asociaciones entre la EIC y el rendimiento atencional, mnésico y ejecutivo. Puesto que nuestros resultados van en la línea de los obtenidos por Benaiges et al. (2013b) con pacientes abstinentes en tratamiento mayoritariamente policonsumidores, estas discrepancias podrían ser debidas a diferencias metodológicas. Entre ellas, el tipo de sustancia consumida y a que en nuestro caso el tiempo de abstinencia es considerablemente más prolongado, que sólo consideramos varones y éstos, en general, tenían mayor edad y que, a excepción de los estudios de Ehrenreich et al., (1999) y de Pope et al., (2003), el tamaño de nuestra muestra fue mayor.

Finalmente, el grupo de $ICS \leq 16$ también mostró menor velocidad de procesamiento de la información, peor habilidad visuo-espacial y mayores déficits en planificación que el grupo $ICS \geq 17$. Estas características se relacionaron con otros factores sociodemográficos y clínicos estudiados que, por tener un elevado interés en el campo de la prevención y rehabilitación de los TCS, se desarrollaran en la siguiente sección.

En conjunto, los datos presentados nos permiten confirmar la cuarta hipótesis planteada, es decir que los pacientes con $ICS \leq 16$ presentarían peor rendimiento cognitivo en las pruebas neuropsicológicas en comparación con los de $ICS \geq 17$, aun cuando existen otras variables que contribuyen a modular estos resultados.

8.2.2. Influencia de otras características sociodemográficas y clínicas

Como se ha comentado, los grupos $ICS \leq 16$ e $ICS \geq 17$ presentaron diferencias en el CI verbal y el CI manipulativo. Por ello, se optó por repetir los análisis del rendimiento cognitivo considerando como covariable el CI, con la intención de explorar si éste podría estar influyendo en los distintos patrones de ejecución en las tareas de velocidad de procesamiento de la información, visuo-percepción y de planificación. También se controló la posible influencia de los años de duración del consumo, debido a que los grupos habían presentado diferencias y a que se ha descrito que el daño cognitivo derivado del consumo de sustancias tiene un efecto acumulativo (Copersino et al., 2012; Hammond et al., 2015; Madoz-Gúrpide et al., 2011; Solowij et al., 2002, 2008). En estos nuevos análisis desaparecieron todos los resultados significativos obtenidos previamente, lo que llevó a realizar un estudio adicional de estas posibles relaciones mediante análisis de la regresión.

La EIC considerada como un continuo, el CI manipulativo y los años de duración del TCS resultaron variables predictoras del rendimiento cognitivo, mientras que la edad, los años de educación y el CI verbal premórbido no configuraron ningún modelo explicativo en los análisis de regresión. A menores puntuaciones en el CI manipulativo, los pacientes tuvieron un peor desempeño en la tarea de percepción visual y mostraron una velocidad de procesamiento más lenta. Ello resulta coherente considerando que la tarea empleada para evaluar la velocidad de procesamiento, el TMT-A (Partington & Leiter, 1949; Reintan, 1955), refleja un amplio rango de procesos cognitivos entre los que destacan los visuo-perceptivos (Lezak et al., 2004). Además, dificultades en la infancia para la ejecución de esta prueba se relacionan con subsiguientes problemas de consumo de sustancias en la adultez, de modo que existe la hipótesis de la presencia de una disregulación conductual subyacente que ya se manifiesta en las primeras etapas de la vida como un déficit cognitivo (Luczak et al., 2015).

La variable con mayor poder explicativo en cuanto a la velocidad de procesamiento y la capacidad de planificación fue la duración del consumo de drogas. Esto es consistente con la evidencia de que el uso repetido de sustancias se asocia con cambios cerebrales morfológicos y funcionales de la sustancia gris y blanca, así como con mayor deterioro cognitivo. En pacientes con policonsumo, a medida que el consumo se vuelve crónico, se ha observado una mayor reducción de volumen en la CPF (Liu et al., 1998) implicada con las habilidades de planificación (Finchman et al., 2002). Los años de uso de cocaína también correlacionan con los déficits en planificación (Madoz-Gúrpide et al., 2011) los cuales, a su vez, se relacionan con anomalías en el cuerpo calloso y mayor impulsividad (Lim et al., 2008; Moeller et al., 2004). Estos resultados son clínicamente relevantes, puesto que déficits del funcionamiento ejecutivo se hallan en la base del inicio de los TCS (Kim-Spoon et al., 2017; Squeglia et al., 2014), contribuyen a su mantenimiento (Bolla et al., 2004) y se relacionan con una peor respuesta a los tratamientos (Benaiges et al., 2013b; Fals-Stewart et al., 2003; Lal & Singh 2018).

En conclusión, el CI manipulativo y la duración del TCS modulan el rendimiento cognitivo de los pacientes, confirmándose así nuestra quinta hipótesis, es decir que las características sociodemográficas y clínicas pueden influir en el rendimiento neuropsicológico.

8.3. Ritmicidad circadiana

El tercer grupo de objetivos de la tesis se orientó a examinar las características rítmicas circadianas de un grupo de pacientes con TCS que seguían un tratamiento para éste. Se planteó estudiar posibles distinciones en el ciclo de sueño-vigilia y el cronotipo de la muestra total de pacientes y los datos normativos de referencia. Del mismo modo, comparar su patrón rítmico de DST con el de un grupo de CS. Además se estudió si existían diferencias en el ciclo de sueño-vigilia, la tipología circadiana y el ritmo circadiano de DST entre pacientes según su EIC ($ICS \leq 16$ vs. $ICS \geq 17$) y el tiempo que llevaban abstinentes (AC, AM y AL), comparando los resultados obtenidos en la DST con un grupo de CS.

Los resultados del estudio 2 indicaron que los pacientes con TCS, en comparación con los datos normativos españoles (Adan et al., 2005), presentaban una tipología circadiana de tipo matutino con unos horarios de sueño-vigilia acordes a dicha preferencia. Ello implica que son personas que suelen levantarse y acostarse temprano, en sincronía con el ciclo ambiental de luz-oscuridad, alcanzando su pico de rendimiento físico y mental por la mañana (Adan, 2012; Baehr et al., 2000; Di Milia et al., 2013). Los resultados de la DST apuntaron en la misma dirección, puesto que el grupo TCS presentó un avance de la acrofase respecto al grupo CS, es decir la hora del día en la que se alcanzó su valor máximo. Esta última observación es coherente con trabajos anteriores donde se ha observado relación entre la tipología circadiana y la expresión rítmica de diversos marcadores biológicos circadianos (Baehr et al., 2000; Bullock et al., 2017; Horne & Östberg, 1976; Roveda et al., 2017). Sin embargo, sólo hemos hallado un estudio publicado en que se relacione con la DST (Martinez-Nicolas et al., 2013).

Inicialmente, los resultados obtenidos parecen contradecir al sólido cuerpo de evidencias que indica que la tipología vespertina se relaciona con el uso de sustancias (Adan, 1994; Hasler, 2017a; Prat & Adan, 2011) y que es un factor de vulnerabilidad tanto para el inicio como el mantenimiento de los TCS (Adan, 2013; Brower et al., 2001; Carskadon, 2011; Hasler et al., 2017b; Logan et al., 2017), en contraposición a los tipos matutino e intermedio. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, estos trabajos suelen considerar a personas con consumo activo y que no están realizando ningún tratamiento. A la luz de esta consideración, proponemos que la tipología circadiana puede ser un factor de riesgo para los TCS modificable si los pacientes están adheridos al tratamiento y logran un período prolongado de abstinencia. Ello es coherente considerando que uno de los aspectos claves en el abordaje terapéutico de estos trastornos es la instauración de unos horarios estables de sueño-vigilia y de

actividades de la vida diaria (Davies et al., 2015; UNODC & WHO, 2017), tal y como se reflejó en el valor más alto de IS en la DST de los pacientes en comparación con los CS. Además, el tratamiento enfatiza no sólo la estabilidad de los horarios sino que éstos también se hallen encarrilados con el ciclo solar de luz-oscuridad, es decir que sean similares a los que seguiría una persona con tipología matutina (Adan et al., 2013). Por tanto, el cronotipo observado en los pacientes del estudio nos indica una buena asimilación de las pautas terapéuticas y, en línea de lo ya sugerido en otros trabajos (Adan, 2013; Antúnez et al., 2016), que podría considerarse como un marcador de adherencia al tratamiento y mantenimiento de la abstinencia. Sin embargo, al carecer de datos acerca de la tipología circadiana de los pacientes en el momento en el que ingresan al tratamiento, no podemos evaluar el grado de cambio asociado ni a la abstinencia ni al seguimiento de la intervención.

Por otro lado, múltiples parámetros de los análisis de la DST indicaron que, globalmente, los pacientes con TCS presentaban un mejor funcionamiento circadiano (mayor amplitud, vector de Rayleigh, %V, potencia del primer armónico, potencia acumulada del doceavo armónico, IS, RA y M5), en contraste con los CS. Con todo, es importante mencionar que los pacientes también presentaron un valor de DST mínima más alto que los CS, indicativo de menor activación y más somnolencia diurna (Martínez-Nicolas et al., 2017; Sarabia et al., 2008), así como un menor índice de circadianidad, aspecto relacionado con un sistema circadiano inmaduro (Batinga et al., 2015). Estos resultados indican que, a diferencia de la tipología circadiana, el patrón rítmico de la DST es más difícil de restituir mediante un cese duradero del consumo y la instauración de unos hábitos de sueño-vigilia orientados a la matutinidad. Ello puede ser debido al fuerte componente endógeno de este marcador circadiano, cuya ritmicidad depende directamente del NSQ (Buijs & Kalsbeek, 2001; Lack et al., 2008). En cambio, aunque igualmente la tipología circadiana refleja de un modo objetivo variaciones en los marcadores biológicos (Baehr et al., 2000; Bullock et al., 2017; Horne & Östberg, 1976; Martínez-Nicolas et al., 2013; Roveda et al., 2017), también se asocia a hábitos y estilos de vida (Adan et al., 2012; Prat & Adan, 2013; Lee et al., 2017) y, por tanto, puede ser más susceptible al cambio si se modifican los horarios de sueño-vigilia.

Los resultados obtenidos en relación a la DST concuerdan parcialmente con los estudios en los que se sugiere que la alteración rítmica circadiana producida por el consumo puede durar meses después del inicio de la abstinencia (Conroy et al., 2012; Danel et al., 2009; Falcón & McClung, 2009; Hasler et al., 2014, 2015; Kühlwein et al., 2003; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). Es posible que las discrepancias se deban a diferencias metodológicas entre los trabajos, como el tipo de sustancia principal de consumo o las distintas medidas biológicas circadianas utilizadas (melatonina y CBT). Sin embargo, proponemos que una de las principales variables que las explica es el tiempo de abstinencia de los pacientes, que en nuestro estudio el mínimo era más dilatado (tres meses) y confirmado mediante análisis de orina. Los diseño y resultados del estudio de Antúnez et al. (2016), muy parecidos a los nuestros, parecen apoyar esta hipótesis. En esta línea, el estudio del funcionamiento circadiano en relación al tiempo

de abstinencia, cuyos resultados serán discutidos en la sección 8.3.2., permitió detectar que esta variable es un factor determinante explicativo de los resultados generales obtenidos, del mismo modo que lo fue la EIC.

En síntesis, los pacientes con TCS en tratamiento, en general, mostraron unas características rítmicas circadianas orientadas hacia la matutinidad y más robustas que las personas sanas, verificando ello la sexta hipótesis planteada.

8.3.1. Influencia de la edad de inicio del consumo

En relación a la tipología circadiana y a los horarios de sueño-vigilia, los grupos $ICS \leq 16$ e $ICS \geq 17$ presentaron unos hábitos similares entre ellos y en ambos casos orientados hacia la matutinidad, tomando como referencia los baremos normativos (Adan et al., 2005). Aunque sin observarse una diferencia significativa, la expresión de un cronotipo matutino fue más evidente en el grupo $OSU \geq 17$ (70,7 %), en comparación con el grupo $ICS \leq 16$ (57,4 %). Por el contrario, en los análisis de la DST se apreciaron importantes variaciones según la EIC.

Si bien en la mayoría de parámetros obtenidos en los análisis de la DST el grupo $ICS \leq 16$ presentó unos valores indicadores de mejor expresión rítmica circadiana que los del grupo CS, en algunos no se detectaron diferencias (amplitud, potencia del primer armónico y amplitud relativa). Cabe destacar los valores deficitarios del grupo $ICS \leq 16$ en la temperatura mínima, indicando menos activación y más somnolencia durante las horas de vigilia (Martínez-Nicolas et al., 2017; Sarabia et al., 2008) y en el índice de circadianidad, indicando un patrón rítmico circadiano menos robusto y asociado a un sistema circadiano inmaduro (Batinga et al., 2015; Ortiz-Tudela et al., 2010). En contraste, en las múltiples diferencias observadas entre los CS y los pacientes con $ICS \geq 17$, estos últimos siempre presentaron un mejor patrón rítmico. Además, el grupo $ICS \geq 17$ se diferenció del grupo $ICS \leq 16$ por mostrar un mejor perfil de DST caracterizado por una mayor amplitud, %V, potencia del primer armónico, potencia acumulada después de 12 armónicos y RA. De un modo similar a las hipótesis desarrolladas para explicar el perfil de rendimiento cognitivo más deficitario del grupo $ICS \leq 16$, proponemos dos posibles explicaciones en relación a su peor expresión rítmica circadiana.

La primera hipótesis consiste en que los pacientes con $ICS \leq 16$ podrían presentar ciertas características endógenas previas al inicio del consumo que, sumado a una peor sincronización con los ritmos ambientales, les haría más vulnerables a la aparición temprana del consumo de sustancias (Sivertsen et al., 2015). En este sentido, en el desarrollo de los TCS se han implicado los genes circadianos (Logan et al., 2014). La presencia de ciertos polimorfismos de genes circadianos, como del *Clock* o el *Period*, se asocia con una vulnerabilidad incrementada para la sensibilización al efecto de las drogas (Abarca et al., 2002; McClung et al., 2005; Uz et al., 2003) y la modificación del valor de la recompensa de éstas (Becker-Krail & McClung, 2016; Perreau-Lenz &

Spanagel, 2015). Otros factores cronobiológicos que se han relacionado con el riesgo incrementado para el desarrollo temprano del TCS son la presencia de un patrón vespertino y el padecimiento de los efectos del *jet-lag* social durante la adolescencia (Hasler et al., 2016; Logan et al., 2017; Nguyen-Louie et al., 2018; Sivertsen et al., 2015). Ello podría generar un patrón de sueño tanto de menor duración y peor calidad como más somnolencia diurna, situación que se ha relacionado con una EIC más temprana (Hasler et al., 2016) y con una peor salud mental (Danielsson et al., 2016).

Sin embargo, también es plausible una segunda hipótesis que se fundamenta en la posibilidad de que el $ICS \leq 16$ tenga un mayor efecto neurotóxico, en comparación con una EIC posterior, y ello derive en mayores dificultades para lograr restaurar la expresión rítmica, aun siguiendo las pautas horarias de sueño-vigilia similares prescritas en el tratamiento. Ello es coherente si tomamos en consideración que el corte de edad empleado se basa en características del neurodesarrollo y permite discriminar la fase de maduración temprana de las vías dopaminérgicas (Lambe et al., 2000; Sundram, 2006). La dopamina es el principal neurotransmisor del sistema de recompensa (Ayano, 2016; Spanagel, 2017), además de mediar en múltiples procesos que originan y perpetúan la conducta adictiva (Corominas et al., 2007; Fernández-Espejo, 2002). A su vez, se halla involucrada con la regulación de los genes y ritmos circadianos (Korshunov et al., 2017; Logan et al., 2017). Por consiguiente, el $ICS \leq 16$ podría afectar al desarrollo correcto de este sistema, resultando en unas disfunciones más duraderas en contraste a las producidas por EIC más tardías y posteriores a la de su configuración. Esta cuestión no era un objetivo de nuestro trabajo, por lo que ni el diseño ni las evaluaciones efectuadas nos permiten dilucidarla. No obstante, algunas investigaciones indican que el momento neuroevolutivo y etapa de desarrollo cerebral en el que se inicia el consumo influye directamente en la configuración topográfica y funcional del cerebro en la etapa adulta (Castellanos-Ryan et al., 2013; Hägele et al., 2017; Jordan & Andersen, 2017; Meyers & Dick, 2013; Squeglia et al., 2009). Este efecto parece expresarse especialmente una vez que el sistema cerebral cuyo desarrollo se vio interrumpido debido al consumo alcanza su maduración, fenómeno denominado “impresión neuronal” (Andersen & Navalta, 2004).

Teniendo en cuenta las apreciaciones realizadas, la séptima hipótesis sólo se confirma parcialmente, concluyéndose que los pacientes con $ICS \leq 16$ e $ICS \geq 17$ presentaron unos horarios de sueño-vigilia y cronotipo similares pero los primeros se caracterizaron por manifestar indicadores de un peor patrón rítmico de la DST (menor amplitud, %V, potencia del primer armónico, potencia acumulada después de 12 armónicos y RA).

8.3.2. Influencia de la duración de la abstinencia

En este caso, tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos en relación a los horarios de sueño-vigilia y al cronotipo, en todos los casos con una tendencia a presentar unos hábitos que llevaría una persona con un estilo matutino,

según los datos normativos españoles (Adan et al., 2005). Aunque los pacientes con AC provenían en mayor medida de recursos comunitarios y los pacientes con AL de ambulatorios, los análisis estadísticos complementarios descartaron la influencia del tipo de tratamiento en los resultados circadianos.

Sin embargo, los resultados indicaron que el patrón rítmico circadiano de la DST de los pacientes con TCS fue mejor a mayor prolongación del período de abstinencia. En este sentido, el grupo AL mostró mayor amplitud, potencia de primer armónico y AR, menor temperatura mínima y de IV, y un valor de TL10 más retrasado, en comparación con el grupo AC. Esto es, los pacientes con AL presentaron más activación diurna, mayor facilidad para el reposo nocturno y un ritmo circadiano más robusto (Martínez-Nicolas et al., 2017; Sarabia et al., 2008). Además, el grupo AL también mostró mejores características del ritmo de DST que el grupo CS en la mayoría de parámetros estudiados. En cambio, el grupo AC presentó un patrón de DST más similar al de los CS e incluso con peores valores en la temperatura mínima y el índice de circadianidad, indicándonos que estaban menor activados durante el día y tenían un ritmo circadiano más fragmentado (Batinga et al., 2015; Martínez-Nicolas et al., 2017; Ortiz-Tudela et al., 2010; Sarabia et al., 2008).

Los datos obtenidos en los análisis de la DST corroboran hallazgos previos que muestran como los TCS se relacionan con alteraciones rítmicas de los marcadores biológicos circadianos (Danel et al., 2001; Devaney et al., 2003; Wetterberg et al., 1992), ya sea debido a características previas, a consecuencia del uso de drogas o a una combinación entre ambos fenómenos. Dichas alteraciones pueden presentarse en distinto grado de afectación y en casos extremos comportar una expresión rítmica aberrante que puede definirse como una cronodisrupción (Conroy et al., 2012; Danel et al., 2009; Hasler et al., 2008). No obstante, estas disrupciones parecen restituirse a partir de los nueve meses de abstinencia en los pacientes que siguen unas pautas de recuperación específicas para los TCS donde se incluyen los hábitos horarios.

Por otro lado, es importante destacar las discrepancias observadas entre los resultados de la tipología circadiana y la DST. Es decir, que a partir de los tres meses de abstinencia los pacientes muestran un cronotipo matutino, indicando que es una medida circadiana más sensible a ser modificada según los hábitos de sueño-vigilia. Sin embargo, se requiere de más tiempo para restaurar el patrón de la DST, un marcador rítmico circadiano con un fuerte componente endógeno (Buijs & Kalsbeek, 2001; Lack et al., 2008). Ello sugiere que el ritmo de la DST podría usarse como un procedimiento fiable y simple para evaluar la respuesta de los pacientes durante el transcurso del tratamiento y el seguimiento posterior. En consecuencia, sería interesante realizar trabajos longitudinales que evalúen la ritmicidad de los pacientes a largo plazo, una vez que hayan completado su tratamiento. Además, su utilización en el momento de la inclusión también podría ser un marcador que nos indicara la necesidad de medidas terapéuticas más intensivas en el caso de detectar una importante afectación rítmica.

Todo lo comentado nos permite confirmar la octava hipótesis, es decir que el funcionamiento circadiano puede mejorar a medida que se progresa en el tiempo de abstinencia del consumo. Ello se manifiesta más rápido en la tipología circadiana y se necesita un período más prolongado de abstinencia y de seguimiento de pautas terapéuticas para que se refleje en el ritmo de la DST.

8.4. Estrategias de afrontamiento

El cuarto y último bloque de objetivos se destinó al estudio de las EA que utilizaban pacientes con TCS para hacer frente al tratamiento que seguían. Así, se quiso examinar si existían diferencias entre el modo en el que los pacientes afrontaban el tratamiento y los baremos normativos, y también explorar posibles distinciones según la EIC ($ICS \leq 16$ o $ICS \geq 17$). Además, se examinó si había alguna relación entre el perfil de EA de los pacientes y sus características clínicas.

En el estudio 3 observamos que, en comparación con los baremos españoles (Cano-García et al., 2007), el conjunto de pacientes de la muestra acostumbraba a afrontar el estrés generado por el tratamiento con la estrategia de Retirada social, es decir evitando el contacto con amigos, familiares y otras personas significativas (Tobin, 1989). Ciertos entornos sociales pueden facilitar el inicio y continuidad del consumo (Hägele et al., 2014; Jonets et al., 2015; Kirst et al., 2014; Meier et al., 2013; Van Ryzin et al., 2012) así como propiciar recaídas (Buckner et al., 2015), comportando que su evitación puede ayudar a mantener la abstinencia, por lo menos en aquellos pacientes que todavía no hayan desarrollado mecanismos para afrontar situaciones de riesgo que puedan precipitar a una recaída (Dolan et al., 2013; Moos, 2007). Sin embargo, es importante lograr contar con un apoyo social adecuado puesto que ello facilita el mantenimiento de la abstinencia y atenúa las emociones negativas vinculadas al proceso de recuperación de los TCS (Chauchard et al., 2013; Hyman et al., 2009; Mavandadi et al., 2015). Teniendo en cuenta lo comentado, este resultado indica la posible presencia de un factor riesgo para el consumo.

Los pacientes también emplearon con frecuencia la Autocrítica, que implica culparse a uno mismo por la ocurrencia de sucesos negativos o por su manejo inadecuado (Tobin, 1989). Según los modelos de reforzamiento negativo, el mantenimiento de la conducta adictiva tiene como finalidad aliviar o reducir un estado o emoción desagradable (Johnston et al., 2016). Las personas que se critican reiteradamente suelen convivir con la experimentación de emociones negativas, como por ejemplo la culpabilidad, y podrían emplear las drogas con el objetivo de regularlas (Dermody et al., 2013; Hruska et al., 2011; Wills & Shiffman, 1985). Sin embargo, aunque el consumo de sustancias pueda resultar en un alivio momentáneo, a largo plazo puede incrementar el humor negativo por no haber sabido resolver el problema y ello derivar en un incremento del consumo para manejarlo, entrando así en una espiral de estrés-consumo (Dermody et al., 2013; Hruska et al., 2011). Se ha evidenciado que entre las personas que acostumbran a utilizar la Autocrítica existe una elevada

prevalencia de uso de drogas (Skinner et al., 2016) y ésta, además, se considera como un indicador de baja respuesta a los tratamientos (Dolan et al., 2013; Tapert et al., 2004).

También se observó un amplio uso de la Expresión emocional, que agrupa conductas encaminadas a liberar las emociones que acontecen cuando se siente estrés (Tobin, 1989). A diferencia de las dos anteriores EA, ésta se considera como un tipo de afrontamiento centrado en la emoción que es adaptativo, ya que implica tanto la capacidad de reconocer los estados emocionales internos como de regularlos mediante su comunicación (Gross & Thompson, 2007), con lo cual se reduce la necesidad de hacerlo mediante el consumo de drogas (Desrosiers et al., 2015). Contrariamente, la baja conciencia emocional (Bonn-Miller et al., 2008) y la inhibición de la expresión emocional (Hasking & Oei, 2007) se asocian con el consumo de drogas en adultos jóvenes y la presencia de TCS en adultos (Fox et al., 2008). Se han propuesto dos hipótesis para explicar esta relación (Desrosiers et al., 2015; Pierro et al., 2015). La primera, que el hecho de ser menos conscientes de las propias emociones y menos comunicativos de ellas puede implicar un acceso limitado a estrategias de regulación de las emociones más adaptativas, lo que llevaría a recurrir a estrategias disfuncionales como el uso de sustancias. La segunda consiste en que el consumo crónico de sustancias podría actuar como una “anestesia emocional” que no permitiría percibir los propios estados emocionales dado que se encubrirían con el efecto de la droga. Ello llevaría a no poder identificar los estresores y resolverlos, perpetuándose así el consumo.

Por otro lado, cuando los pacientes se enfocaban en abordar el problema, la tendencia fue hacerlo de un modo inapropiado. Así, se detectó un alto uso de Pensamiento desiderativo, una estrategia basada en fantasear sobre realidades alternativas a la que genera malestar y reflejo del deseo de que el problema no exista o no sea estresante (Tobin, 1989). Esta conducta evita que se lleven a cabo acciones para resolver el problema, por lo que éste y el malestar que pueda generar se perpetúan. En esta línea, el uso del Pensamiento desiderativo se ha relacionado con una pobre salud mental (Marquez-Arrio et al., 2015). En el campo de las adicciones se ha observado que el mayor uso del Pensamiento desiderativo se relaciona con una menor respuesta a los tratamientos (Kupert et al., 2010; Tapert et al., 2004).

Otro hallazgo destacable es que los pacientes con TCS utilizaban poco la Resolución de problemas, esto es, realizar esfuerzos cognitivos y conductuales dirigidos a eliminar el malestar cambiando la situación que lo produce (Tobin, 1989). Ello parece coherente si tomamos en consideración la larga trayectoria de consumo, en la que los pacientes se han acostumbrado a utilizar las drogas para reducir las emociones negativas. En este sentido, desde las teorías cognitivo-conductuales las adicciones se conceptualizan como conductas aprendidas con respuestas de afrontamiento desadaptativas hacia situaciones específicas (Marlatt & Gordon, 1985). Déficit en estrategias enfocadas a la solución de problemas pueden conducir al uso de estrategias basadas en la evitación, lo que se asocia con un elevado riesgo de consumo (Blevins et al., 2014; Coriale et al. 2015; Hyman et al., 2009; Marquez-Arrico et al., 2015;

Nyamathi et al., 2010; Sorsdahl et al., 2014; Unrath et al., 2012). Nuestros datos son consistentes con los de estudios previos que han evidenciado un menor uso de estrategias activas de resolución de problemas en consumidores de drogas (Márquez-Arrico et al., 2015). Ello puede promover tanto el inicio del consumo (Gómez-Fraguela et al., 2006; Walker & Stephens 2014; Woodhead et al., 2014) como el mantenimiento de los TCS (Coriale et al., 2012).

En síntesis, los pacientes tendían a utilizar EA centradas en la emoción para hacer frente al estrés generado por el tratamiento. Ello implica que destinan sus esfuerzos en regular los estados emocionales desencadenados por la evaluación cognitiva del estresor (Carver & Connor-Smith, 2010; Skinner et al., 2003), en detrimento de estrategias dirigidas a resolver los problemas. Si bien este tipo de afrontamiento puede ser beneficioso ante acontecimientos que se valoran como incontrolables (Bouchard et al., 2004; Lazarus & Folkman, 1986), en general se considera como poco adaptativo e ineficaz (Carver & Connor-Smith, 2010; Rodríguez-Marín, 1993).

Todos los aspectos comentados permiten confirmar la novena hipótesis, que es que los pacientes con TCS presentan un perfil de EA característico de esta patología, configurado por un elevado uso de estrategias disfuncionales como la Retirada Social, la Autocrítica y el Pensamiento Desiderativo, y un bajo empleo de estrategias funcionales como la Resolución de problemas.

8.4.1. Influencia de la edad de inicio del consumo

Pese a que ambos grupos en función de su EIC destacaron por emplear con frecuencia estrategias disfuncionales (Retirada social, Autocrítica y Pensamiento desiderativo), los pacientes con $ICS \geq 17$ mostraron un perfil más adaptativo, con mayor búsqueda de Apoyo social y menor Evitación de problemas. Las comparaciones entre grupos corroboraron estos resultados, indicando que los pacientes con $ICS \leq 16$ se caracterizaban por utilizar en mayor medida un tipo de afrontamiento concebido como de Manejo inadecuado, es decir pasivo y desadaptativo (Tobin, 1989), el cual agrupa EA clásicamente relacionadas con los TCS (Blevins et al., 2014; Coriale et al., 2015; Dermody et al., 2013; Hruska et al., 2011; Kupert et al., 2010; Skinner et al., 2016; Tapert et al., 2004) y que en nuestro estudio, además, se asociaba con características clínicas más graves.

El grupo $ICS \leq 16$ destacó por afrontar el malestar con mayor uso de la Retirada social y menor búsqueda de Apoyo social. Ello sugiere mayores dificultades interpersonales en estos pacientes, con tendencia a retirarse de su entorno social y evitar expresar sus emociones a otras personas. Estas características se consideran un factor de vulnerabilidad para los TCS, ya que trabajos previos han hallado que aquellas personas que exhiben una baja competencia social durante la infancia y adolescencia tienen un riesgo incrementado de abusar de drogas y medicamentos en la adultez (Jones et al., 2015; Pears et al., 2016), así como de iniciar el consumo a edades tempranas (Voronjov

et al., 2015). De este modo, es posible que la carencia de recursos para una socialización adaptativa fuera suplida por el inicio del consumo de drogas, que ayudaría a afrontar el estrés social o a encajar en el grupo (Dermody et al., 2013; Dishion & Owen, 2002). Con el tiempo, sin embargo, el uso de sustancias pasaría a ser la conducta primaria para hacer frente a los problemas, obstaculizando el desarrollo de formas alternativas de afrontamiento y cronificando así el consumo.

Por otro lado, los pacientes con $ICS \leq 16$ también presentaron más empleo de la Evitación de problemas, referido a comportamientos y cogniciones como la negación y evitación de pensamientos o actos relacionados con la vivencia de estrés (Tobin et al., 1989). Este tipo de afrontamiento se ha identificado como un moderador de los TCS (Bavojdan et al., 2011; Hruska et al., 2011) y es un factor clave en los modelos que consideran el consumo de sustancias como un mecanismo para reducir el sufrimiento (Buckner et al., 2015). Sin embargo, si bien momentáneamente el consumo de drogas ayuda a evadirse de los problemas y del malestar asociado, no permite la resolución del estresor o su asimilación emocional (Rodríguez-Marín et al., 1993). Ello incrementa el humor negativo a través de la vivencia de falta de control y angustia sostenida (Aarts et al., 2015; Dijkstra & Homan, 2016) y puede generar nuevos estresores (Woodhead et al., 2014), lo que en conjunto puede derivar en un incremento del uso de drogas para paliar el malestar (Hruska et al., 2011). De este modo, los pacientes que tienden a utilizar estrategias evitativas presentan más sentimientos depresivos, peor salud y bienestar emocional y todo ello se ha relacionado con mayor severidad de la adicción (Marquez-Arrico et al., 2015; Nyamathi et al., 2010).

Podemos concluir que los datos obtenidos han verificado la décima hipótesis, indicando que, si bien los pacientes con $ICS \geq 17$ presentan un perfil de afrontamiento disfuncional y característico de los TCS (elevado uso de Retirada social, Autocrítica y Pensamiento desiderativo), ello es más acusado en los pacientes con $ICS \leq 16$.

8.4.2. Influencia de otras características clínicas

Con el fin de dilucidar si las variables clínicas podían modular los resultados obtenidos en relación a las EA que usaban los pacientes para afrontar el tratamiento, se procedió a su estudio mediante análisis de la regresión. La gravedad de la adicción, el número de recaídas y la EIC considerada como un continuo resultaron ser las principales variables predictoras del perfil de EA observado. A mayor gravedad de la adicción, los pacientes tendían a utilizar más la Retirada social y el Pensamiento desiderativo. Ello cobra especial relevancia teniendo en cuenta que, a largo plazo, el aislamiento social se relaciona con más recaídas durante el tratamiento (Johnson et al., 2018), contrariamente al desarrollo de estrategias basadas en la búsqueda de soporte social (Kuper et al., 2010; Rynes & Tonigan, 2012). En la misma línea, en trabajos anteriores se ha hallado una correlación positiva entre la severidad de la adicción y el uso del Pensamiento desiderativo (Adan et al., 2017; Marquez-Arrico et al., 2015),

estrategia que se ha relacionado con mayor tasa de recaídas tras el tratamiento (Kupert et al., 2010; Tapert et al., 2004).

Los resultados generales también mostraron como los pacientes solían elegir estrategias centradas en la emoción, consideradas como inadecuadas (Tobin et al., 1989). Éstas se caracterizan por el aislamiento, la autocrítica y los sentimientos de culpa, y ello se relacionó con el número de recaídas previas, la gravedad del trastorno y la EIC considerada como una variable continua. Es importante destacar que las relaciones observadas entre las EA y las variables clínicas también fueron moduladas por el corte de EIC estudiado en la tesis, aspecto que se desarrollará a continuación.

Los análisis de la regresión atendiendo a los grupos según su EIC confirmaron que en ambos grupos la gravedad de la adicción influía en el uso de EA desadaptativas. Sin embargo, un dato a destacar es que sólo en el grupo $ICS \leq 16$ el número de recaídas y el grado de severidad de la adicción se relacionaron con el uso la Retirada social. Concretamente, se observó que a mayor gravedad del curso clínico existía mayor empleo del aislamiento social. Esta hallazgo alerta sobre la presencia de un factor que puede afectar negativamente en la recuperación de estos pacientes, puesto que múltiples trabajos indican que el soporte social se asocia con mayor adhesión al tratamiento y tiempo de abstinencia (Chauchard et al., 2013; Dolan et al., 2013; Hyman et al., 2009; Mavandadi et al., 2015), dado que facilita asistencia práctica y apoyo emocional en momentos de necesidad, amortiguando la vivencia de emociones negativas que pueden propiciar recaídas (Moos, 2007). Ello corrobora los beneficios del soporte social para enfrentarse con éxito a situaciones de estrés, así como su influencia positiva en la salud y bienestar psicosocial (Aldwin et al., 2011; Cohen, 2004).

Teniendo en cuenta que los pacientes con $ICS \leq 16$ presentaron mayor tasa de antecedentes familiares de TCS que aquellos con $ICS \geq 17$, proponemos que esta variable contribuye a explicar el uso de EA más disfuncionales en estos pacientes así como su relación con un curso clínico más grave. Ello recaería especialmente en el importante papel parental en el proceso de adquisición de EA de los hijos, en el que se transmiten hábitos, valores y cultura a través de la educación e imitación (Kliewer et al., 2006). Así, se han observado asociaciones entre los modos de afrontamiento utilizado por los padres y por los de sus hijos (Aldwin et al., 2011). En este línea, un individuo consumidor podría transmitir a sus descendientes que el uso de sustancias es el modo de lidiar con los problemas o relacionarse con los demás (Aldwin et al., 2011; Eddie et al., 2015; Haller et al., 2010; Jones et al., 2015). Por otro lado, el hecho de que los grupos $ICS \leq 16$ e $ICS \geq 17$ presentaran un tiempo similar de abstinencia, sugiere que el perfil de EA de los consumidores tempranos podría tener un carácter más disposicional, entendido como una forma de afrontamiento relativamente estable ante estresores específicos (Bouchard et al., 2004) que podría ser más difícil de modificar y requerir intervenciones concretas para ello.

En conclusión, teniendo en cuenta que la gravedad del TCS, la cantidad de recaídas y la EIC modulan las EA que los pacientes utilizan para lidiar con el

tratamiento y ello se explica en gran parte por las características del grupo $ICS \leq 16$, se confirma la undécima hipótesis que habíamos planteado.

8.5. Relevancia de los resultados, implicaciones preventivas y terapéuticas

Los resultados obtenidos en el presente trabajo tienen implicaciones tanto para la nosología de los TCS como para una mayor comprensión de su etiología. Además, pueden contribuir al desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más eficaces que las actuales, puesto que se han identificado factores que pueden propiciar el inicio temprano de estos trastornos e influir en la respuesta clínica de las intervenciones en caso de que se hayan instaurado.

Los datos observados en la muestra general de pacientes indican que, en algunas personas que desarrollan un TCS, el trastorno presenta un carácter considerablemente crónico, es decir con numerosos intentos fallidos de dejar el consumo, múltiples recaídas y con una elevada latencia desde que se inicia el consumo hasta que se logra una abstinencia mínima de tres meses, requiriendo un tratamiento para ello. Además, la mayoría de estos pacientes termina desarrollando un patrón de policonsumo, asociado a características clínicas más graves y menor respuesta al tratamiento (OEDA & DGPNSD, 2017; Sofin et al., 2017). Teniendo en cuenta que en los pacientes con EIC temprana esta problemática se agrava y que los estudios indican que ello también sucede a mayor duración del consumo (Copersino et al., 2012; Madoz-Gúrpide et al., 2011; Solowij et al., 2002; 2008), los resultados obtenidos en nuestra investigación instan a continuar incorporando mejoras en todos los niveles de prevención en el campo de las drogodependencias, en la línea de trabajo que se ha seguido en España durante los últimos años con la lucha contra el tabaquismo (DGPNSD, 2017; Saiz et al., 2003). Estos es, desarrollar nuevas estrategias de prevención primaria para evitar que las personas inicien la experimentación con drogas o que la EIC se retrase, de prevención secundaria para ayudar a aquellas personas con las que no se ha podido evitar el inicio del consumo para frenar la enfermedad en sus primeras etapas antes de que haya mayores complicaciones y de prevención terciaria para aquellas personas con un TCS clínicamente definido que faciliten su rehabilitación o reduzcan los daños asociados a la patología (Becoña, 2002; NIDA, 2004).

Las sustancias más consumidas por los pacientes fueron, por orden, la cocaína, el alcohol y el cannabis, en coherencia con la evolución de las tendencias de consumo observadas a partir de los años noventa, es decir que la superación de la epidemia de la heroína dejó lugar para la expansión de TCS relacionados con otro tipo de sustancias (de la Fuente et al., 2006; Martín, 2000; OEDA & DGPNSD, 2017). Ello recalca la urgencia de un cambio de rumbo en las respuestas institucionales en el campo de los TCS dirigido al desarrollo de nuevas políticas de prevención enfocadas a los nuevos patrones de consumo, en las que se aborden aspectos tanto como la disponibilidad de la sustancia, así como las actitudes, creencias y valores asociados a su uso. Esta necesidad

se manifiesta muy claramente, por ejemplo, en el caso del cannabis, puesto que la población española considera que es fácil conseguirlo y que su uso tiene pocas consecuencias negativas asociadas, actualmente es la sustancia ilegal que se empieza a consumir a menor edad y la más consumida en nuestro país (OEDA & DGPNSD, 2017). Además, la legalidad vigente ha permitido la emergencia de múltiples asociaciones de consumidores de cannabis, reguladas en Cataluña por ley 13/2017 aprobada el seis de julio del 2017 por el *Parlament de Catalunya*. En esta línea, una posible acción preventiva podría ser la obligatoriedad de que en este tipo de asociaciones se introduzcan y consoliden programas de reducción de daños, de un modo similar a como se ha hecho con la heroína (Adan & Prat, 2017; de la Fuente, 2006) y con los que se han obtenido buenos resultados (OEDA & DGPNSD, 2017).

Detectamos la presencia de varios factores de riesgo sociodemográficos para los TCS ampliamente documentados, como son un bajo nivel educativo, el estar desempleado y la soltería (Grant et al., 2016; Henkel, 2011; SPRU, 2004). Estas características pueden tanto aumentar la vulnerabilidad para el inicio del consumo como ser una causa y factor de mantenimiento de los TCS (Clayton, 1992; Teixidó-Compañó et al., 2018), resaltando ello la importancia de desarrollar nuevas políticas preventivas que aborden de un modo más eficaz las drogodependencias y las problemáticas asociadas. De este modo, tratar y resolver los TCS posibilitaría la reducción de factores que pueden llevar a la exclusión social, y la reducción de estos factores facilitaría el tratamiento y superación de la drogodependencia (Becoña & Cortés, 2011). En este sentido, en la estrategia nacional sobre adicciones para el periodo 2017-2024 (DGPNSD, 2017) se acepta que, por sí solo, el tratamiento terapéutico para estos trastornos no es suficiente para una recuperación efectiva, sino que debe acompañarse de la incorporación social del individuo a través de intervenciones integrales que incidan en todos los ámbitos de su vida (es decir, a nivel personal, relacional, familiar, educativo, laboral, sanitario, judicial, residencial y de ocio). Esto es, que las intervenciones no se deben centrar exclusivamente en el consumo, sino también en todos aquellos factores que pueden influir en el comienzo, desarrollo y mantenimiento de las adicciones.

Los pacientes presentaron una elevada tasa de antecedentes familiares de TCS, que también es uno de los factores de riesgo para las drogodependencias más consolidados ya que provee a las personas de ciertas características biopsicosociales que aumentan la vulnerabilidad para el consumo (Goldman et al., 2005; Haller et al., 2010; Johnston et al., 2016; Prom-Wormley et al., 2017). Es importante resaltar que la historia familiar de TCS estuvo más presente en los pacientes con $ICS \leq 16$ que en aquellos con $ICS \geq 17$, indicando que este factor, mediante múltiples vías de riesgo desarrolladas a lo largo de la discusión de la tesis, puede estar especialmente asociado a los TCS de inicio temprano. Por tanto, con el objetivo de evitar el inicio del consumo, parece adecuado desarrollar mecanismos que faciliten la detección de aquellos niños o adolescentes con antecedentes familiares de consumo y la activación, en caso de ser preciso, de actuaciones de prevención selectiva para los TCS dirigidas a individuos con

mayor riesgo de ser consumidores que el promedio (Becoña & Cortés, 2011). Ejemplo de ello serían los programas de prevención familiar, en los que se trabajan aquellos factores de riesgo modificables relacionados con el entorno familiar, como el vínculo paterno-filial o las habilidades parentales (comunicación, establecimiento de reglas, acciones disciplinarias apropiadas), entre otros (NIDA, 2004). Ello cobra especial relevancia considerando que algunos autores proponen que este tipo de intervenciones pueden reducir el alto coste que ocasiona posteriormente el tratamiento de este colectivo en el sistema sanitario público una vez que los TCS ya se han instaurado (Bröning et al., 2012; Willenbring, 2014).

Las diferencias clínicas observadas según la EIC de los pacientes con la presencia de indicadores clínicos de mayor gravedad (mayor tasa de policonsumo, más años de duración del consumo y número de recaídas, así como el seguimiento de una modalidad de tratamiento más intensiva para lograr la abstinencia) en aquellos con ICS temprano respecto a los de ICS más tardío, respaldan la necesidad de continuar retrasando la EIC como se viene alertando y trabajando desde hace años (Becoña, 2002; Meier et al., 2013; Moss et al., 2014; NIDA, 2004), con el objetivo de evitar futuras complicaciones. Para ello, es importante conocer qué factores pueden propiciar el ICS temprano y cuáles no con el fin de intervenir con individuos en riesgo, reduciendo los primeros y potenciando los segundos. Asimismo, es importante identificar, en caso de no haber podido evitar el inicio del TCS, qué características diferenciales aumentan la gravedad del curso clínico con la finalidad de desarrollar estrategias de tratamiento que se centren en su modificación. Nuestra investigación aporta luz a estas cuestiones, puesto que se han detectado un conjunto de características neuropsicológicas, de ritmicidad circadiana y de EA al estrés que podrían actuar tanto como marcadores para el ICS temprano como para un TCS de mayor severidad. Si bien el diseño de nuestro trabajo no permite confirmar la naturaleza premórbida o adquirida de estas características, los resultados permiten realizar orientaciones a cerca de nuevas líneas de trabajo en el campo de prevención y tratamiento de las drogodependencias se comentarán a continuación.

8.5.1. Neuropsicología

Los pacientes con $ICS \leq 16$ presentaron peor rendimiento cognitivo que aquellos con $ICS \geq 17$, reflejándose en menores CI verbal y manipulativo, mayor enlentecimiento del procesamiento de la información, peor rendimiento visuo-perceptivo y en tareas que implican la planificación. Además, a mayor duración del TCS se observó más afectación cognitiva, indicando que el daño cognitivo asociado a las drogas es acumulativo (Copersino et al., 2012; Hammond et al., 2015; Madoz-Gúrpide et al., 2011; Solowij et al., 2002, 2008) o que a mayor disfunción cerebral más difícil es abandonar el consumo (Bolla et al., 2004; Marhe et al., 2013). Distintos trabajos indican que el deterioro cognitivo limita la capacidad de la persona para beneficiarse de intervenciones psicológicas y psicoeducativas, derivando en menores tasas de retención en el tratamiento (Aharonovich et al., 2006; Copersino et al., 2012; Fals-Stewart &

Lam, 2010; Kiluk et al., 2011) e incremento de las recaídas (Marhe et al., 2013). Por ello, en los pacientes con TCS y especialmente en aquellos con EIC temprana y larga evolución del trastorno los protocolos de evaluación inicial de los tratamientos deberían incluir una exploración neuropsicológica con el fin de conocer su estado cognitivo, en tanto que éste puede determinar qué tipo de enfoque y plan de tratamiento será más eficaz, así como cuál será el pronóstico (Lal & Singh, 2018; Tirapu & Ruiz, 2011). En función de los resultados, podría ser adecuado realizar algunas adaptaciones respecto a las pautas normales de psicoterapia o incorporar terapias de rehabilitación cognitiva complementarias, puesto que distintos estudios demuestran que éstas pueden maximizar los resultados de los tratamientos tradicionales y favorecer una recuperación más rápida del paciente, evitando así mayores daños (Brooks et al., 2017; Fals-Stewart & Lam, 2010; Rupp et al., 2012).

Atendiendo al perfil neuropsicológico de los pacientes con $ICS \leq 16$, podrían emplearse distintas técnicas que les ayudaran a asimilar los contenidos de las sesiones de tratamiento y, por tanto, aumentar su respuesta (Aharonovich et al., 2006; de la Lama & Casares, 2011). Por ejemplo, podría ser útil realizar sesiones de psicoterapia más breves de lo habitual pero más frecuentes, a la par que limitar la cantidad de objetivos a trabajar en cada una de ellas. También dividir las tareas en sus diferentes componentes, y comunicar instrucciones simples y claras que ayuden en su estructuración y ejecución. Además, sería provechoso trabajar con información multimodal (por ejemplo, verbal y visual), realizar ejercicios de recuerdo con frecuencia y pedir al paciente que proporcione retroalimentación confirmatoria de la comprensión de los temas que se vayan tratando. Asimismo, sería recomendable emplear técnicas que ayuden a planificar tareas que faciliten la abstinencia, como confeccionar listas de conductas alternativas al consumo o de estrategias para la prevención de recaídas.

Si bien existen pocos trabajos que hayan estudiado los beneficios de terapias de remediación cognitiva en los TCS, los resultados disponibles son alentadores y apoyan su indicación en aquellos pacientes que presenten dificultades neuropsicológicas, como los pertenecientes al grupo $ICS \leq 16$ o con mayor duración del TCS. En el estudio de Fals-Stewart y Lam (2010) los individuos que habían complementado la terapia psicológica tradicional con entrenamiento cognitivo presentaron mejoría cognitiva y también mayor tasa de adhesión al tratamiento y tiempo de abstinencia, más reducción de sintomatología, y mejor funcionamiento psicopatológico, familiar, social y legal. Rupp et al. (2012) observaron que los pacientes alcohólicos que seguían un programa de rehabilitación cognitiva mostraron una mejoría significativa en diversos dominios cognitivos, así como mayores niveles de bienestar psicológico y menos *craving*. Brooks et al. (2017) realizaron un entrenamiento de la memoria operativa durante cuatro semanas en pacientes adictos a las metanfetaminas, concluyendo que la intervención mejoraba los niveles de impulsividad y de autorregulación, ambas variables relacionadas con las recaídas. En conjunto, estos resultados apuntan a que incorporar la rehabilitación cognitiva en el tratamiento de la adicción optimiza la respuesta a las intervenciones tradicionales, logrando beneficios en procesos cognitivos y psicológicos,

así como en diversos indicadores de éxito terapéutico. Sin embargo, todavía son pocas las unidades de tratamiento de los TCS que incorporen este tipo de técnicas (Bernardin et al., 2014; Cabé et al., 2016).

El bajo rendimiento cognitivo de los pacientes con $ICS \leq 16$ aparece como un posible candidato a actuar como endofenotipo de la adicción, que de estar presente podría acelerar el inicio de los TCS (Luczak et al., 2015; Pechtel et al., 2012) y reducir la eficacia de los programas de prevención del consumo de drogas (Fishbein et al., 2006). Por ello, incluir la evaluación y estrategias neuropsicológicas en la prevención primaria y secundaria de las drogodependencias podría ayudar a detectar éstos niños o jóvenes con vulnerabilidades neurocognitivas para los TCS y realizar una intervención temprana para reducir este factor riesgo, en la línea del concepto de “promoción de la invulnerabilidad cerebral hacia el abuso de sustancias” propuesto Jordan y Andersen (2017). Éstas estrategias también podrían ayudar a retrasar la EIC, reduciéndose así el impacto neurotóxico del consumo de sustancias en el cerebro adolescente y sus devastadoras consecuencias (García et al., 2011; Fishbein et al., 2006; Squeglia et al., 2014). Ello es muy relevante ya que a medida que se avanza en edad la probabilidad de iniciar y perpetuar el consumo es menor debido a que las capacidades de control de la propia conducta y la toma de decisiones basándose en las consecuencias a largo plazo estarían más desarrolladas (Verdejo & Tirapu, 2011; Guttmanova et al., 2011). Si bien otros autores apoyan estas propuestas (Heyman et al., 2014; Kendler et al., 2017; Pechtel et al., 2012; Tapert et al., 2002), no hemos hallado ningún trabajo que las ponga en práctica, restando pendiente el estudio de su eficacia en trabajos futuros.

8.5.2. Cronobiología

Los pacientes con $ICS \leq 16$ presentaron peor perfil rítmico de la DST que los que tenían $ICS \geq 17$. Esto es, tenían menor nivel de activación y más somnolencia diurna, así como un patrón rítmico circadiano menos robusto. Además, estos pacientes presentaron indicadores de mayor gravedad clínica, condición que en trabajos previos se ha asociado con más alteraciones de los ritmos marcadores circadianos (Brower et al., 2001; Conroy et al., 2012; Hasler et al., 2008). Algunos autores explican esta relación mediante la hipótesis de la automedicación (Khantzian, 1985), en la que se considera que algunas personas utilizan el consumo de sustancias para mitigar los problemas relacionados con el ciclo de sueño-vigilia (Brower et al., 2001; Conroy et al., 2012; Danielsson et al., 2016; Hasler et al., 2016; Sivertsen et al., 2015; Wong et al., 2010, 2015). Aunque a corto plazo el uso de drogas para regular el nivel de activación puede resultar eficaz, a la largo plazo tiene un impacto negativo en los ritmos circadianos, es decir un efecto “paradójico” en los síntomas iniciales que se intentaban regular. Ello conlleva la necesidad de ir aumentando la dosis para que continúe resultando efectiva, de modo que se cronifica y agrava el TCS (Adan, 2013; Brower et al., 2001; Hasler et al., 2017b). En este sentido, se ha informado acerca de que a mayores perturbaciones del sueño se

incrementa la probabilidad de que los pacientes experimenten recaídas (Brower et al., 2001).

Por todo lo comentado, incluir evaluaciones del funcionamiento circadiano en los tratamientos para los TCS permitiría detectar aquellos pacientes con este tipo de factores de riesgo, implementar estrategias para reducirlos y, por tanto, mejorar su pronóstico clínico. Además, es posible que los beneficios se trasladen a otras áreas vitales clásicamente afectadas en los TCS, puesto que un buen funcionamiento circadiano se ha relacionado con mejor salud (Çalıyurt, 2017; Sohail et al., 2015), mayor calidad de vida (Suh et al., 2017) y mejor ajuste académico y laboral (Danielsson et al., 2016; Hysing et al., 2016). En este sentido, nuestros resultados son alentadores ya que indican que a mayor tiempo de abstinencia y seguimiento de unas pautas terapéuticas en que se trabajen unos hábitos horarios encarrilados con el ciclo de luz-oscuridad el patrón rítmico circadiano es mejor. Éste cambio se refleja con mayor rapidez en la expresión de la tipología circadiana y más lentamente en el ritmo de la DST. Ello nos permite proponer que la evaluación periódica de la DST podría ser un marcador fiable del mantenimiento de la abstinencia y de la adherencia a las pautas del tratamiento, así como de la reaparición de vulnerabilidades circadianas que podrían propiciar recaídas.

Tomando en consideración las características rítmicas circadianas de los pacientes con $ICS \leq 16$, éstos podrían beneficiarse de la intensificación de estrategias cronoterapéuticas (conductuales, lumínicas o cronofarmacológicas). Su principal objetivo es el de actuar como *zeitgebers*, de modo que encarrilen el funcionamiento del NSQ hacia el ciclo de la luz-oscuridad ambiental. Para lograrlo, puede resultar útil desarrollar mecanismos que les ayuden a establecer y seguir un cronograma en que se incluyan unos horarios estables y orientados hacia la matutinidad de los hábitos de sueño-vigilia, de nutrición y de las actividades que se desarrollen durante el día (Adan, 2013; Davies et al., 2015). Ello también favorecería su recuperación, ya que ayudaría a administrar el tiempo de un modo más efectivo y a centrarse en conductas alternativas al consumo. Asimismo, sería beneficioso que los pacientes realizaran actividad física y se expusieran a la luz durante el día -evitando hacerlo por la noche-, y también que recibieran educación de pautas que faciliten una higiene del sueño óptima (Adan et al., 2013; Martínez-Nicolas et al., 2013; Zee et al., 2009). En caso de que la exposición solar resultara insuficiente, se podría seguir una terapia lumínica mediante dispositivos especializados, que además contribuiría a disminuir posibles síntomas depresivos (Krysta et al., 2012; Kupeli et al., 2018). Igualmente, el uso de melatonina o análogos ayudaría tanto a disminuir el insomnio como a mejorar la cantidad y calidad del sueño (Brower et al., 2011; Grosshans et al., 2014).

Los pacientes con $ICS \leq 16$ presentaron dificultades cognitivas que podrían dificultar la asimilación de contenidos terapéuticos. Teniendo en cuenta que el rendimiento neuropsicológico muestra ritmicidad circadiana (Adan, 1993; Chellappa et al., 2018; Maierova et al., 2016), es posible que reservar la realización de las intervenciones más exigentes a nivel cognitivo (como sería en el caso de la TCC) para

las franjas horarias en que presenten niveles más óptimos de actividad incrementase su eficacia (Maierova et al., 2016). Además, debido a las propiedades antioxidantes de los agentes melatoninérgicos (Adamczyk-Sowa et al., 2014; Ortiz-Franco et al., 2017), seguir un tratamiento con ellos podría reducir los efectos neurotóxicos y neurodegenerativos asociados al uso de sustancias (Adan, 2013; Grosshans et al., 2014), si bien se requieren futuros estudios que corroboren su utilidad en el área.

El patrón rítmico de la DST de los pacientes con $ICS \leq 16$ se asemeja al que presentaría una persona con una tipología circadiana vespertina (Adan et al., 2012; Baehr, et al., 2000; Di Milia et al., 2013) que se asocia con el desarrollo y mantenimiento de los TCS (Adan, 2013; Brower et al., 2001; Carskadon, 2011; Hasler et al., 2017b; Logan et al., 2017). Si bien en el grupo $ICS \leq 16$ se detectó mayor tendencia a puntuaciones hacia el polo de la vespertinidad que en aquellos con $ICS \geq 17$, según los datos normativos en ambos grupos de pacientes predominó el cronotipo matutino sin diferencias entre ellos. Es posible que en los individuos con $ICS \leq 16$ hubiese un rasgo premórbido más marcado relacionado con unos hábitos diarios con orientación nocturna y que ello precipitase el inicio temprano del consumo. Si bien con el prolongado periodo de abstinencia y la buena adhesión al tratamiento los habrían logrado reorientar acorde al fotoperiodo ambiental, no sería suficiente para alcanzar el grado de restauración circadiana de los pacientes con $ICS \geq 17$. En base a esta hipótesis, incluir métodos de exploración de la actividad del sistema circadiano en los programas de prevención de los TCS permitiría detectar niños o adolescentes con factores de riesgo cronobiológicos y poner en marcha estrategias para paliarlos, con lo que se podría reducir la probabilidad de comienzo del consumo o en caso de no lograrlo de retrasarlo, atenuando en éste último caso sus repercusiones biológicas, psicosociales y clínicas (Carskadon et al., 2011; Hasler et al., 2016, 2017a) relacionadas con la interrupción de un desarrollo normal. Algunas de estas estrategias cronoterapéuticas serían el realizar actividades de ocio, sociales y deportivas diurnas; mantener unos hábitos del sueño higiénicos (por ejemplo, evitar el uso de dispositivos móviles o del televisor antes de acostarse) y en casos extremos el uso de melatonina exógena, entre otras.

8.5.3. Estrategias de afrontamiento

El conjunto de pacientes de la muestra presentaron un perfil de EA para lidiar con el estrés relacionado con aspectos del tratamiento considerado como disfuncional. Destacó el uso de estrategias clásicamente relacionadas con el inicio y el mantenimiento de los TCS, como la Autocrítica (Dolan et al., 2013; Skinner et al., 2016; Tapert et al., 2004), la Retirada social (Adan et al., 2017; Marquez-Arrico et al., 2015; Nyamathi et al., 2010) y el Pensamiento desiderativo (Kupert et al., 2010; Tapert et al., 2004). Contrariamente, emplearon con poca frecuencia la Resolución de problemas, una de las principales estrategias que actúa como un factor de protección para para los TCS (Gómez-Fraguela et al., 2006; Walker & Stephens 2014; Woodhead et al., 2014) y que se relaciona con mejor respuesta clínica a las intervenciones en caso de que éstos se

hayan desarrollado (Coriale et al., 2012). Todo ello resalta la importancia de incorporar la evaluación del estilo de afrontamiento de los pacientes en los protocolos iniciales de exploración cuando ingresan a los tratamientos, puesto que éste puede influir en el pronóstico de la recuperación y, por tanto, ser uno de los objetivos clave de la intervención.

En líneas generales, los resultados mostraron que tanto los pacientes con $ICS \leq 16$ como los que tenían $ICS \geq 17$ centraban sus recursos en regular de un modo inadecuado los estados emocionales derivados de la evaluación cognitiva del estresor (Carver & Connor-Smith, 2010; Skinner et al., 2003), y ello era más acusado cuanto mayor era la gravedad de la adicción y el número de recaídas, y a menor EIC. Por consiguiente, serían beneficiosas intervenciones destinadas al desarrollo de estrategias centradas en la emoción que facilitan la recuperación de los TCS, como la búsqueda de apoyo social en entornos libre de drogas (Chauchard et al., 2013; Hyman et al., 2009; Mavandadi et al., 2015), puesto que puede brindar asistencia práctica y soporte emocional en momentos de necesidad (Moos, 2007). En esta dirección, el entrenamiento en habilidades sociales facilitaría el camino para establecer una red social que ayude a los pacientes a mantener la abstinencia (Becoña & Cortés, 2011; Dolan et al., 2013). Por otro lado, también ayudarían las intervenciones dirigidas a movilizar esfuerzos hacia formas de afrontamiento adaptativas centradas en el problema (Tobin, 1989) que se sabe que contribuyen en la recuperación de la adicción (Bavojdan et al., 2011; McHugh et al., 2010) y se asocian con una buena salud mental y mayores niveles de bienestar (Carver & Connor-Smith, 2010; Lazarus & Folkman, 1986). Así, lograrían resolver aquellas situaciones que les genere malestar y susceptibles de provocar recaídas, ya sea mediante la modificación directa del problema o del significado aversivo que se le otorga (Carver & Connor-Smith, 2010; Skinner et al., 2003). Para ello, podría ser útil el entrenamiento en habilidades de afrontamiento enfatizando el aprendizaje de técnicas que faciliten la resolución de problemas y la reestructuración cognitiva (Wenzel, 2017).

Los pacientes con $ICS \leq 16$ presentaron un perfil de EA más deficitario que los que tenían $ICS \geq 17$, relacionado con una mayor vulnerabilidad para los TCS (Blevins et al., 2014; Coriale et al., 2015; Dermody et al., 2013; Hruska et al., 2011; Kupert et al., 2010; Skinner et al., 2016; Tapert et al., 2004) y en nuestro trabajo con mayor gravedad de la adicción y número de recaídas. En consecuencia, en estos pacientes es especialmente relevante explorar con qué recursos de afrontamiento cuentan para hacer frente a los posibles estresores que se deriven del tratamiento, puesto que van a requerir de intervenciones más complejas y, en gran parte, el éxito de la rehabilitación va a depender de ello. Observamos que quienes $ICS \leq 16$ recurrían con mayor frecuencia a la Retirada social y era menos habitual la búsqueda de Apoyo social, señalando la importancia que tiene para estos pacientes el ayudarles a desarrollar mecanismos que les permitan encontrar apoyo en otras personas, como por ejemplo mediante el entrenamiento en habilidades sociales (Becoña & Cortés, 2011; Dolan et al., 2013) o terapias grupales (Johnson et al., 2018; Rynes et al., 2012; UNODC & WHO, 2017), lo cual se considera uno de los principales ingredientes terapéuticos que facilitan la

adhesión a los tratamientos y previenen las recaídas (Chauchard et al., 2013; Dolan et al., 2013; Hyman et al., 2009; Kuper et al., 2010; Mavandadi et al., 2015; Rynes & Tonigan, 2012).

Además, los pacientes con $ICS \leq 16$ tendían a utilizar en mayor medida la Evitación de problemas, sugiriendo una marcada falta de recursos para aceptar y manejar tanto los problemas como las emociones negativas asociadas (Bauer et al., 2016; Carver & Connor-Smith, 2010; Roth & Cohen, 1986), que es una característica que infiere un elevado riesgo de presentar una respuesta clínica pobre a las intervenciones (Woodhead et al., 2014). Atendiendo a estas características, en estos pacientes trabajar mediante el enfoque de prevención de recaídas podría ser muy positivo (Marlatt & Gordon, 1985), puesto que les permitiría desarrollar habilidades para identificar los problemas que podrían propiciar la vuelta al consumo (Jafari et al., 2010), como por ejemplo las emociones negativas, así como habilidades de afrontamiento y autocontrol para manejarlas con éxito (Blevins et al., 2014; Coriale et al., 2012).

El perfil de EA observado en el grupo $ICS \leq 16$ podría tener un carácter premórbido y disposicional. En este sentido, los jóvenes con estilos de evitación o centrados en la emoción (Gómez-Fraguela et al., 2006; Walker & Stephens, 2014), bajas habilidades sociales y dificultades interpersonales (Dermody et al., 2013; Dishion & Owen, 2002; Gómez-Fraguela et al., 2006) deben considerarse como un grupo de riesgo para la EIC temprana, puesto que puede llevarles a utilizar el uso de drogas como una EA al estrés social en un intento encajar en el grupo de iguales. Otros individuos susceptibles a incluir en los programas de prevención indicada serían aquellos con historia familiar de consumo, debido a que existe el riesgo de que sus padres les transfieran el uso de sustancias como una estrategia para manejar las dificultades o socializar (Aldwin et al., 2011; Eddie et al., 2015; Haller et al., 2010; Jones et al., 2015). Detectar y atender todas estas vulnerabilidades durante la infancia o adolescencia podría prevenir el inicio del consumo. Para estos casos, contamos con diversas estrategias que ayudan a potenciar el uso de EA protectoras del consumo, como el entrenamiento en habilidades prosociales y de autoregulación (Gómez-Fraguela et al., 2006; Pears et al., 2016; Tomaka et al., 2013). También sería recomendable realizar psicoeducación para llevar un estilo de vida saludable (Becoña, 2002), siendo parte de ella la participación en actividades extracurriculares (McCabe et al., 2016; Moilanen et al., 2014) y el incremento del compromiso escolar, que a la vez podría revertir en un aumento de los logros académicos, un conocido factor que disminuye la vulnerabilidad para el consumo a través de múltiples vías de protección (Becoña, 2002; Haller et al., 2010; Kendler et al., 2017). Finalmente, otro elemento clave a considerar es la prevención a nivel familiar cuyo objetivo es capacitar a las familias para una crianza óptima de los hijos que les aleje de las conductas de riesgo (Chakravarthy et al., 2013).

Se ha evidenciado que a mayor rendimiento cognitivo de los pacientes el margen de mejoría en las EA trabajadas en los tratamientos es mayor y que ello se asocia con el logro de periodos de abstinencia más prolongados (Kiluk et al., 2011). Ello es debido,

en parte, a que la sustitución de un estilo de afrontamiento disfuncional por otro más funcional requiere de una mínima preservación de funciones cognitivas, como por ejemplo las ejecutivas (Andó et al., 2015). Los resultados del estudio 1 indicaron que los pacientes con $ICS \leq 16$ tenían menor capacidad cognitiva que aquellos con $ICS \geq 17$, por lo que proponemos que en el diseño de programas de intervención que pretendan modificar las EA para individuos con riesgo de EIC temprana o pacientes con $ICS \leq 16$ es recomendable evaluar previamente el funcionamiento neuropsicológico y, en caso de ser necesario, proceder a adaptaciones respecto a las pautas habituales de tratamiento o incorporar terapias de rehabilitación cognitiva complementarias. De esta forma se podría contribuir a maximizar los resultados de la intervención focalizada en la modificación de las EA y reducir la probabilidad de recaídas.

Capítulo 9

**FORTALEZAS, LIMITACIONES E INVESTIGACIONES
FUTURAS**

9.1. Fortalezas

La presente tesis doctoral amplia el conocimiento aportado por trabajos previos que estudiaron la influencia de la EIC ($ICS \leq 16$ vs. $ICS \geq 17$) en la morfología y funcionalidad cerebral (Gruber et al., 2014; Sagar et al., 2015; Wilson et al., 2000) y también en el rendimiento cognitivo (Alameda-Bailén et al., 2018; Ehrenreich et al., 1999; Gruber et al., 2012; Jockers-Scherübl et al., 2007; Pope et al., 2003) de consumidores de cannabis. Así, esta es la primera investigación que integra distintas áreas de conocimiento (las características sociodemográficas, clínicas, neuropsicológicas, cronobiológicas y de EA ante situaciones de estrés) para el estudio de pacientes con TCS que se hallan en tratamiento según su EIC. Realizar este tipo de aproximaciones es muy relevante puesto que contribuyen a vislumbrar la existencia de diferencias entre pacientes con un mismo trastorno y, por tanto, que el éxito de su mejoría dependerá del grado de especificidad que tengan las estrategias terapéuticas respecto a sus particularidades. Además, permite realizar orientaciones de tratamiento más holísticas, es decir que abarquen múltiples factores que, en interacción entre ellos, pueden influir en la recuperación de los pacientes. Ello se halla en línea de los modelos teóricos actuales de los TCS en que se destaca su carácter complejo y multifactorial (Muñoz-Rivas et al. 2000; NIDA, 2004, 2018; Stone et al., 2012; Whitesell et al., 2013).

Se administró la entrevista SCID-I (First et al., 1999) con el objetivo de confirmar el diagnóstico facilitado por los profesionales derivadores y el cumplimiento de nuestros criterios de inclusión/exclusión. También se administró el DAST-20 (Skinner, 1982), para evaluar la gravedad de la adicción, sin hallarse diferencias entre los grupos. Ambas mediciones otorgan validez interna a nuestra investigación, garantizando que todos los pacientes estudiados cumplieran estrictamente los criterios nosológicos de los TCS (APA, 2000) y además se pudo descartar la influencia de la gravedad del trastorno o de la presencia de otras entidades diagnósticas -según los estudios epidemiológicos la comorbilidad en las drogodependencias se sitúa alrededor del 50 % (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, 2015)- en los resultados.

La procedencia de los pacientes fue multicéntrica, es decir de varios servicios de tratamiento para los TCS de Cataluña, públicos y privados, así como de régimen residencial y ambulatorio. Analizamos la posible influencia de la modalidad de tratamiento en el funcionamiento neuropsicológico, la ritmicidad circadiana y el perfil de EA, sin observarse ningún efecto relevante. Además, las características sociodemográficas y clínicas de nuestros pacientes fueron similares a las publicadas en el último trabajo epidemiológico del estado español (OEDA & DGPNSD, 2017). Todo ello aporta validez externa a nuestros resultados, pudiéndose generalizar a pacientes que reciban tratamiento en distintos recursos asistenciales a nivel nacional.

Otro punto fuerte de la presente investigación es que sólo se incluyó a hombres, dada su elevada prevalencia en las admisiones a tratamiento (Asociación Proyecto Hombre, 2017; OEDA & DGPNSD, 2017) y, por tanto, se descarta el conocido efecto diferencial del sexo en los resultados de rendimiento cognitivo (Ardila et al., 2011;

Zaidi, 2010; Weber et al., 2014), de ritmicidad circadiana (Adan & Natale, 2002; Martinez-Nicolas & Blázquez, 2015) y en las EA (Togas & Georgious, 2018; Woodhead et al., 2014). Ello implica, sin embargo, la necesidad de ser muy cautelosos y no extrapolar ningún resultado a la población femenina.

El principal patrón de consumo fue el uso de varias drogas a la vez, es decir el policonsumo, dato que es coherente con los últimos datos nacionales (OEDA & DGPNSD, 2017) y que, en consecuencia, implica que la muestra considerada representa la realidad actual de los pacientes en tratamiento para un TCS en nuestro país. Sin embargo, ello supone una de las limitaciones más frecuentes con este tipo de pacientes, que es la extrema dificultad para deslindar el posible efecto específico de cada tipo de sustancia en relación a las variables estudiadas (Fernández-Serrano et al., 2010). A pesar de ello, en nuestros trabajos este efecto está relativamente controlado, puesto que tanto en los grupos de pacientes según su EIC como en relación al tiempo de abstinencia las sustancias principales de consumo (cocaína, alcohol y cannabis) fueron similares. En este sentido, los resultados obtenidos deberían interpretarse con precaución en pacientes cuya dependencia principal sea con aquellas sustancias de consumo minoritario, como es el caso de los opioides, alucinógenos e hipnótico-sedantes.

El considerable tiempo de abstinencia que mantenían los pacientes, confirmado mediante análisis de orina en los respectivos centros asistenciales de procedencia, ha permitido eliminar el efecto agudo del uso de sustancias y del síndrome de abstinencia tanto en el rendimiento cognitivo (Cadet & Bisagno, 2015; Potvin et al., 2014) como en el patrón rítmico circadiano (Danel et al., 2009; Devaney et al., 2003). No obstante, ello implica que los resultados obtenidos no deberían generalizarse a pacientes que tengan consumo activo, que todavía padezcan síntomas relacionados con un reciente cese del consumo o que no estén adheridos a un tratamiento para TCS.

Los grupos de pacientes según su EIC no se diferenciaron en las características sociodemográficas (años de escolarización, estado civil y situación económica), eliminando así su posible influencia en los resultados clínicos (Grant et al., 2016; Henkel, 2011), de rendimiento neuropsicológico (Bento-Torres et al., 2017; Heyman et al., 2014), ritmicidad circadiana (Adan et al., 2012; Antillón et al., 2014; Fischer et al., 2017; Roenneberg et al., 2004) y en las EA (Mauro et al., 2015; Woodhead et al., 2014). En la misma dirección, cabe destacar la ausencia de diferencias en otras variables clínicas que podrían modular los resultados, como los antecedentes familiares con otras patologías psiquiátricas, el número de intentos de suicidio, la cantidad diaria de cigarrillos, bebidas con cafeína y medicación prescrita o la realización de tratamientos anteriores.

En los contrastes estadísticos mediante análisis de la covarianza (ANCOVA), análisis múltiples de la covarianza (MANCOVA) y MANCOVA con medidas repetidas (RM MANCOVA) se aplicó la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni (considerando $p < .05$ como nivel de significación) para disminuir el error de la significación observada. Además, se calculó el tamaño de su efecto, considerando un

valor de 0,01 como bajo, de 0,06 como moderado y de 0,14 como elevado (Richardson, 2011), con el objetivo de prevenir la ocurrencia de los errores tipo I. Si bien en los estudios 1 y 2 la mayoría de los valores de tamaño del efecto se situaron en la categoría de elevados, en el estudio 3 se obtuvieron valores más bajos, lo que nos obliga a tener cierta cautela en la interpretación de las diferencias halladas en él ante la posibilidad de falsos positivos. Como en la muestra se incluyeron pacientes de un amplio rango de edad (18-55 años) y se conoce que el rendimiento cognitivo (Murman, 2015; Salthouse, 2016), los ritmos circadianos (Batinga et al., 2015; Roenneberg et al., 2004) y la preferencia hacia ciertas EA (Mauro et al., 2015; Woodhead et al., 2014) varían en función de ella, decidimos considerarla como covariable en los análisis de varianza efectuados en los tres trabajos.

En relación a las fortalezas específicas del estudio 1, los datos cognitivos se obtuvieron mediante la administración de una exhaustiva batería de pruebas neuropsicológicas sensibles a las características de los pacientes con TCS. Ello extiende los resultados de los trabajos previos en que se emplearon nuestro mismo corte de EIC y en los que se evaluó un rango reducido de funciones cognitivas (Alameda-Bailén et al., 2018; Benaiges et al., 2013b; Ehrenreich et al., 1999; Gruber et al., 2012), si bien en los trabajos de Jockers-Scherübl et al. (2007) y Pope et al. (2003) las exploraciones fueron considerablemente extensas. Por otra parte, en este trabajo estudiamos y discutimos en profundidad la influencia de la edad, los años de educación, la duración del TCS y el CI premórbido en el rendimiento cognitivo de los pacientes.

Con el estudio 2 aportamos datos novedosos en relación a la ritmicidad circadiana en pacientes con TCS, puesto que evaluamos la DST cuya medición sólo se había realizado en un trabajo previo con una muestra mucho más reducida (Antúnez et al., 2016). En el diseño de nuestro estudio incluimos un grupo control con características sociodemográficas similares a los pacientes, permitiendo interpretar los resultados en relación a lo que se esperaría en sujetos sanos y, por tanto, con la posibilidad de hallar marcadores de patología. Además, se estudió por primera vez la posible relación entre las características rítmicas circadianas y distintos periodos de abstinencia durante el tratamiento para el TCS, ofreciendo valiosas claves a considerar de cara al diseño de intervenciones y la prevención de recaídas en los programas de seguimiento post-tratamiento.

Uno de los puntos fuertes a destacar del estudio 3 es que se delimitó el problema acerca del cual los pacientes tenían que valorar cómo solían hacerle frente, es decir a las dificultades experimentadas en relación al tratamiento, que es un procedimiento que la mayoría de investigaciones sobre afrontamiento no realizan. Asimismo, se contrastaron los datos relativos a las escalas primarias del CSI (Tobin et al., 1989) -todas con una adecuada consistencia interna en el estudio- con los datos normativos españoles (Cano-García et al., 2007), no pudiéndolo hacer para las secundarias ni terciarias por no hallarse disponibles en población española. Ello permitió valorar el grado de presencia de EA consideradas como factores de riesgo para los TCS (Blevins et al., 2014; Coriale et al., 2015; Dermody et al., 2013; Hruska et al., 2011; Kupert et al., 2010; Skinner et

al., 2016; Tapert et al., 2004) en la muestra de pacientes, con los que además se estudió la posible relación con indicadores de recuperación clínica.

9.2. Limitaciones

Una parte de los datos considerados tenían un carácter retrospectivo y autoinformado, basándose por lo tanto en el recuerdo de los pacientes. Aunque pudimos contrastar la mayor parte de la información mediante la revisión de las historias clínicas y con el equipo terapéutico del centro donde seguían el tratamiento, no podemos descartar un posible sesgo mnésico en la información recabada. Ello sucede especialmente en relación a los datos sociodemográficos, clínicos, en los horarios de sueño-vigilia y en las EA empleadas en relación al tratamiento. A destacar, hacer recordar a los pacientes a qué EIC supuso un reto, puesto que se tuvo que indagar en qué momento el uso de sustancias empezó a ser problemático en contra de sólo experimental u ocasional. Si bien la exploración de esta variable se realizó con especial cuidado, no podemos descartar la posibilidad de que se haya visto afectada por dificultades en su recuerdo o por la propia percepción de los pacientes, un problema común en la investigación relacionada con la EIC (Jockers-Scherübl et al., 2007; Woodcock et al., 2015). De la misma manera, es posible que los pacientes tuvieran alguna dificultad en recordar en qué momentos el tratamiento representó un desafío y cómo se manejó el malestar experimentado.

Otra limitación a destacar es que en los tres trabajos se ha seguido un diseño de corte transversal. Ello no permite establecer relaciones causales o secuenciales entre las variables estudiadas, ni tampoco determinar si los perfiles cognitivo, circadiano o de EA registrados en el momento de la evaluación eran similares a los que pudieran tener antes de iniciar el consumo o el tratamiento. Si bien es posible que algunas de las características halladas puedan tener un carácter premórbido o relativamente estable en el tiempo (Hasler, 2017a; Kim-Spoon et al., 2017; Thompson et al., 2013), nuestros resultados deben ser interpretados bajo el contexto en el que se obtuvieron (pacientes con larga evolución del TCS, abstinentes y que siguen un tratamiento) y en relación a este aspecto sólo derivarse hipótesis que deberían ser verificadas con otro tipo de estudios.

En el estudio 1 no se incluyó un grupo de CS, por lo que desconocemos si el rendimiento cognitivo de los pacientes es deficitario en comparación con los datos normativos o si se ha restaurado con el tratamiento y en qué grado. Tampoco estudiamos su relación con otras variables clínicas en las que los grupos según su EIC no difirieran, es decir que no pudimos aportar datos generales acerca de la posible relación entre el estado neurocognitivo y, por ejemplo, las recaídas durante el tratamiento. Además, como en los otros dos estudios, el amplio rango de edad de la muestra pudo contribuir a la ocurrencia de errores tipo II.

Una limitación a destacar en el estudio 2 es que no pudimos registrar el contenido ni el horario de la ingesta de alimentos/bebidas, que podrían haber influido en el ritmo de la DST (Sarabia et al., 2008). Ello hubiese requerido de un elevado compromiso por parte de los participantes, que probablemente hubiese implicado reducir considerablemente el tamaño de la muestra. En la misma línea, no evaluamos el ritmo de actividad-reposo de los pacientes, la exposición a la luz a la que estaban expuestos a lo largo del día o las posiciones corporales que mantenían, lo que habría permitido una evaluación más integrada y completa de la ritmicidad circadiana (Martinez-Nicolas et al., 2013, Ortiz-Tudela et al., 2010). Finalmente, los grupos de pacientes según el tiempo que llevaban abstinentes diferían en la puntuación del ICG (Guy, 1976), con la posibilidad de que ello modulara los resultados. Pese a ello, decidimos no controlar su efecto en los análisis por considerar que sería artificial y alejado de la realidad de los pacientes ya que es una característica intrínsecamente relacionada con el tiempo sin consumir y la adherencia al tratamiento.

En el estudio 3 no pudimos contar con un grupo de CS con el que comparar las EA que utilizaban los pacientes, lo que hubiese sido útil para establecer con más robustez posibles objetivos de tratamiento. Sin embargo, en un intento de superar esta limitación se utilizaron los baremos normativos españoles del CSI (Cano-García et al., 2007), si bien sólo se hallan disponibles para las escalas primarias. Por otra parte, no registramos el nivel de estrés percibido por los pacientes cuando empleaban determinadas EA, lo cual podría haber ayudado a explicar tanto su patrón de afrontamiento como las características clínicas (Hyman et al., 2009) y, por tanto, aportar información de interés de cara al diseño de la rehabilitación. Además, en algunos análisis de la regresión se obtuvieron modelos con baja bondad de ajuste, alertando que los resultados deben ser interpretados con cautela. Consideramos que ello enfatiza la elevada complejidad tanto de los TCS (Muñoz-Rivas et al. 2000; NIDA, 2004, 2018; Stone et al., 2012; Whitesell et al., 2013) como de los patrones de EA que se utilizan para gestionar el malestar (Afshar et al., 2015; Carver & Connor-Smith, 2010; Kuper et al. 2010), cuya aproximación supone un reto puesto que implica una compleja y dinámica combinación de factores moduladores difícilmente abarcables en una sola investigación.

No queremos finalizar este apartado sin hacer mención a un aspecto crucial que afloró en el estudio 3, que pese a no ser objetivo de nuestro trabajo surgió de forma secundaria a raíz de una sugerencia de análisis adicional efectuada por un revisor. Si bien se mencionó como una limitación en el apartado de discusión del artículo, no fue abordado con profundidad. El cuestionario de EA que utilizamos (CSI; Tobin et al., 1989) tiene una estructura factorial y unas características psicométricas adecuadas, en especial por lo que se refiere a las ocho escalas primarias, siendo utilizado y reconocido a nivel mundial (Leiner et al., 2012; Monteiro et al., 2014; Thompson et al., 2018). Éste también es el caso de la versión española, cuya utilidad se enfatiza por disponer de baremos poblacionales nacionales (Cano-García et al., 2007). Sin embargo, la confirmación de su estructura factorial en nuestra muestra de pacientes con TCS no

aportó una clara agrupación de ítems en los ocho factores primarios, aspecto que se recogió en el material suplementario de la publicación (ver Anexo 3). Aunque trabajos previos habían estudiado las EA en el ámbito de las drogodependencias utilizando el mismo instrumento (Marquez-Arrico et al., 2015; Adan et al., 2017), en ninguno de ellos se planteó esta posibilidad que requiere del interés de la comunidad científica en el futuro inmediato.

9.3. Investigaciones futuras

Si bien algunas de las fortalezas destacadas en la investigación confieren validez y robustez a los resultados, también limitan su generalización a individuos con características distintas a las de nuestra muestra. De este modo, sería interesante que en el futuro se estudie la replicabilidad de los resultados obtenidos en mujeres, así como que se exploren posibles diferencias entre sexos en relación a las variables estudiadas. También es deseable que las investigaciones futuras cuenten con muestras más amplias, que contemplen un menor rango de edad o incluso atiendan a distintos periodos del ciclo vital para estudiar el posible efecto de esta variable. Asimismo, investigar la influencia de la EIC en el rendimiento cognitivo, la ritmicidad circadiana y las EA en pacientes que presenten comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos podría contribuir a mejorar la comprensión de la patología dual, de gran prevalencia, así como incorporar nuevos elementos para su prevención y manejo clínico.

Desarrollar trabajos que consideren la sustancia principal asociada al diagnóstico de dependencia permitiría confirmar si los resultados presentados pueden trasladarse a los TCS en general o si existe un efecto diferencial según el tipo de sustancia. En nuestra investigación, el principal patrón de consumo fue el de utilizar más de una sustancia a la vez, hecho que complicó realizar este tipo de análisis. De haberse realizado, se hubiese tenido que excluir a muchos pacientes y el tamaño de los grupos se hubiera reducido notablemente, afectando ello a la validez de los análisis estadísticos efectuados. Sin embargo, su interés es indudable y esperamos que en el futuro se aborde este tema.

La revisión teórica efectuada pone de manifiesto la importancia del contexto social tanto el inicio como en la perpetuación de los TCS. En este sentido, en el futuro debería explorarse de un modo extenso su posible interacción con el rendimiento cognitivo, el funcionamiento circadiano y las EA para manejar el estrés en relación a la EIC y cómo ello afecta a la evolución clínica de los pacientes. Si bien en nuestra investigación hemos recogido datos acerca de la situación marital, el estatus económico y los antecedentes familiares tanto de TCS como de otros trastornos psiquiátricos, éste no fue nuestro principal foco de interés y las variables consideradas fueron limitadas. Para ello, sería conveniente ampliar esta información con datos relativos a calidad de las relaciones interpersonales durante la infancia, adolescencia o en el momento de ingresar al tratamiento, y también datos correspondientes al entorno escolar (por ejemplo, el apego con los profesores o el éxito académico) o de la historia laboral (por ejemplo,

trabajos previos, duración del empleo o motivo de finalización del contrato), entre otras áreas.

Investigar con diseños longitudinales ayudaría a resolver múltiples cuestiones que hemos planteado y cuyo interés recae en la reducción de la incidencia de los TCS. De este modo, para confirmar que los marcadores de riesgo para una EIC temprana y un curso clínico más grave propuestos a lo largo de la discusión realmente confieren mayor vulnerabilidad para el TCS sería necesario explorar su presencia (especialmente en aquellas poblaciones de alto riesgo, como por ejemplo con antecedentes familiares de TCS), antes de que inicien el consumo y también su asociación con futuras conductas adictivas. Ello podría ayudar a confirmar, por ejemplo, que el bajo CI premórbido actúa como un endofenotipo de la adicción y, por tanto, que debería incluirse su consideración en los programas de prevención selectiva.

Realizar estudios prospectivos en que se incluyan evaluaciones neuropsicológicas, de los marcadores rítmicos circadianos y del perfil de afrontamiento antes de iniciar el tratamiento y en distintos momentos de éste permitiría conocer el grado de restitución de las variables medidas atribuible a la abstinencia y a la interiorización de las pautas terapéuticas, la evolución diferencial de los pacientes en función de sus características previas y determinar factores predictores de adecuación terapéutica. Asimismo, extender estas investigaciones en relación a variables clínicas obtenidas durante el tratamiento y en seguimientos a medio y largo plazo ayudaría a detectar objetivos clave a trabajar para lograr un mantenimiento sostenido de la abstinencia. Por ejemplo, estudiar si el buen funcionamiento circadiano logrado en el tratamiento se mantiene a largo plazo y evaluar su peso específico como factor positivo para prevenir recaídas cuando el tratamiento va disminuyendo de frecuencia e intensidad.

En futuras investigaciones acerca del rendimiento cognitivo y las EA sería deseable poder comparar los resultados de la muestra general de pacientes y según su EIC con un grupo de CS. Sin embargo, reclutar CS con características sociodemográficas parecidas a las de los pacientes suele resultar complejo. En el caso de las tareas neuropsicológicas, una alternativa sería convertir los datos brutos en puntuaciones Z estandarizadas comparables con los datos normativos. Ello ayudaría a valorar tanto si los perfiles cognitivos de los pacientes presentan afectaciones más pronunciadas que aquellos cambios cognitivos normativos asociados a la edad y también qué funciones cognitivas relacionadas con los TCS son susceptibles de incluirse en los programas de remediación cognitiva.

En relación a la investigación en torno a la cronobiología, contar con registros de los pacientes complementarios a la DST como de actividad-reposo, posición y exposición a la luz permitiría calcular una medida circadiana integrada (Ortiz-Tudela et al., 2010) con lo que se aumentaría la fiabilidad de la monitorización circadiana al corregir los artefactos que introduce el registro aislado de un único ritmo marcador (Martinez-Nicolas et al., 2013). Si bien se han estudiado las diferencias en la expresión rítmica de marcadores biológicos circadianos según la tipología circadiana (Baehr et al.,

2000; Bullock et al., 2017; Horne & Östberg, 1976; Roveda et al., 2017), también se requieren investigaciones que confirmen su relación con la DST.

En el estudio del tipo de afrontamiento que emplean los pacientes con TCS para hacer frente al proceso de su recuperación convendría explorar su posible relación con el nivel de estrés percibido, aportando ello información sensible de ser contemplada en los tratamientos como sería qué EA les genera más malestar, qué situaciones se asocian con el uso de un afrontamiento más disfuncional y cómo todo ello se relaciona con las recaídas. Otro aspecto que queda pendiente es el de analizar con profundidad la estructura factorial del CSI en pacientes con TCS. Ello resulta esencial, ya que puede aparecer la necesidad de ajustes que ayuden a mejorar su evaluación. Además, dichas modificaciones deberían ser valoradas en población general, mediante los estudios oportunos, con el objetivo de explorar si son susceptibles de trasladarse al instrumento general. Este trabajo podría replantear la configuración de este cuestionario y quizás mejorar la fiabilidad de todas sus escalas, en especial las escalas secundarias y terciarias en las que los datos publicados obtienen coeficientes bajos (Nava-Quiroz et al., 2010).

Otra cuestión a contrastar en el futuro es la posible interacción entre las variables relativas el funcionamiento cognitivo, los ritmos circadianos y las EA. Por ejemplo, si el desarrollo de EA más adaptativas podría disminuir el nivel de estrés experimentado, y con ello la calidad del sueño-vigilia o la cognición. Si bien hemos realizado algunos análisis al respecto con nuestros datos, éstos no los presentamos debido al formato de la tesis por publicaciones que han implicado el estudio independiente del grupo de variables correspondientes a la cognición, la ritmicidad circadiana y las EA.

Para concluir, queremos enfatizar que las implicaciones preventivas y clínicas propuestas tienen un carácter teórico y orientativo de modo que deberían confirmarse en trabajos que evalúen su resultado tras ponerlas en práctica. De este modo, debería explorarse el posible beneficio de incluir estrategias de rehabilitación cognitiva, cronobiológica y dirigidas a fomentar formas de afrontamiento adaptativas en individuos en los que se detecten vulnerabilidades para el desarrollo de una adicción con el objetivo de lograr prevenir su ocurrencia. Asimismo, valorar su utilidad para mejorar la respuesta a los tratamientos y si las posibles mejoras se extienden a otras áreas de la vida que se hallan afectadas. Complementar esta información con técnicas de neuroimagen ayudaría a consolidar posibles endofenotipos de los TCS, valorar correlatos de recuperación neurofuncional a lo largo del tratamiento y estudiar su valor predictivo en relación a las recaídas. En la misma dirección, incorporar evaluaciones de polimorfismos genéticos podría contribuir a identificar aquellas personas con mayor riesgo de desarrollar un TCS y a establecer en éstas un mejor pronóstico clínico o la posibilidad de prever la respuesta a estrategias preventivas concretas.

Capítulo 10

CONCLUSIONES

A partir de los resultados presentados y desarrollados en los capítulos anteriores, atendiendo a los objetivos específicos e hipótesis que nos habíamos planteado, llegamos a las siguientes conclusiones finales:

Características sociodemográficas y clínicas

- 1) Los TCS son patologías que suelen iniciarse a edades tempranas y para muchos individuos tendrán un curso crónico, con recaídas frecuentes y la necesidad de seguir un tratamiento intensivo (régimen residencial) para lograr una abstinencia sostenida. El perfil actual de pacientes que sigue un tratamiento para un TCS dista considerablemente del que existía años atrás con la epidemia de consumo de opioides. Algunos datos a destacar son el hecho de que son adultos jóvenes, están relativamente adaptados a nivel social y suelen ser policonsumidores con la cocaína, el alcohol y el cannabis como principales sustancias de consumo. Sin embargo, respecto a los individuos CS siguen mostrando elementos de riesgo de exclusión social. Nuestros resultados se hallan en la línea de los últimos datos epidemiológicos a nivel estatal.
- 2) Los pacientes con $ICS \leq 16$ muestran unas características sociodemográficas similares a las de aquellos con $ICS \geq 17$. Así, tener una EIC temprana no es suficiente para presentar mayor desajuste social, siendo probable que para ello también influya, entre otros posibles factores, el tipo de sustancia principal de consumo o el tiempo de abstinencia, variables que en nuestros estudios no diferían entre grupos. En cambio, los pacientes con $ICS \leq 16$ presentan unas características de más gravedad clínica, como son el uso simultáneo de una mayor variedad de sustancias, tener más años de duración del trastorno y cantidad de recaídas, contar con mayor frecuencia de historia familiar de consumo y la necesidad de seguir un tratamiento con un régimen más intensivo para lograr una abstinencia similar a los pacientes con $ICS \geq 17$.
- 3) El perfil sociodemográfico de los pacientes con menor y mayor duración de la abstinencia (AC vs. AL) es similar y en ambos casos existen rasgos socioeconómicos menos adaptativos en comparación con los CS. Ello indica que se requiere de la presencia de otros factores de riesgo más allá del tiempo de abstinencia para que haya un peor ajuste social, como por ejemplo una mayor gravedad de la adicción o el tipo de sustancia consumida, variables en que los grupos no se diferenciaron. Cabe destacar que los pacientes con AL muestran mayor recuperación sintomática que los que tienen AC, aspecto coherente con la fase más avanzada de rehabilitación en la que se encuentran. Esto es, presentan mejor impresión clínica subjetiva y tendencia a seguir un tratamiento en régimen menos intensivo (ambulatorio).

Características neuropsicológicas

- 4) Los pacientes con $ICS \leq 16$ presentan peor rendimiento cognitivo en comparación con los de $ICS \geq 17$, reflejándose en un menor CI verbal y manipulativo, una velocidad de procesamiento de la información más lenta, peor habilidad visuo-espacial y mayores dificultades en tareas que implican la habilidad de planificación. La mayor presencia de antecedentes familiares con TCS sugiere que algunas de estas características podrían ser previas al inicio del consumo y actuar como factores de riesgo para una EIC temprana. No obstante, el corte de EIC empleado se basa en características neuroevolutivas, planteando la posibilidad de que el $ICS \leq 16$ implique mayor impacto neurotóxico subyacente a más afectación cognitiva que el $ICS \geq 17$.
- 5) Los pacientes con $ICS \leq 16$ presentan características distintivas de aquellos con $ICS \geq 17$ que explican su peor perfil neuropsicológico. Tienen mayor duración del TCS, factor que se relaciona con menor velocidad de procesamiento y capacidad de planificación, sugiriendo que el daño neurológico asociado a las drogas es acumulativo. Además, presentan menor CI manipulativo, que se relaciona con peor rendimiento en la tarea de percepción visual y con una velocidad de procesamiento más lenta.

Características circadianas

- 6) Los pacientes con TCS en tratamiento presentan una tipología circadiana matutina con unos horarios de sueño-vigilia afines a dicha preferencia. Ello también se refleja en el ritmo circadiano de la DST, que además en general es más robusto que el de los CS. El hecho de que los pacientes lleven abstinentes varios meses junto a que sigan un tratamiento para el TCS podría explicar estos resultados. Teniendo en cuenta que la tipología circadiana vespertina y las dificultades en el sueño-vigilia son factores de riesgo para los TCS, nuestros resultados sugieren que pueden atenuarse con unas pautas terapéuticas en que se trabajen adecuadamente los hábitos horarios.
- 7) Los grupos $ICS \leq 16$ e $ICS \geq 17$ presentan unos hábitos de sueño-vigilia similares y en ambos casos orientados hacia la matutinidad. Los pacientes con $ICS \geq 17$ muestran características rítmicas mejores de la DST que aquellos con $ICS \leq 16$ y los CS. En cambio, los pacientes con $ICS \leq 16$ tienen un patrón rítmico circadiano menos robusto que los CS y, además, están menos activados y tienen más somnolencia durante la vigilia. Ello apunta a que estos pacientes podrían tener unas características circadianas premórbidas que les harían más vulnerables a una EIC temprana y que, por tanto, serían más difíciles de modificar con el mismo tratamiento. Sin embargo, también es posible que su EIC generara alteraciones durante el desarrollo del sistema dopaminérgico, relacionado con la conducta adictiva y la regulación circadiana, con unas consecuencias rítmicas más crónicas que en los pacientes con $ICS \geq 17$.

- 8) Los pacientes con menor y mayor duración de la abstinencia (AC vs. AL) muestran unos horarios de sueño-vigilia similares y acordes a su cronotipo matutino. Además, los pacientes con AL tienen mejores características rítmicas de la DST que aquellos con AC y los CS. En contraste, en el grupo AC los pacientes están menos activados durante el día y tienen un ritmo de la DST más fragmentado que los CS. Todo ello sugiere que la tipología circadiana es más sensible a los cambios de hábitos, modificándose a partir de los tres meses de abstinencia y tratamiento. En cambio, el patrón rítmico circadiano de la DST refleja más el funcionamiento del reloj endógeno y sus disrupciones requieren de un mayor tiempo de abstinencia (alrededor de los nueve meses) siguiendo unas pautas adecuadas de recuperación para ser restauradas.

Características de las estrategias de afrontamiento

- 9) En comparación con los datos normativos, los pacientes con TCS presentan un perfil de afrontamiento ante las dificultades surgidas durante el tratamiento típico de esta patología y que en trabajos previos se relaciona tanto con su inicio, como con su mantenimiento y la gravedad clínica. Destaca el elevado uso de estrategias disfuncionales como la Retirada social, la Autocrítica y el Pensamiento desiderativo, y el bajo empleo de estrategias funcionales como la Resolución de problemas. Ello manifiesta la tendencia a hacer uso de estrategias disfuncionales en un intento de manejar los estados emocionales negativos, que es un conocido factor de riesgo para los TCS.
- 10) En comparación con los datos normativos, ambos grupos según su EIC presentan un perfil de EA disfuncional (elevado uso de la Retirada social, Autocrítica y del Pensamiento desiderativo), si bien los pacientes con $ICS \geq 17$ muestran algunos rasgos más adaptativos y que en trabajos previos se asocian con mejor pronóstico (mayor búsqueda de Apoyo social y menor uso de Evitación de problemas). Los pacientes con $ICS \leq 16$ afrontan el tratamiento de un modo más pasivo y desadaptativo que los que tienen $ICS \geq 17$, incluyendo el uso de estrategias que aumentan la vulnerabilidad para los TCS. Así, estos pacientes hacen más uso de la Retirada social y menor empleo del Apoyo social, sugiriendo mayores dificultades interpersonales y más empleo de la Evitación de problemas.
- 11) Distintas características clínicas se asocian con el uso de EA disfuncionales y que en estudios anteriores se relacionan con peor estado de salud y emocional, así como con peor pronóstico de la recuperación. En concreto, hallamos que a mayor gravedad del TCS los pacientes utilizan más la Retirada social y el Pensamiento desiderativo. Asimismo, a mayor gravedad de la adicción y cantidad de recaídas, y también como menor es la EIC, existe una tendencia a utilizar más estrategias centradas en la emoción categorizadas como desadaptativas. Gran parte de estos resultados se explican por las características del grupo $ICS \leq 16$, sugiriendo que éste presenta rasgos diferenciales (por

ejemplo, la mayor presencia de historia familiar de consumo) que le hacen más vulnerable a manejar inadecuadamente el estrés y, por tanto, al desarrollo de un TCS y a sus riesgos asociados.

Los hallazgos del presente trabajo son sugerentes y resultan orientadores para el desarrollo de nuevas estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria de los TCS. Entre distintas recomendaciones realizadas, destacamos la necesidad de que dichas estrategias se adapten a las tendencias de consumo contemporáneas. Asimismo, incluir evaluaciones del funcionamiento cognitivo, del estado rítmico circadiano y el perfil de EA que se utiliza para manejar el malestar puede ayudar a detectar individuos con marcadores de vulnerabilidad para los TCS y realizar intervenciones tempranas para evitar o retrasar el ICS. Además, su inclusión en los programas de rehabilitación puede ayudar a identificar individuos que requieran de la potenciación de estrategias terapéuticas neuropsicológicas, cronobiológicas y que favorezcan formas adaptativas de afrontamiento para lograr recuperarse y reintegrarse en la sociedad. Por último, los tratamientos deberían contar con seguimientos a muy largo plazo para prevenir recaídas, siendo la monitorización de la DST un procedimiento simple y fiable para ello.

Para avanzar en el cuerpo de conocimiento desarrollado en esta investigación se requieren trabajos futuros que superen nuestras limitaciones metodológicas y que exploren la práctica de las propuestas realizadas. Si bien múltiples nuevas líneas de estudio quedan absolutamente justificadas, enfatizamos la conveniencia de utilizar diseños longitudinales junto con la inclusión de correlatos genéticos, neurofuncionales y una evaluación circadiana integrada.

REFERENCIAS

- Aarts, J. W., Deckx, L., van Abbema, D. L., Tjan-Heijnen, V. C., van den Akker, M., & Buntinx, F. (2015). The relation between depression, coping and health locus of control: Differences between older and younger patients, with and without cancer. *Psychooncology*, 24(8), 950-957.
- Abarca, C., Albrecht, U., & Spanagel, R. (2002). Cocaine sensitization and reward are under influence of circadian genes and rhythm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 99(13), 9026-9030.
- Acosta-Galvan, G., Yi, C.-X., van der Vliet, J., Jhamandas, J. H., Panula, P., Angeles-Castellanos, M., ... Buijs, R. M. (2011). Interaction between hypothalamic dorsomedial nucleus and the suprachiasmatic nucleus determines intensity of food anticipatory behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(14), 5813-5818.
- Adamczyk-Sowa, M., Pierzchala, K., Sowa, P., Mucha, S., Sadowska-Bartosz, I., Adamczyk, J., & Hartel, M. (2014). Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. *Journal of Pineal Research*, 57(2), 131-146.
- Adan, A. (1993). Circadian variations in psychological measures. A new classification. *Chronobiologia*, 20(3-4), 145-162.
- Adan, A. (1994). Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychostimulants. *Addiction*, 89(4), 455-462.
- Adan, A. (2013). A chronobiological approach to addiction. *Journal of Substance Use*, 18(3), 171-183.
- Adan, A., & Natale, V. (2002). Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiology International*, 19(4), 709-720.
- Adan, A., & Prat, G. (2017). *Psicofarmacología. Mecanismos de acción, efectos y manejo terapéutico* (2ª ed.). Barcelona: Marge Medica Books.
- Adan, A., Antúnez, J. M., & Navarro, J. F. (2017). Coping strategies related to treatment in substance use disorder patients with and without depression. *Psychiatry Research*, 325-332.
- Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian typology: A comprehensive review. *Chronobiology International*, 29(9), 1153-1175.

- Adan, A., Caci, H., & Prat, G. (2005). Reliability of the Spanish version of the Composite Scale of Morningness. *European Psychiatry, 20*(7), 503-509.
- Adan, A., Natale, V., Caci, H., & Prat, G. (2010). Relationship between circadian typology and dysfunctional impulsivity. *Chronobiology International, 27*(3), 606-619.
- Afshar, H., Roohafza, H. R., Keshteli, A. H., Mazaheri, M., Feizi, A., & Adibi, P. (2015). The association of personality traits and coping styles according to stress level. *Journal of Research in Medical Sciences, 20*(4), 353-358.
- Aggio, D., Smith, L., & Hamer, M. (2018). Early life cognitive function and health behaviours in late childhood: Testing the neuroselection hypothesis. *Journal of Epidemiology and Community Health, 72*(1), 41-46.
- Aharonovich, E., Hasin, D. S., Brooks, A. C., Liu, X., Bisaga, A., & Nunes, E. V. (2006). Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence, 81*(3), 313-322.
- Alameda-Bailén, J. R., Salguero-Alcañiz, P., Merchán-Clavellino, A., & Paíno-Quesada, S. (2018). Age of onset of cannabis use and decision making under uncertainty. *PeerJ, 6*, e5201.
- Aldwin, C. M., Skinner, E. A., Zimmer-Gembeck, M. J., & Taylor, A. (2011). Coping and self-regulation across the lifespan. En K. L. Fingerman, C. Berg, J. Smith, & T. C. Antonucci (Eds.), *Handbook of lifespan psychology* (pp. 561-579). New York: Springer Publishing Company, LLC.
- Allouche, J. P., Astoorian, D., Randall, J., & Shallit, J. (1994). Morphisms, squarefree strings, and the tower of Hanoi puzzle. *The American Mathematical Monthly, 101*(7), 651-658.
- Ambrosio, E., & Fernández, E. (2011). Fundamentos neurobiológicos de las adicciones (Cap 1). En E. J. Pedrero (Coord.), *Neurociencia y adicción* (pp. 19-46). Madrid: Sociedad Española de Toxicomanías.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-R* (4th ed. rev.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Amirabadizadeh, A., Nezami, H., Vaughn, M. G., Nakhaee, S., & Mehrpour, O. (2017). Identifying risk factors for drug use in an Iranian treatment sample: A prediction approach using decision trees. *Substance Use and Misuse, 53*(6), 1030-1040.

- Andersen, S. L., & Navalta, C. P. (2004). Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding the enduring effects of psychotropic drugs. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 22(5-6), 423-440.
- Andó, B., Must, A., Kurgyis, E., Szkaliczki, A., Drótos, G., Rózsa, S., ... Almos, P. Z. (2012). Personality traits and coping compensate for disadvantageous decision-making in long-term alcohol abstinence. *Alcohol and Alcoholism*, 47(1), 18-24.
- Ángeles-Castellanos, M., Rodríguez, K., Salgado, R., & Escobar, C. (2007). Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 50(6), 238-241.
- Antillón, M., Lauderdale, D. S., & Mullahy, J. (2014). Sleep Behavior and Unemployment Conditions. *Economics and Human Biology*, 14, 22-32.
- Antúnez, J. M., Capella, M. M., Navarro, J. F., & Adan, A. (2016). Circadian rhythmicity in substance use disorder male patients with and without comorbid depression under ambulatory and therapeutic community treatment. *Chronobiology International*, 33(10), 1410-1421.
- Antúnez, J. M., Navarro, J. F., & Adan, A. (2015). Circadian typology is related to resilience and optimism in healthy adults. *Chronobiology International*, 32(4), 524-530.
- Antúnez, J. M., Navarro, J. F., & Adan, A. (2014a). Tipología circadiana y problemas de salud mental. *Anales de Psicología*, 30(3), 971-984.
- Antúnez, J. M., Navarro, J. F., & Adan, A. (2014b). Morningness-eveningness and personality characteristics of young healthy adults. *Personality and Individual Differences*, 68, 136-142.
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., ... Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 449-461.
- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., & Inozemtseva, O. (2011). Gender differences in cognitive development. *Developmental Psychology*, 47(4), 984-990.
- Asociación Proyecto Hombre (2017). *Informe del Observatorio Proyecto Hombre sobre el perfil de las personas con problemas de adicción en tratamiento*. Madrid: Doblehache Comunicación.
- Atkinson, G., Edwards, B., Reilly, T., & Waterhouse, J. (2007). Exercise as a synchronizer of human circadian rhythms: an update and discussion of the methodological problems. *European Journal of Applied Physiology*, 99(4), 331-341.

- Ayano, G. (2016). Dopamine: Receptors, functions, synthesis, pathways, locations and mental disorders: Review of literatures. *Journal of Mentals Disorders and Treatment*, 2(2), 120.
- Baehr, E. K., Revelle, W., & Eastman, C. I. (2000). Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: With an emphasis on morningness-eveningness. *Journal of Sleep Research*, 9(2), 117-127.
- Bakotic, M., Radosevic-Vidacek, B., & Bjelajac, A. K. (2017). Morningness-eveningness and daytime functioning in university students: The mediating role of sleep characteristics. *Journal of Sleep Research*, 26(2), 210-218.
- Bandura, A. (1982). *Teoría del aprendizaje social*. Madrid: Espasa-Calpe.
- Basu, D., Ghosh, A., Sarkar, S., Patra, B. N., Subodh, B. N., & Mattoo, S. K. (2017). Initial treatment dropout in patients with substance use disorders attending a tertiary care de-addiction center in north India. *Indian Journal of Medical Research*, 146(Suppl 2), S77-S84.
- Batinga, H., Martinez-Nicolas, A., Zornoza-Moreno, M., Sánchez-Solis, M., Larqué, E., Mondéjar, M. T., ... Madrid, J. A. (2015). Ontogeny and aging of the distal skin temperature rhythm in humans. *Age*, 37(2), 29.
- Batschelet, E. (1965). *Statistical methods for the analysis of problems in animal orientation and certain biological rhythms*. Washington, D.C: American Institute of Biological Sciences.
- Bauer, M. R., Harris, L. N., Wiley, J. F., Crespi, C. M., Krull, J. L., Weihs, K. L., & Stanton, A. L. (2016). Dispositional and situational avoidance and approach as predictors of physical symptom bother following breast cancer diagnosis. *Annals of Behavioral Medicine*, 50(3), 370-384.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15.
- Becker, J. B., McClellan, M. L., & Reed, B. G. (2017). Sex differences, gender and addiction. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 136-147.
- Becker-Krail, D., & McClung, C. (2016). Implications of circadian rhythm and stress in addiction vulnerability. *F1000Research*, 5, 59.
- Becoña, E. (2002). *Bases científicas de la prevención de las drogodependencias*. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas.
- Becoña, E. (2008). Drogodependencias. En A. Belloch, B. Sandín, & F. Ramos (Eds.), *Manual de psicopatología* (ed. rev.) (pp. 375-402). Madrid: McGraw-Hill.

- Becoña, E., & Cortés, M. (Coords.) (2011). *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación*. Barcelona: Socidrogalcohol.
- Becoña, E., & Vázquez, F. L. (2001). *Heroína, cocaína y drogas de síntesis*. Madrid: Síntesis.
- Benaiges, I., Serra-Grabulosa, J. M., & Adan, A. (2013a). Neuropsychological functioning and age-related changes in schizophrenia and/or cocaine dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *40*, 298-305.
- Benaiges, I., Serra-Grabulosa, J. M., Prat, G., & Adan, A. (2013b). Executive functioning in individuals with schizophrenia and/or cocaine dependence. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental*, *28*(1), 29-39.
- Benloucif, S., Burgess, H. J., Klerman, E. B., Lewy, A. J., Middleton, B., Murphy, P. J., ... Revell, V. L. (2008). Measuring melatonin in humans. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *4*(1), 66-69.
- Benloucif, S., Guico, M. J., Reid, K. J., Wolfe, L. F., L'Hermite-Balériaux, M., & Zee, P.C. (2005). Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans. *Journal of Biological Rhythms*, *20*(2), 178-188.
- Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Bento-Torres, N. V. O., Bento-Torres, J., Tomás, A. M., Costa, V. O., Corrêa, P. G. R., Costa, C. N. M., ... Picanço-Diniz, C. W. (2017). Influence of schooling and age on cognitive performance in healthy older adults. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *50*(4), e5892.
- Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., & Paille, F. (2014). Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Frontiers in Psychiatry*, *5*(78), 1-6.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting and the incentive-sensitization theory of addiction. *The American Psychologist*, *71*(8), 670-679.
- Blazquez, A., Martinez-Nicolas, A., Salazar, F. J., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2012). Wrist skin temperature, motor activity, and body position as determinants of the circadian pattern of blood pressure. *Chronobiology International*, *29*(6), 747-756.
- Blevins, C. E., Stephens, R. S., Walker, D. D., & Roffman, R. A. (2014). Situational determinants of use and treatment outcomes in marijuana dependent adults. *Addictive Behaviors*, *39*(3), 546-552.

- Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K., Mouratidis, M., Eldreth, B. A., Contoreggi, M. D., ... London, E. (2004). Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *16*(4), 456-464.
- Bonmati-Carrion, M. A., Middleton, B., Revell, V., Skene, D. J., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2014). Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: Correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiology International*, *31*(1), 37-51.
- Bouchard, G., Guillemette, A., & Landry-Léger, N. (2004). Situational and dispositional coping: An examination of their relation to personality, cognitive appraisals and psychological distress. *European Journal of Personality*, *18*(3), 221-238.
- Boys, A., John Marsden, J., & Strang, J. (2001). Understanding reasons for drug use amongst young people: A functional perspective. *Health Education Research*, *16*(4), 457-469.
- Brecht, M.-L., & Herbeck, D. (2014). Time to relapse following treatment for methamphetamine use: A long-term perspective on patterns and predictors. *Drug and Alcohol Dependence*, *139*, 18-25.
- Bröning, S., Kumpfer, K., Kruse, K., Sack, P.-M., Schaunig-Busch, I., Ruths, S., ... Thomasius, R. (2012). Selective prevention programs for children from substance-affected families: A comprehensive systematic review. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, *7*, 23.
- Brooks, S. J., Wiemerslage, L., Burch, K., Maiorana, S., Cocolas, E., Schiöth, H., ... Stein, D. (2017). The impact of cognitive training in substance use disorder: The effect of working memory training on impulse control in methamphetamine users. *Psychopharmacology*, *234*(12), 1911-1921.
- Brower, K. J., Aldrich, M. S., Robinson, E. A., Zucker, R. A., & Greden, J. F. (2001). Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, *158*(3), 399-404.
- Brower, K. J., Conroy, D. A., Kurth, M. E., Anderson, B. J., & Stein, M. D. (2011). Ramelteon and improved insomnia in alcohol-dependent patients: A case series. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *7*(3), 274-275.
- Buchholz, A., Friedrichs, A., Berner, M., König, H. H., Konnopka, A., Kraus, L., ... Röhrig, J. (2014). Placement matching of alcohol-dependent patients based on a standardized intake assessment: Rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, *14*, 286-295.
- Buckner, J. D., Zvolensky, M. J., Crosby, R. C., Wonderlich, S. A., Ecker, A. H., & Richter, A. (2015). Antecedents and consequences of cannabis use among

- racially diverse cannabis users: An analysis from Ecological Momentary Assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 147, 20-25.
- Buijs, R. M., & Kalsbeek, A. (2001). Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 521-526.
- Bullock, B., Murray, G., Anderson, J. L., Cooper-O'Neill, T., Gooley, J. J., Cain, S. W., & Lockley, S. W. (2017). Constraint is associated with earlier circadian phase and morningness: Confirmation of relationships between personality and circadian phase using a constant routine protocol. *Personality and Individual Differences*, 104, 69-74.
- Cabé, N., Laniepe, A., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C, Vabret F, ... Pitel, A. L. (2016). Cognitive impairments in alcohol dependence: From screening to treatment improvements. *Encephale*, 42(1), 74-81.
- Cadet, J. L., & Bisagno, V. (2015). Neuropsychological consequences of chronic drug use: Relevance to treatment approaches. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 189.
- Çalıyurt, O. (2017). Role of chronobiology as a transdisciplinary field of research: Its applications in treating mood disorders. *Balkan Medical Journal*, 34(6), 514-521.
- Cannon, W. B. (1935). Stresses and strains of homeostasis. *The American Journal of Medical Sciences*, 189(1), 13-14.
- Cano-García, F. J., Rodríguez-Franco, L., & Martínez, J. G. (2007). Adaptación española del Inventario de Estrategias de Afrontamiento. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35(1), 29-39.
- Caplan, G. (1980). *Principios de psiquiatría preventiva*. Buenos Aires: Paidós.
- Cardinali, D., & Reinberg, P. (2005). Ritmos biológicos (Cap 87). En M. Álvarez (Coord.), *Fisiología humana* (3ª ed.) (pp. 1119-1133). Madrid: McGraw-Hill Interamericana de Espala, S.A.U.
- Carpen, J. D., von Schantz, M., Smits, M., Skene, D. J., & Archer, S. N. (2006). A silent polymorphism in the PER1 gene associates with extreme diurnal preference in humans. *Journal of Human Genetics*, 51(12), 1122-1125.
- Carskadon, M. A. (2011). Sleep in adolescents: The perfect storm. *Pediatric Clinics of North America*, 58(3), 637-647.
- Carvalho, F., Kiyatkin, E. A., Rusyniak, D. E., & Romanovsky, A. A. (2015). Temperature in the spotlight of drug abuse research. *Temperature: Multidisciplinary Biomedical Journal*, 2(1), 27-28.

- Carver, C. S., & Connor-Smith, J. (2010). Personality and coping. *Annual Review of Psychology, 61*(1), 679-704.
- Castellanos-Ryan, N., O'Leary-Barrett, M., & Conrod, P. J. (2013). Substance-use in childhood and adolescence: A brief overview of developmental processes and their clinical implications. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 22*(1), 41-46.
- Catalano, R. F., Kosterman, R., Hawkins, J. D., Newcomb, M. D., & Abbott, R. D. (1996). Modeling the etiology of adolescent substance use: A test of the social development model. *Journal of Drug Issues, 26*(2), 429-455.
- Catanzaro, S. J., Wasch, H. H., Kirsch, I., & Mearns, J. (2000). Coping-related expectancies and dispositions as prospective predictors of coping responses and symptoms. *Journal of Personality, 68*(4), 757-788.
- Chakravarthy, B., Shah, S., & Lotfipour, S. (2013). Adolescent drug abuse-awareness and prevention. *The Indian Journal of Medical Research, 137*(6), 1021-1023.
- Chauchard, E., Septfons, A., & Chabrol, H. (2013). Motivations for cannabis cessation, coping and adaptation strategies, and perceived benefits: Impact on cannabis use relapse and abstinence. *Encephale, 39*(6), 385-392.
- Chellappa, S. L., Morris, C. J., & Scheer, F. A. J. L. (2018). Daily circadian misalignment impairs human cognitive performance task-dependently. *Scientific Reports, 8*, 3041.
- Chie, Q. T., Tam, C. L., Bonn, G., Dang, H. M., & Khairuddin, R. (2016). Substance abuse, relapse, and treatment program evaluation in Malaysia: Perspective of rehab patients and staff using the mixed method approach. *Frontiers in Psychiatry, 7*(90), 1-11.
- Clayton, R. R. (1992). Transitions in drug use: risk and protective factors. En M. Glantz, & R. Pickens (Eds.), *Vulnerability to drug abuse* (pp. 15-51). Washington, C.D: American Psychological Association.
- Cohen, S. (2004). Social relationships and health. *American Psychologist, 59*(8), 676-684.
- Conroy, D. A., Hairston, I. S., Arnedt, J. T., Hoffmann, R. F., Armitage, R., & Brower, K. J. Dim light melatonin onset in alcohol-dependent men and women compared with healthy controls. *Chronobiology International, 29*(1), 35-42.
- Copersino, M. L., Schretlen, D. J., Fitzmaurice, G., Lukas, S. E., Faberman, J., Sokoloff, J., & Weiss, R. D. (2012). Effects of cognitive impairment on substance abuse treatment attendance: Predictive validation of a brief cognitive

- screening measure. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38(3), 246-250
- Corbalán-Tutau, M. D., Madrid, J. A., Ordovás, J. M., Smith, C. E., Nicolás, F., & Garaulet, M. (2011). Differences in daily rhythms of wrist temperature between obese and normal-weight women: Associations with metabolic syndrome features. *Chronobiology International*, 28(5), 425-433.
- Coriale, G., Bilotta, E., Leone, L., Cosimi, F., Porrari, R., De Rosa, F., & Ceccanti, M. (2012). Avoidance coping strategies, alexithymia and alcohol abuse: a mediation analysis. *Addictive Behaviors*, 37(11), 1124-1129.
- Cornelissen, G. (2014). Cosinor-based rhythmometry. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 11, 16.
- Corominas, M., Roncero, C., Bruguera, E., & Casas, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*, 44(1), 23-31.
- Costello, R. B., Lentino, C. V., Boyd, C. C., O'Connell, M. L., Crawford, C. C., Sprengel, M. L., & Deuster, P. A. (2014). The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: A rapid evidence assessment of the literature. *Nutrition Journal*, 13, 106.
- Crews, F., He, J., & Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), 189-199.
- Crocq, M. A. (2007). Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(9), 355-361.
- Crowley, S. J., & Eastman, C. I. (2017). Human adolescent phase response curves to bright white light. *Journal of Biological Rhythms*, 32(4), 334-344.
- Crowley, S. J., Acebo, C., & Carskadon, M. A. (2012). Human puberty: Salivary melatonin profiles in constant conditions. *Developmental Psychobiology*, 54(4), 468-473.
- Cuartas, J. M., & Londoño, D. (2016). Neurocognitive endophenotypes: An update on the field. *International Journal of Psychology Research*, 9(1), 6-8.
- Daley, D. C. (2013). Family and social aspects of substance use disorders and treatment. *Journal of Food and Drug Analysis*, 21(4), S73-S76.
- Danel, T., Cottencin, O., Tisserand, L., & Touitou, Y. (2009). Inversion of melatonin circadian rhythm in chronic alcoholic patients during withdrawal: Preliminary study on seven patients. *Alcohol and Alcoholism*, 44(1), 42-45.

- Danel, T., Libersa, C., & Touitou, Y. (2001). The effect of alcohol consumption on the circadian control of human core body temperature is time dependent. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(1), R52-R55.
- Danielsson, K., Markström, A., Broman, J. E., Von Knorring, L., & Jansson-Fröjmark, M. (2016). Delayed sleep phase disorder in a Swedish cohort of adolescents and young adults: Prevalence and associated factors. *Chronobiology International*, 33(10), 1331-1339.
- Davies, G., Elison, S., Ward, J., & Laudet, A. (2015). The role of lifestyle in perpetuating substance use disorder: The Lifestyle Balance Model. *Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy*, 10, 2-8.
- de la Fuente, L., Brugal, M. T., Domingo-Salvany, A., Bravo, M. J., Neira-León, M., & Barrio, G. (2006). Más de treinta años de drogas ilegales en España: una amarga historia con algunos consejos para el futuro. *Revista Española de Salud Pública*, 80(5), 505-520.
- de la Lama, S., & Casares, M. J. (2011). Programa de enriquecimiento instrumental en el tratamiento de las adicciones (Cap 6). En E. J. Pedrero (Coord.), *Neurociencia y adicción* (pp. 299-316). Madrid: Sociedad Española de Toxicomanías.
- de Mairan, J. J. (1729). *Observation botanique. Histoire de l'Academie Royale des Sciences* (p. 35). París: France.
- de Nobrega, A. K., & Lyons, L. C. (2017). Drosophila: An emergent model for delineating interactions between the circadian clock and drugs of abuse. *Neural Plasticity*, 2017, 4723836.
- del Moral, M., & Lorenzo, P. (2009a). Conceptos fundamentales en drogodependencias (Cap 1). En P. Lorenzo, J. M. Ladero, J. C. Leza, J. C., & I. Lizasoain (Coords.), *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología y legislación* (3ª ed.) (pp. 1-26). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- del Moral, M., & Lorenzo, P. (2009b). Fundamentos psicosociales de las drogodependencias (Cap 2). En P. Lorenzo, J. M. Ladero, J. C. Leza, J. C., & I. Lizasoain (Coords.), *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología y legislación* (3ª ed.) (pp. 27-61). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2017). *Estrategia nacional sobre adicciones: 2017-2024*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad.

- Dermody, S. S., Cheong, J., & Manuck, S. (2013). An evaluation of the stress-negative affect model in explaining alcohol use: The role of components of negative affect and coping style. *Substance Use and Misuse, 48*(4), 297-308.
- Desrosiers, A., Sipsma, H., Divney, A., Magriples, U., & Kershaw, T. (2015). Emotion expression and substance use in newly parenting adolescents and young adults. *Journal of Clinical Psychology, 71*(7), 684-695.
- Devaney, M., Graham, D., & Greeley, J. (2003). Circadian variation of the acute and delayed response to alcohol: Investigation of core body temperature variations in humans. *Pharmacology Biochemistry & Behavior, 75*(4), 881-887.
- DeWit, D. J., Adlaf, E. M., Offord, D. R., & Ogborne, A. C. (2000). Age at first alcohol use: A risk factor for the development of alcohol disorders. *American Journal of Psychiatry, 157*(5), 745-750.
- Di Milia, L., Adan, A., Natale, V., & Randler, C. (2013). Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiology International, 30*(10), 1261-1271.
- Diekman, C. O., & Bose, A. (2018). Reentrainment of the circadian pacemaker during jet lag: East-west asymmetry and the effects of north-south travel. *Journal of Theoretical Biology, 437*, 261-285.
- Dijkstra, M. T. M., & Homan, A. C. (2016). Engaging in rather than disengaging from stress: Effective coping and perceived control. *Frontiers in Psychology, 7*, 1415.
- Dishion, T. J., & Owen, L. D. (2002). A longitudinal analysis of friendships and substance use: Bidirectional influence from adolescence to adulthood. *Developmental Psychology, 38*(4), 480-491.
- Dixit, A. S., Bamon, I., Byrsat, S., & Chetri, R. (2017). Human circadian rhythms and their health implications. *The NEHU Journal, 15*(1), 97-118.
- Dolan, S. L., Rohsenow, D. J., Martin, R. A., & Monti, P. M. (2013). Urge-specific and lifestyle coping strategies of alcoholics: Relationships of specific strategies to treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence, 128*, 8-14.
- Eddie, D., Epstein, E. E., & Cohn, A. M. (2015). Pathways to vulnerability for alcohol problem severity in a treatment-seeking sample. *Addictive Disorders and Their Treatment, 14*(2), 82-94.
- Edenberg, H. J. (2011). Common and rare variants in alcohol dependence. *Biological Psychiatry, 70*(6), 498-499.

- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., ... Hoehe, M. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, *142*(3), 295-301.
- Ekman, A. C., Leppaluoto, J., Huttunen, P., Aranko, K., & Vakkuri, O. (1993). Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *77*(3), 780-783.
- Elofson, J., Gongvatana, W., & Carey, K. B. (2013). Alcohol use and cerebral white matter compromise in adolescence. *Addictive Behaviors*, *38*(7), 2295-2305.
- Engel, G. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, *196*(4286), 129-136.
- Engstrom, E. J. (1991). Emil Kraepelin: Psychiatry and public affairs in Wilhelmine Germany. *History of Psychiatry*, *2*(6), 111-132.
- Escotado, A. (1994). *Historia General de las Drogas*. Madrid: Alianza.
- Eurofound (2017). *European Quality of Life Survey 2016: Quality of life, quality of public services, and quality of society*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2015). *Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe, EMCDDA Insights*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Everitt, B. J. (2014). Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories-indications for novel treatments of addiction. *European Journal of Neuroscience*, *40*(1), 2163-2182.
- Everitt, B. J., Dickinson, A., & Robbins, T. W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research Review*, *36*(2-3), 129-138.
- Falcón, E., & McClung, C. A. (2009). A role for the circadian genes in drug addiction. *Neuropharmacology*, *65*(Suppl 1), 91-96.
- Fals-Stewart, W., & Bates, M. E. (2003). The neuropsychological test performance of drug-abusing patients: An examination of latent cognitive abilities and associated risk factors. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *11*(1), 34-45.
- Fals-Stewart, W., & Lam, W. K. (2010). Computer-assisted cognitive rehabilitation for the treatment of patients with substance use disorders: A randomized clinical trial. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *18*(1), 87-98.

- Faraone, S. V., Adamson, J. J., Wilens, T. E., Monuteaux, M. C., & Biederman, J. (2008). Familial transmission of derived phenotypes for molecular genetic studies of substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 92(1-3), 100-107.
- Fernández-Artamendi, S., & Weidberg, S. (2016). Avances en la evaluación de las adicciones. *Papeles del Psicólogo*, 37(1), 52-61.
- Fernández-Espejo, E. (2002). Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Revista de Neurología*, 34(7), 659-664.
- Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2011). What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 377-406.
- Filbey, F. M., McQueeney, T., DeWitt, S. J., & Mishra, V. (2015). Preliminary findings demonstrating latent effects of early adolescent marijuana use onset on cortical architecture. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 16-22.
- Fincham, J. M., Carter, C. S., van Veen, V., Stenger, V. A., & Anderson, J. R. (2002). Neural mechanisms of planning: a computational analysis using event-related fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 99(5), 3346-3351.
- Finn, P. R., & Hall, J. (2004). Cognitive ability and risk for alcoholism: Short-term memory capacity and intelligence moderate personality risk for alcohol problems. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(4), 569-581.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. (1999). *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV-TR: versión clínica (SCID-I)*. Barcelona: Masson, S. A.
- Fischer, D., Lombardi, D. A., Marucci-Wellman, H., & Roenneberg, T. (2017). Chronotypes in the US - Influence of age and sex. *PLoS ONE*, 12(6), e0178782.
- Fishbein, D. H., Hyde, C., Eldreth, D., Paschall, M. J., Hubal, R., Das, A., ... Yung, B. (2006). Neurocognitive skills moderate urban male adolescents' responses to preventive intervention materials. *Drug and Alcohol Dependence*, 82(1), 47-60.
- Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1980). An analysis of coping in a middle aged community sample. *Journal of Health and Social Behavior*, 21(3), 219-239.
- Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1985). If it changes it must be a process: Study of emotion and coping during three stages of a college examination. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48(1), 150-170.

- Folkman, S., & Moskowitz, J. T. (2004). Coping: Pitfalls and promise. *Annual Review of Psychology*, *55*, 745-774.
- Fothergill, K. E., Ensminger, M. E., Green, K. M., Crum, R. M., Robertson, J., & Juon, H.-S. (2008). The impact of early school behavior and educational achievement on adult drug use disorders: A prospective study. *Drug and Alcohol Dependence*, *92*(1-3), 191-199.
- Fowler, T., Lifford, K., Shelton, K., Rice, F., Thapar, A., Neale, M. C., McBride, A., & van den Bree, M. B. (2007). Exploring the relationship between genetic and environmental influences on initiation and progression of substance use. *Addiction*, *102*(3), 413-422.
- Fuster, J. (2008). *The prefrontal cortex* (4th ed.). London: Elsevier.
- Garaulet, M. (2015). La cronobiología, la alimentación y la salud. *Nutrición y Salud*, *27*(8), 101-121.
- García, G., García, O., & Secades, R. (2011). Neuropsicología y adicción a drogas. *Papeles del Psicólogo*, *32*(2), 159-165.
- Gárriz, M., Gutiérrez, F., Peri, J. M., Baillés, E., & Torrubia, R. (2015). Coping strategies within a personality space. *Personality and Individual Differences*, *80*, 96-100.
- George, O., & Koob, G. F. (2017). Individual differences in the neuropsychopathology of addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *19*(3), 217-229.
- Goldman, D., Oroszi, G., & Ducci, F. (2005). The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, *6*(7), 521-532.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, *159*(10), 1642-1652.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(11), 652-669.
- Gómez-Fraguela, J. A., Luengo-Martín, Á., & Romero-Triñanes, E. (2006). Estrategias de afrontamiento en el inicio de la adolescencia y su relación con el consumo de drogas y la conducta problemática. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, *6*(3), 581-597.
- Gómez-García, T., Ruzafa-Martínez, M., Fuentelsaz-Gallego, C., Madrid, J. A., Rol, M. A., Martínez-Madrid, M. A., ... RETICEF Group (2016). Nurses' sleep quality,

work environment and quality of care in the Spanish National Health System: Observational study among different shifts. *BMJ Open*, 2016(6), e012073.

- Gossop, M. (Ed.) (1989). *Relapse and addictive behaviour*. Londres: Routledge.
- Grant, B. F., & Dowson, D. A. (1998). Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: Results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of Substance Abuse*, 10(2), 163-173.
- Grant, B. F., Saha, T. D., Ruan, W. J., Goldstein, R. B., Chou, S. P., Jung, J., ... Hasin, D. S. (2016). Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry*, 73(1), 39-47.
- Grant, D. A., & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404-411.
- Gross, A. L., Rebok, G. W., Ford, D. E., Chu, A. Y., Gallo, J. J., Liang, K. Y., ... Klag, M.J. (2011). Alcohol consumption and domain-specific cognitive function in older adults: Longitudinal data from the Johns Hopkins precursors study. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66B(1), 39-47.
- Gross, J. J., & Thompson, R. A. (2007). Emotion regulation: Conceptual foundations (Cap. 1). En J. J. Gross (Ed.), *Handbook of emotion regulation* (pp. 2-24). New York: Guilford Press.
- Grosshans, M., Mutschler, J., Luderer, M., Mann, K., & Kiefer, F. (2014). Agomelatine is effective in reducing insomnia in abstinent alcohol-dependent patients. *Clinical Neuropharmacology*, 37(1), 6-8.
- Gruber, S. A., Dahlgren, M. K., Sagar, K. A., Gönenç, A., & Lukas, S. E. (2014). Worth the wait: Effects of age of onset of marijuana use on white matter and impulsivity. *Psychopharmacology*, 231(8), 1455-1465.
- Gruber, S. A., Sagar, K. A., Dahlgren, M. K., Racine, M. T., & Lukas, S. E. (2012). Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychology of Addictive Behaviors*, 26(3), 496-506.
- Guan, L., Collet, J.-P., Mazowita, G., & Claydon, V. E. (2018). Autonomic nervous system and stress to predict secondary ischemic events after transient ischemic attack or minor stroke: Possible implications of heart rate variability. *Frontiers in Neurology*, 9, 90-109.
- Guttmanova, K., Bailey, J. A., Hill, K. G., Lee, J. O., Hawkins, J. D., Woods, M. L., & Catalano, R. F. (2011). Sensitive periods for adolescent alcohol use initiation:

- Predicting the lifetime occurrence and chronicity of alcohol problems in adulthood. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 72(2), 221-231.
- Guy, W. (1976). *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) assessment manual*. Rockville: National Institute of Mental Health.
- Gvion, Y., & Levi-Belz, Y. (2018). Serious suicide attempts: Systematic review of psychological risk factors. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 56.
- Hägele, C., Friedel, E., Kienast, T., & Kiefer, F. (2014). How do we 'learn' addiction? Risk factors and mechanisms getting addicted to alcohol. *Neuropsychobiology*, 70(2), 67-76.
- Halberg, F., Engeli, M., Hamburger, C., & Hillman, V. D. (1965). Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroids: Probably androgeninduced circaseptan desynchronization. *Acta Endocrinologica*, 50(Suppl 103), 1-54.
- Halberg, F., Tong, Y. L., & Johnson, E. A. (1967). Circadian-system phase-an aspect of temporal morphology. En: H. V. Mayersback (Ed.), *The cellular aspects of biorhythms* (pp. 20-48). Berlin: Springer-Verlag.
- Haller, M., Handley, E., Chassin, L., & Bountress, K. (2010). Developmental cascades: Linking adolescent substance use, affiliation with substance use promoting peers, and academic achievement to adult substance use disorders. *Development and Psychopathology*, 22(4), 899-916.
- Hammond, C. J., Mayes, L. C., & Potenza, M. N. (2014). Neurobiology of adolescent substance use and addictive behaviors: Prevention and treatment implications. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*, 25(1), 15-32.
- Harper-Smith, A. D., Crabtree, D. R., Bilzon, J. L. J., & Wals, N. P. (2010). The validity of wireless iButtons[®] and thermistors for human skin temperature measurement. *Physiological Measurement*, 31(1), 95-114.
- Hartzler, B., Lash, S., & Roll, J. (2012). Contingency management in substance abuse treatment: A structured review of the evidence for its transportability. *Drug and Alcohol Dependence*, 122(1-2), 1-10.
- Hasking, P. A., & Oei, T. P. S. (2007). Alcohol expectancies, self-efficacy and coping in an alcohol-dependent sample. *Addictive Behaviors*, 32(1), 99-113.
- Hasler, B. P., Casement, M. D., Sitnick, S. L., Shaw, D. S., & Forbes, E. E. (2017b). Eveningness among late adolescent males predicts neural reactivity to reward and alcohol dependence 2 years later. *Behavioural Brain Research*, 327, 112-120.

- Hasler, B. P., Franzen, P. L., de Zambotti, M., Prouty, D., Brown, S. A., Tapert, S. F., ... Clark, D. B. (2017a). Eveningness and later sleep timing are associated with greater risk for alcohol and marijuana use in adolescence: Initial findings from the NCANDA study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 41*(6), 1154-1165.
- Hasler, B. P., Kirisci, L., & Clark, D. B. (2016). Restless sleep and variable sleep timing during late childhood accelerate the onset of alcohol and other drug involvement. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs, 77*(4), 649-655.
- Hasler, B. P., Soehner, A. M., & Clark, D. B. (2015). Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder. *Alcohol, 49*(4), 377-387.
- Hasler, B. P., Soehner, A. M., & Clark, D. B. (2014). Circadian rhythms and risk for substance use disorders in adolescence. *Current Opinion in Psychiatry, 27*(6), 460-466.
- Hasler, B. P., Bootzin, R. R., Cousins, J. C., Fridel, K., & Wenk, G. L. (2008). Circadian phase in sleep-disturbed adolescents with a history of substance abuse: A pilot study. *Behavioral Sleep Medicine, 6*(1), 55-73.
- Hassan, Z., Bosch, O. G., Singh, D., Narayanan, S., Kasinather, B. V., Seifritz, E., ... Müller, C. P. (2017). Novel psychoactive substances-recent progress on neuropharmacological mechanisms of action for selected drugs. *Frontiers in Psychiatry, 8*(152), 1-21.
- Heaterton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerström, K. O. (1991). The Fagerström Test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction, 86*(9), 1119-1127.
- Henkel, D. (2011). Unemployment and substance use: a review of the literature (1990-2010). *Current Drug and Abuse Reviews, 4*(1), 4-27.
- Hernández, T., Roldán, J., Jiménez, A., Mora, C., Escarpa, D., & Pérez, M.T. (2009). La edad de inicio en el consumo de drogas, un indicador de consumo problemático. *Intervención Psicosocial, 18*(3), 199-212.
- Heyman, G. M., Dunn, B. J., & Mignone, J. (2014). Disentangling the correlates of drug use in a clinic and community sample: A regression analysis of the associations between drug use, years-of-school, impulsivity, IQ, working memory, and psychiatric symptoms. *Frontiers in Psychiatry, 5*, 70.
- Hillbom, M., Saloheimo, P., & Juvela, S. (2011). Alcohol consumption, blood pressure, and the risk of stroke. *Current Hypertension Reports, 13*(3), 208-213.

- Hingson, R. W., Heeren, T., & Winter, M. R. (2006). Age of alcohol-dependence onset: Associations with severity of dependence and seeking treatment. *Pediatrics*, *118*(3), e755-763.
- Hoenicke, J., & Ponce, G. (2009). Aspectos genéticos de las drogodependencias (Cap 4). En P. Lorenzo, J. M. Ladero, J. C. Leza, & I. Lizasoain (Coords.), *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología y legislación* (3ª ed.) (pp. 77-88). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Hopfer, S., Hecht, M. L., Lanza, S. T., Tan, X., & Xu, S. (2013). Preadolescent drug use resistance skill profiles, substance use, and substance use prevention. *The Journal of Primary Prevention*, *34*(6), 395-404.
- Horne, J. A., & Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, *4*(2), 97-110.
- Hruska, B., Fallon, W., Spoonster, E., Sledjeski, E. M., & Delahanty, D. L. (2011). Alcohol use disorder history moderates the relationship between avoidance coping and posttraumatic stress symptoms. *Psychology of Addictive Behaviors*, *25*(3), 405-414.
- Hübner, M. (1988). *Zwischen Alkohol und Abstinenz. Trinksitten und Alkoholfrage im deutschen Proletariat bis 1914*. Berlin: Dietz Verlag.
- Hyman, S. M., Hong, K. A., Chaplin, T. M., Dabre, Z., Comegys, A. D., Kimmerling, A., & Sinha, R. (2009). A stress-coping profile of opioid dependent individuals entering naltrexone treatment: A comparison with healthy controls. *Psychology of Addictive Behaviors*, *23*(4), 613-619.
- Hysing, M., Harvey, A. G., Linton, S. J., Askeland, K. G., & Sivertsen, B. (2016). Sleep and academic performance in later adolescence: Results from a large population-based study. *Journal of Sleep Research*, *25*(3), 318-324.
- Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2013). Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annual Review of Clinical Psychology*, *9*, 703-731.
- Jafari, E., Eskandari, H., Sohrabi, F., Delavar, A., & Heshmati, R. (2010). Effectiveness of coping skills training in relapse prevention and resiliency enhancement in people with substance dependency. *Procedia: Social and Behavioral Sciences*, *5*, 1376-1380.
- Jellinek, E. M. (1952). Phases of alcohol addiction. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, *13*(4), 673-684.

- Jockers-Scherübl, M. C., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gómez-Carrillo de Castro, A., & Kühn, K. P. (2007). Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(5), 1054-1063.
- Johnson, B. R., Pagano, M. E., Lee, M. T., & Post, S. G. (2018). Alone on the inside: The impact of social isolation and helping others on AOD use and criminal activity. *Youth & Society*, *50*(4), 529-550.
- Johnston, J. H., Linden, D. E. J., & van den Bree, M. B. M. (2016). Combining stress and dopamine based models of addiction: Towards a psycho-neuro-endocrinological theory of addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, *9*(1), 61-74.
- Jones, D. E., Greenberg, M., & Crowley, M. (2015). Early social-emotional functioning and public health: The relationship between kindergarten social competence and future wellness. *American Journal of Public Health*, *105*(11), 2283-2290.
- Jordan, C. J., & Andersen, S. L. (2017). Sensitive periods of substance abuse: Early risk for the transition to dependence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *25*, 29-44.
- Kalapatapu, R. K., Vadhan, N. P., Rubin, E., Bedi, G., Cheng, W. Y., Sullivan, M. A., & Foltin, R.W. (2011). A pilot study of neurocognitive function in older and younger cocaine abusers and controls. *American Journal on Addictions*, *20*(3), 228-239.
- Kalmbach, D. A., Schneider, L. D., Cheung, J., Bertrand, S. J., Kariharan, T., Pack, A. I., & Gehrman, P. R. (2017). Genetic basis of chronotype in humans: Insights from three landmark GWAS. *Sleep*, *40*(2), zsw048.
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2017). School achievement, IQ, and risk of Alcohol Use Disorder: A prospective, co-relative analysis in a Swedish national cohort. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, *78*(2), 186-194.
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, K., & Sundquist, J. (2013). A latent class analysis of drug abuse in a national Swedish sample. *Psychological Medicine*, *43*(10), 2169-2178.
- 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.
- Khurana, A., Romer, D., Betancourt, L. M., Brodsky, N. L., Giannetta, J. M., & Hurt, H. (2013). Working memory ability predicts trajectories of early alcohol use in adolescents: The mediational role of impulsivity. *Addiction*, *108*(3), 506-515.

- Kiluk, B., Nich, C., & Carroll, K. (2011). Relationship of cognitive function and the acquisition of coping skills in computer assisted treatment for substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence* 114(2-3), 169-176.
- Kim, M., de la Peña, J. B., Cheong, J. H., & Kim, H. J. (2018). Neurobiological functions of the period circadian clock 2 gene (*Per2*). *Biomolecules & Therapeutics (Seul)*, 26(4), 1-10.
- Kim-Spoon, J., Kahn, R. E., Lauharatanahirun, N., Deater-Deckard, K., Bickel, W. K., Chiu, P. H., & King-Casas, B. (2017). Executive functioning and substance use in adolescence: Neurobiological and behavioral perspectives. *Neuropsychologia*, 100, 79-92.
- Kirst, M., Mecredy, G., Borland, T., & Chaiton, M. (2014). Predictors of substance use among young adults transitioning away from high school: A narrative review. *Substance Use and Misuse*, 49(13), 1795-1807.
- Klein, J. W. (2016). Pharmacotherapy for Substance Use Disorders. *Medical Clinics of North America*, 100(4), 891-910.
- Klerman, E. B., Gershengorn, H. B., Duffy, J. F., & Kronauer, R. E. (2002). Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*, 17(2), 181-193.
- Kliewer, W., Parrish, K. A., Taylor, K. W., Jackson, K., Walker, J. M., & Shivy, V. A. (2006). Socialization of coping with community violence: Influences of caregiver coaching, modeling, and family context. *Child Development*, 77(3), 605-623.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24(2), 97-129.
- Korshunov, K. S., Blakemore, L. J., & Trombley, P. Q. (2017). Dopamine: A modulator of circadian rhythms in the central nervous system. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 91-108.
- Kräuchi, K. (2002). How is the circadian rhythm of core body temperature regulated? Clinical autonomic research. *Clinical Autonomic Research*, 12(3), 147-149.
- Kräuchi, K. (2007). The human sleep-wake cycle reconsidered from a thermoregulatory point of view. *Physiology & Behavior*, 90(2-3), 236-245.
- Krysta, K., Krzystanek, M., Janas-Kozik, M., & Krupka-Matuszczyk, I. (2012). Bright light therapy in the treatment of childhood and adolescence depression, antepartum depression, and eating disorders. *Journal of Neural Transmission*, 119(10), 1167-1172.

- Kühlwein, E., Hauger, R. L., & Irwin, M. R. (2003). Abnormal nocturnal melatonin secretion and disordered sleep in abstinent alcoholics. *Biological Psychiatry*, *54*(12), 1437-1443.
- Kupeli, N. Y., Bulut, N. S., Bulut, G. C., Kurt, E., & Kora, K. (2018). Efficacy of bright light therapy in bipolar depression. *Psychiatry Research*, *260*, 432-438.
- Kuper, L. E., Gallop, R., & Greenfield, S. F. (2010). Changes in coping moderate substance abuse outcomes differentially across behavioral treatment modality. *The American Journal on Addictions*, *19*(6), 543-549.
- Lack, L. C., & Lushington, K. (1996). The rhythms of human sleep propensity and core body temperature. *Journal of Sleep Research*, *5*(1), 1-11.
- Lack, L. C., Gradisar, M., Van Someren, E.J., Wright, H. R., & Lushington, K. (2008). The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Medicine Reviews*, *12*(4), 307-317.
- Lal, R., & Singh, S. (2018). Assessment tools for screening and clinical evaluation of psychosocial aspects in addictive disorders. *Indian Journal of Psychiatry*, *60*(Suppl 4), S444–S450.
- Lannoy, S., Heeren, A., Moyaerts, N., Bruneau, N., Evrard, S., Billieux, J., & Maurage, P. (2017). Differential impairments across attentional networks in binge drinking. *Psychopharmacology (Berl)*, *234*(7), 1059-1068.
- Lazarus, R. S. (1993). From psychological stress to the emotions: A history of changing outlooks. *Annual Review of Psychology*, *44*(1), 1-22.
- Lazarus, R. S. (2006). Emotions and interpersonal relationships: Toward a person-centered conceptualization of emotions and coping. *Journal of Personality*, *74*(1), 9-46.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer Publishing Company.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1986). *Estrés y procesos cognitivos*. Barcelona: Martínez Roca.
- Le Berre, A. P., Fama, R., & Sullivan, E.V. (2017). Executive functions, memory, and social cognitive deficits and recovery in chronic alcoholism: A critical review to inform future research. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *41*(8), 1432-1443.
- Lee, K., Lee, H-K., Jhung, K., & Park, J. Y. (2017). Relationship between chronotype and temperament/character among university students. *Psychiatry Research*, *251*, 63-68.

- Leiner, A. S., Kearns, M. C., Jackson, J. L., Astin, M. C., & Rothbaum, B. O. (2012). Avoidant coping and treatment outcome in rape-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 80*(2), 317-321.
- Levar, N., Francis, A. N., Smith, M. J., Ho, W. C., & Gilman, J. M. (2018). Verbal memory performance and reduced cortical thickness of brain regions along the uncinate fasciculus in young adult cannabis users. *Cannabis and Cannabinoid Research, 3*(1), 56-65.
- Lewy, A. J., Cutler, N. L., & Sack, R. L. (1999). The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *Journal of Biological Rhythms, 14*(3), 227-236.
- Ley 13/2017, de 6 de julio de 2017, de las asociaciones de consumidores de cannabis. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. Barcelona, 6 de julio de 2017, núm. 7411-13.7.2017.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). Neuropsychological assessment (4th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Li, K., & Xu, E. (2008). The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development. *Neuroscience Bulletin, 24*(3), 195-200.
- Lim, K. O., Wozniak, J. R., Mueller, B. A., Franc, D. T., Specker, S. M., Rodriguez, C. P., ... Rotrosen, J. P. (2008). Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence, 92*(1-3), 164-172.
- Liu, X., Matochik, J. A., Cadet, J. L., & London, E. D. (1998). Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: A magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology, 18*(4), 243-252.
- Llanero-Luque, M., Pedrero-Pérez, E. J., & Ruiz-Sánchez de León, J.M. (2014). Neuroimagen en el estudio de la adicción (Cap 4). En J. M. Ruiz & E. J. Pedrero (Coords.), *Neuropsicología de la adicción* (pp. 55-67). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Logan, R. W., Hasler, B. P., Forbes, E. E., Franzen, P. L., Torregrossa, M. M., Huang, Y. H., ... McClung, C. A. (2017). Impact of sleep and circadian rhythms on addiction vulnerability in adolescents. *Biological Psychiatry, 83*(12), 987-996.
- Logan, R. W., Williams, W. P., & McClung, C. A. (2014). Circadian rhythms and addiction: Mechanistic insights and future directions. *Behavioral Neuroscience, 128*(3), 387-412.

- Lopes, B. M., Gonçalves, P. D., Ometto, M., Dos Santos, B., Cavallet, M., Chaim-Avancini, T. M., ... Cunha, P. J. (2017). Distinct cognitive performance and patterns of drug use among early and late onset cocaine users. *Addictive Behaviors, 73*, 41-47.
- Lopez-Larson, M. P., Bogorodzki, P., Rogowska, J., McGlade, E., King, J. B., Terry, J., & Yurgelun-Todd, D. (2011). Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behavioral Brain Research, 220*(1), 164-172.
- Luciana, M., & Feldstein-Ewing, S. W. (2015). Introduction to the special issue: Substance use and the adolescent brain: Developmental impacts, interventions, and longitudinal outcomes. *Developmental Cognitive Neuroscience, 16*, 1-4.
- Luczak, S. E., Yarnell, L. M., Prescott, C. A., Raine, A., Venables, P. H., & Mednick, S. A. (2015). Childhood cognitive measures as predictors of alcohol use and problems by mid-adulthood in a non-western cohort. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors, 29*(2), 365-370.
- Luria, A. R. (1986). *El cerebro en acción*. Barcelona: Martínez Roca.
- Madoz-Gúrpide, A., Blasco-Fontecilla, H., Baca-García, E., & Ochoa-Mangado, E. (2011). Executive dysfunction in chronic cocaine users: An exploratory study. *Drug and Alcohol Dependence, 117*(1), 55-58.
- Maierova, L., Borisuit, A., Scartezzini, J-L., Jaeggi, S. M., Schmidt, C., & Münch, M. (2016). Diurnal variations of hormonal secretion, alertness and cognition in extreme chronotypes under different lighting conditions. *Scientific Reports, 6*, 33591.
- Marhe, R., Luijten, M., & Franken, I. H. A. (2013). The clinical relevance of neurocognitive measures in addiction. *Frontiers in Psychiatry, 4*, 185.
- Marlatt, G. A., & Gordon, J. R. (Eds.) (1985). *Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. New York: Guilford Press.
- Marquez-Arrico, J. E., Benaiges, I., & Adan, A. (2015). Strategies to cope with treatment in substance use disorder male patients with and without schizophrenia. *Psychiatry Research, 228*(3), 752-759.
- Martín, E. (2000). Psicología y drogas: aproximación histórica, situación actual y perspectivas de futuro. *Papeles del Psicólogo, 77*, 3-12.
- Martinez-Nicolas, A., & Blázquez, A. (2015). La hora de nuestro cuerpo. Monitorización ambulatoria circadiana. *Revista Eubacteria, 33*, (1697-0454), 22-28.

- Martinez-Nicolas, A., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2014). Day-night contrast as source of health for the human circadian system. *Chronobiology International*, *31*(3), 382-393.
- Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2011). Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiology International*, *28*(7), 617-629.
- Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2013). Uncovering different masking factors on wrist skin temperature rhythm in free-living subjects. *PLoS ONE*, *8*(4), e61142.
- Mauro, P. M., Canham, S. L., Martins, S. S., & Spira, A. P. (2015). Substance-use coping and self-rated health among US middle-aged and older adults. *Addictive Behavior*, *42*, 96-100.
- Mavandadi, S., Helstrom, A., Sayers, S., & Oslin, D. (2015). The moderating role of perceived social support on alcohol treatment outcomes. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, *76*(5), 818-822.
- McCabe, K. O., Modecki, K. L., & Barber, B. L. (2016). Participation in organized activities protects against adolescents' risky substance use, even beyond development in conscientiousness. *Journal of Youth and Adolescence*, *45*(11), 2292-2306.
- McClung, C. A., Sidiropoulou, K., Vitaterna, M., Takahashi, J. S., White, F. J., Cooper, D.C., & Nestler, E. J. (2005). Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the *Clock* gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *102*(26), 9377-9381.
- McGue, M., Iacono, W. G., Legrand, L. N., Malone, S., & Elkins, I. (2001). Origins and consequences of age at first drink. I. Associations with Substance-Use Disorders, disinhibitory behavior and psychopathology, and P3 Amplitude. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *25*(8), 1156-1165.
- McHugh, R. K., Hearon, B. A., & Otto, M. W. (2010). Cognitive-Behavioral Therapy for Substance Use Disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, *33*(3), 511-525.
- McLachlan, K. J. J., & Gale, C. R. (2018). The effects of psychological distress and its interaction with socioeconomic position on risk of developing four chronic diseases. *Journal of Psychosomatic Research*, *109*, 79-85.
- McLellan, A. T., Luborsky, L., Woody, G. E., & O'Brien, C. P. (1980). An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *168*(1), 26-33.

- Meier, M. H., Caspi, A., Houts, R., Slutske, W.S., Harrington, H., Jackson, K. M., ... Moffitt, T. E. (2013). Prospective developmental subtypes of alcohol dependence from age 18 to 32 years: Implications for nosology, etiology, and intervention. *Development and Psychopathology*, *25*(3), 785-800.
- Meyers, J. L., & Dick, D. M. (2010). Genetic and environmental risk factors for adolescent-onset substance use disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *19*(3), 465-77.
- Miller, N. S., & Gold, M. S. (1991). Dependence syndrome: A critical analysis of essential features. *Psychiatric Annals*, *21*(5), 282-291.
- Moeller, F. G., Hasan, K. M., Steinberg, J. L., Kramer, L. A., Dougherty, D. M., Santos, R. M., ... Narayana, P. A. (2005). Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: Diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, *30*(3), 610-617.
- Mohawk, J. A., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2012). Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience*, *35*, 445-462.
- Moilanen, K. L., Markstrom, C. A., & Jones, E. (2014). Extracurricular activity availability and participation and substance use among American Indian adolescents. *Journal of Youth and Adolescence*, *43*(3), 454-469.
- Monteiro, N. M., Balogun, S. K., & Oratile, K. N. (2014) Managing stress: The influence of gender, age and emotion regulation on coping among university students in Botswana. *International Journal of Adolescence and Youth*, *19*(2), 153-173.
- Moore, R. J., & Leak, R. K. (2001). Suprachiasmatic nucleus. En J. S. Takahashi, F.W. Turek, & R. J. (Eds), *Handbook of behavioural neurobiology: circadian clocks* (pp.141-179). New York: Kluwer Academics/Plenum Publisher.
- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, *42*(1), 201-206.
- Moos, R. H. (2007). Theory-based active ingredients of effective treatments for substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, *88*(2-3), 109-121.
- Moos, R. H., & Holahan, C. J. (2003). Dispositional and contextual perspectives on coping: Toward an integrative framework. *Journal of Clinical Psychology*, *59*(12), 1387-1403.
- Moss, H. B., Chen, C. M., & Yi, H. (2014). Early adolescent patterns of alcohol, cigarettes, and marijuana polysubstance use and young adult substance use

- outcomes in a nationally representative sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 136, 51-62.
- Muñoz, J. J., & Graña, J. L. (2011). Las funciones ejecutivas en subtipos de drogodependientes en tratamiento. *Psicopatología Clínica Legal y Forense*, 11(1), 29-50.
- Muñoz-Rivas, M. J., Graña, J. L., & Cruzado, J. A. (2000). *Factores de riesgo en drogodependencias: consumo de drogas en adolescentes*. Madrid: Paradox Libros.
- Murman, D. L. (2015). The impact of age on cognition. *Seminars in Hearing*, 36(3), 111-121.
- Murphy, C. M., Ting, L. A., Jordan, L. C., Musser, P. H., Winters, J. J., Poole, G. M., & Pitts, S. C. (2018). A randomized clinical trial of motivational enhancement therapy for alcohol problems in partner violent men. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 89, 11-19.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Natale, A., & Alzani, V. (2001). Additional validity evidence for the Composite Scale of Morningness. *Personality and Individual Differences*, 30(2), 293-301.
- Natale, V., & Adan, A. (1999). Season of birth modulates the morningness-eveningness preference. *Neuroscience Letters*, 274(2), 139-141.
- National Institute of Drug Abuse (2004). *Cómo prevenir el uso de drogas en niños y adolescentes* (2ª ed.). Maryland: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.
- National Institute on Drug Abuse (2018). *Principles of drug addiction treatment: A research-based guide* (3th ed.). Maryland: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.
- Nava-Quiroz, C., Vega-Valero, C. Z., & Soria, R. (2010). Escala de modos de afrontamiento: consideraciones teóricas y metodológicas. *Universitas Psychologica*, 9(1), 139-147.
- Nelson, H. E. (1994). *The assessment of psychoses: A practical handbook*. En T. R. E Barnes, & H. E, Nelson (Eds.) (pp. 85-104). London: Chapman and Hall.
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445-1449.

- Nguyen-Louie, T. T., Matt, G. E., Jacobus, J., Li, I., Cota, C., Castro, N., & Tapert, S. F. (2017). Earlier alcohol use onset predicts poorer neuropsychological functioning in young adults. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *41*(12), 2082-2092.
- Nieto, A., & Barroso, J. (2009). Recuperación de funciones (Cap. 11). En C. Junqué, & J. Barroso (Coords.), *Manual de Neuropsicología* (pp. 303-333). Madrid: Editorial Síntesis.
- Nigg, J. T., Wong, M. M., Martel, M. M., Jester, J. M., Puttler, L. I., Glass, J. M., & Zucker, R. A. (2006). Poor response inhibition as a predictor of problem drinking and illicit drug use in adolescents at risk for alcoholism and other substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*(4), 468-475.
- Nyamathi, A., Hudson, A., Greengold, B., Slagle, A., Marfisee, M., Khalilifard, F., & Patton, R. (2010). Predictors of substance use severity among homeless youth. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, *23*(4), 214-222.
- O'Boyle, D. J., Van, F., & Hume, K. I. (1994). Effects of alcohol ingestion on body temperature. *Chronobiology International*, *11*(6), 398-400.
- Observatorio Español de la Droga y las Adicciones y Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2017). *Informe 2017: encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995-2015*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad.
- Observatorio Español de la Droga y las Adicciones y Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2016). *Informe 2016: encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad.
- Ortega-Leonard, L., Orozco-Calderón, G., Vélez, A., & Cruz, F. (2015). The role of the corpus callosum in the visuospatial processing. *Revista Chilena de Neuropsicología*, *10*(1), 25-30.
- Ortiz-Franco, M., Planells, E., Quintero, B., Acuña-Castroviejo, D., Rusanova, I., Escames, G., & Molina-López, J. (2017). Effect of melatonin supplementation on antioxidant status and DNA damage in high intensity trained athletes. *International Journal of Sports Medicine*, *38*(14), 1117-1125.

- Ortiz-Tudela, E., Innominato, P. F., Rol, M. A., Lévi, F., & Madrid, J. A. (2016). Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC Cancer*, *16*, 285-297.
- Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolas, A., Campos, M., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2010). A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Computational Biology*, *6*(11), e1000996.
- Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolas, A., Díaz-Mardomingo, C., García-Herranz, S., Pereda-Pérez, I., Valencia, A., ... Rol, M. A. (2014). The characterization of biological rhythms in mild cognitive impairment. *Biomedical Research International*, *2014*, 524971.
- Ozburn, A. R., Larson, E. B., Self, D. W., & McClung, C. A. (2012). Cocaine self-administration behaviors in *Clock* Δ 19 mice. *Psychopharmacology*, *223*(2), 169-177.
- Parekh, P. K., Ozburn, A. R., & McClung, C. A. (2015). Circadian clock genes: Effects on dopamine, reward and addiction. *Alcohol*, *49*(4), 341-349.
- Partington, J. E., & Leiter, R. G. (1949). Partington's Pathway Test. *The Psychological Service Center Bulletin*, *1*, 9-20.
- Pears, K. C., Kim, H. K., & Fisher, P. A. (2016). Decreasing risk factors for later alcohol use and antisocial behaviors in children in foster care by increasing early promotive factors. *Children and Youth Services Review*, *65*, 156-165.
- Pechtel, P., Woodman, A., & Lyons-Ruth, K. (2012). Early maternal withdrawal and nonverbal childhood IQ as precursors for substance use disorder in young adulthood: Results of a 20-year prospective study. *International Journal of Cognitive Therapy*, *5*(3), 316-329.
- Perreau-Lenz, S., & Spanagel, R. (2015). Clock genes x stress x reward interactions in alcohol and substance use disorders. *Alcohol*, *49*(4), 351-357.
- Pierro, R., Ilaria, B., & Fabio, M. (2015). Difficulties in emotion regulation among inpatients with substance use disorders: The mediating effect of mature defenses mechanisms. *Clinical Neuropsychiatry*, *12*(4), 83-89.
- Pittendrigh, C. S. (1954). On temperature independence in the clock-system controlling emergence time in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *40*(10), 1018-1029.
- Pomerleau, O., & Pomerleau, C. (1987). A biobehavioral view of substance abuse and addiction. *Journal of Drug Issues*, *17*(2), 111-131.

- Pope, Jr. H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M.A., & Yurgelun-Todd. (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: What is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence*, 69(3), 303-310.
- Portaluppi, F., Smolensky, M. H., & Touitou, Y. (2010). Ethics and methods for biological rhythm research on animals and humans beings. *Chronobiology International*, 27(9-10), 1911-1929.
- Portellano, J. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*. Madrid: McGrawHill/ Interamericana de España.
- Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, E., & Pelletier, J. (2014). Cocaine and cognition: A systematic quantitative review. *Journal of Addiction Medicine*, 8(5), 368-376.
- Poudel, A., Sharma, C., Gautam, S., & Poudel, A. (2016). Psychosocial problems among individuals with substance use disorders in drug rehabilitation centers, Nepal. *Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy*, 2016, 11, 28-38.
- Prat, G., & Adan, A. (2011). Influence of circadian typology on drug consumption, hazardous alcohol use, and hangover symptoms. *Chronobiology International*, 28(3), 248-257.
- Prat, G., & Adan, A. (2013). Relationships among circadian typology, psychological symptoms, and sensation seeking. *Chronobiology International*, 30(7), 942-949.
- Prom-Wormleya, E. C., Ebejer, J., Dick, D. M., & Bowers, M. S. (2017). The genetic epidemiology of substance use disorder: A review. *Drug and Alcohol Dependence*, 180, 241-259.
- Rabani-Bavojdan, M., Towhidi, A., & Rahmati, A. (2011). The relationship between mental health and general self-efficacy beliefs, coping strategies and locus of control in male drug abusers. *Addiction & Health*, 3(3-4), 111-118.
- Rajeswaran, J., & Bennett, C. N. (2018). Cognitive rehabilitation in addictive disorders. *Indian Journal of Psychiatry*, 60(Suppl 4), S490–S493.
- Refinetti, R. (2010). Entrainment of circadian rhythm by ambient temperature cycles in mice. *Journal of Biological Rhythms*, 25(4), 247-256.
- Reinberg, A., & Ashkenazi, I. (2003). Concepts in human biological rhythms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5(4), 327-342.
- Reinberg, A., Clench, J., Aymard, N., Galliot, M., Bourdon, R., & Gervais, P. (1975). Variations circadiennes des effets de l'éthanol et de l'éthanolémie de l'homme adulte sain. Etude chronopharmacologique. *Journal of Physiology (Paris)*, 70, 435-456.

- Reitan, R. (1955). The relation of Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology, 19*, 393-394.
- Reiter, R. J., & Robinson, J. (1995). *Melatonin*. New York: Bantam Books.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. París: Presses Universitaires de France.
- Rezapour, T., Hatami, J., Farhoudian, A., Sofuoglu, M., Noroozi, A., Daneshmand, R., ... Ekhtiari, H. (2015). Neurocognitive rehabilitation for disease of addiction (NECOREDA) program: From development to trial. *Basic and Clinical Neuroscience, 6*(4), 291-298.
- Richardson, J. T. E. (2011). Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educational Research Review, 6*(2), 135-147.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2000). The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction, 95*(Suppl 2), S91-117.
- Rodríguez-Marín, J., Pastor, M. A., & López-Roig, S. (1993). Afrontamiento, apoyo social, calidad de vida y enfermedad. *Psicothema, 5*(Supl 1), 349-372.
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Pramstaller, P. P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A., & Mewes, M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Current Biology, 14*(24), R1038-R1039.
- Rojdmark, S., Wikner, J., Adner, N., Andersson, D. E., & Wetterberg, L. (1993). Inhibition of melatonin secretion by ethanol in man. *Metabolism, 42*(8), 1047-1051.
- Rojo-Mota, G., Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Llanero-Luque, M., & Puerta-García, C. (2013). Cribado neurocognitivo en adictos a sustancias: la evaluación cognitiva de Montreal. *Revista de Neurología, 56*(3), 129-136.
- Rosenthal, N. E., Bradt, G.J., & Wehr, T.A. (1984). *Seasonal pattern assessment questionnaire (SPAQ)*. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health.
- Rosenwasser, A. M. (2009). Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Research Review, 61*(2), 281-306.
- Rosenwasser, A. M. (2010). Circadian clock genes: Non-circadian roles in sleep, addiction, and psychiatric disorders? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 34*(8), 1249-1255.
- Roth, S., & Cohen, L. J. (1986). Approach, avoidance, and coping with stress. *American Psychologist, 41*(7), 813-819.

- Roveda, E., Vitale, J., Montaruli, A., Galasso, L., Carandente, F., & Caumo, A. (2017). Predicting the actigraphy-based acrophase using the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) in college students of North Italy. *Chronobiology International*, *34*(5), 551-562.
- Ruiz-Lozano, T., Vidal, J., de Hollanda, A., Canteras, M., Garaulet, M., & Izquierdo-Pulido, M. (2016). Evening chronotype associates with obesity in severely obese subjects: Interaction with CLOCK 3111T/C. *International Journal of Obesity*, *40*(10), 1550-1557.
- Ruiz-Olivares, R. (2010). ¿Y tú como te lo montas? Consumo de drogas en adolescentes. En R. Ortega, R. Rey, & P. Roja (Coords.), *Ser Adolescente: riesgos y oportunidades* (pp. 103-113). Córdoba: Artes Gráficas Unigraf, S. L.
- Rupp, C.I., Kemmler, G., Kurz, M., Hinterhuber, H., & Fleischhacker, W.W. (2012). Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, *73*(4), 625-634.
- Rupp, T. L., Acebo, C., & Carskadon, M. A. (2007). Evening alcohol suppresses salivary melatonin in young adults. *Chronobiology International*, *24*(3), 463-470.
- Rynes, K. N., & Tonigan, J. S. (2012). Do social networks explain 12-Step sponsorship effects? A prospective lagged mediation analysis. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, *26*(3), 432-439.
- Sagar, K. A., Dahlgren, M. K., Gönenç, A., Racine, M. T., Dreman, M. W., & Gruber, S. A. (2015). The impact of initiation: Early onset marijuana smokers demonstrate altered Stroop performance and brain activation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *16*, 84-92.
- Salgado, R. C., Fuentes, B., & Escobar, C. (2009). La desincronización interna como promotora de enfermedad y problemas de conducta. *Salud Mental*, *32*(1), 69-76.
- Salthouse, T. A. (2011). What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence*, *39*(4), 222-232.
- Salthouse, T. A. (2016). Little relation of adult age on cognition after controlling general influences. *Developmental Psychology*, *52*(10), 1545-1554.
- Sánchez-Turet, M. (1991). Drogodependencias: aspectos terminológicos y taxonómicos. *Anuario de Psicología*, *49*, 5-18.
- Sarabia, J. A., Rol, M. A., Mendiola, P., & Madrid, J. A. (2008). Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Physiology and Behavior*, *95*(4), 570-580.

- 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*(2), 216-225.
- Scheving, L. E., Feuers, R., Cope, F. O., Scheving, L. A., & Kanabrocki, E. L. (1994). General principles of chronobiology. *Laboratory Medicine, 25*(5), 306-312.
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory Verbal Learning Test: A handbook*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Schweinsburg, A. D., Schweinsburg, B. C., Nagel, B. J., Eyler, L. T., & Tapert, S. F. (2011). Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction, 106*(3), 564-573.
- Seyle, H. (1956). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., ... Giedd, J. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature, 440* (7084), 676-679.
- Şimşek, M., Dinç, M., & Ögel, K. (2018). Determinants of the addiction treatment drop-out rates in an addiction counseling center: A cross-sectional study. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. doi: 10.1080/24750573.2018.1505283
- Sivertsen, B., Skogen, J. C., Jakobsen, R., & Hysing, M. (2015). Sleep and use of alcohol and drug in adolescence. A large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years. *Drug and Alcohol Dependence, 149*, 180-186.
- Skinner, E. A. (1982). The Drug Abuse Screening Test. *Addictive Behaviors, 7*(4), 363-371.
- Skinner, E. A., Edge, K., Altman, J., & Sherwood, H. (2003). Searching for the structure of coping: A review and critique of category systems for classifying ways of coping. *Psychological Bulletin, 129*(2), 216-269.
- Skinner, K. D., & Veilleux, J. C. (2016). The interactive effects of drinking motives, age, and self-criticism in predicting hazardous drinking. *Substance Use & Misuse, 51*(10), 1342-1352.
- Smith, C. S., Reilly, C., & Midkiff, K. (1989). Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *Journal of Applied Psychology, 74*(5), 728-738.
- Snyder, C. R. (1999). *Coping. The psychology of what works*. New York: Oxford University Press.

- Social Policy Research Unit (2004). *The drivers of social exclusion: a review of the literature for the social exclusion unit in the breaking the cycle series*. London: Office of the Deputy Prime Minister.
- Sociedad Española de Toxicomanías (2009). *Documento de consenso para el abordaje de las adicciones desde las Neurociencias*. Valencia: Sociedad Española de Toxicomanías.
- Sofin, Y., Danker-Hopfe, H., Gooren, T., & Neu, P. (2017). Predicting inpatient detoxification outcome of alcohol and drug dependent patients: The influence of sociodemographic environment, motivation, impulsivity, and medical comorbidities. *Journal of Addiction*, 2017, e6415831.
- Sohail, S., Yu, L., Bennett, D. A., Buchman, A. S., & Lim, A. S. (2015). Irregular 24-hour activity rhythms and the metabolic syndrome in older adults. *Chronobiology International*, 32(6), 802-813.
- Solowij, N., & Battisti, R. (2008). The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Current Drug Abuse Reviews*, 1(1), 81-98.
- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., ... Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287(9), 1123-1131.
- Sorsdahl, K., Stein, D. J., Carrara, H., & Myers, B. (2014). Problem solving styles among people who use alcohol and other drugs in South Africa. *Addictive Behaviors*, 39(1), 122-126.
- Spanagel, R. (2017). Animal models of addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(3), 247-258.
- Squeglia, L. M., & Cservenka, A. (2017). Adolescence and drug use vulnerability: Findings from neuroimaging. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 13, 164-170.
- Squeglia, L. M., Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2009). The influence of substance use on adolescent brain development. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(1), 31-38.
- Squeglia, L.M., Jacobus, J., Nguyen-Louie, T.T., & Tapert, S.F. (2014). Inhibition during early adolescence predicts alcohol and marijuana use by late adolescence. *Neuropsychology*, 28(5), 782-790.
- Stahl, S. M. (2016). *Psicofarmacología esencial de Stahl: bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas* (4ª ed.). Madrid: Grupo Aula Médica S. L.

- Stautz, K., & Cooper, A. (2013). Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review, 33*(4), 574-592.
- Stone, A. L., Becker, L. G., Huber, A. M., & Catalano, R. F. (2012). Review of risk and protective factors of substance use and problem use in emerging adulthood. *Addictive Behaviors, 37*(7), 747-775.
- Strong, C., Juon, H.-S., & Ensminger, M. E. (2016). Effect of adolescent cigarette smoking on adulthood substance use and abuse: The mediating role of educational attainment. *Substance Use & Misuse, 51*(2), 141-154.
- Subirats, J. (Dir.) (2004). *Pobreza y exclusión social, un análisis de la realidad española y europea*. Colección de Estudios Sociales, nº 16. Barcelona: Fundación La Caixa.
- Suh, S., Yang, H. C., Kim, N., Yu, J. H., Choi, S., Yun, C. H., & Shin, C. (2017). Chronotype differences in health behaviors and health-related quality of life: A population-based study among aged and older adults. *Behavioral Sleep Medicine, 15*(5), 361-376.
- Sundram, S. (2006). Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental, 21*(4), 245-254.
- Tamosiunas, G., & Toledo, M. (2010). La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Archivos de Medicina Interna, 32*(4), 65-69.
- Tapert, S. F., Baratta, M. V., Abrantes, A. M., & Brown, S. A. (2002). Attention dysfunction predicts substance involvement in community youths. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 41*(6), 680-686.
- Tapert, S. F., Ozyurt, S. S., Myers, M. G., & Brown, S. A. (2004). Neurocognitive ability in adults coping with alcohol and drug relapse temptations. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 30*(2), 445-460.
- Teixidó-Compañó, E., Espelt, A., Sordo, L., Bravo, M. J., Sarasa-Renedo, A., Indave, B. I., Bosque-Prous, M., & Brugal, M. T. (2018). Differences between men and women in substance use: The role of educational level and employment status. *Gaceta Sanitaria, 32*(1), 41-47.
- Thoma, R. J., Monnig, M. A., Lysne, P. A., Ruhl, D. A., Pommy, J. A., Bogenschutz, M., ... & Yeo, R. A. (2011). Adolescent substance abuse: The effects of alcohol and marijuana on neuropsychological performance. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 35*(1), 39-46.

- Thompson, E., Stanton, A. L., & Bower, J. E. (2013). Situational and dispositional goal adjustment in the context of metastatic cancer. *Journal of Personality, 81*(5), 441-451.
- Thompson, N. J., Fiorillo, D., Rothbaum, B. O., Ressler, K. J., & Michopoulos, V. J. (2018). Coping strategies as mediators in relation to resilience and posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders, 225*, 153-159.
- Tirapu, J., & Ruiz, J. M. (2011). Evaluación neurocognitiva en las adicciones (Cap 5). En E. J. Pedrero (Coord.), *Neurociencia y adicción* (pp. 111-135). Madrid: Sociedad Española de Toxicomanías.
- Tobin, D. L., Holroyd, K. A., Reynolds, R. V., & Wigal, J. K. (1989). The hierarchical factor structure of the coping strategies inventory. *Cognitive Therapy and Research, 13*(4), 343-361.
- Togas, C., & Georgios, A. (2018). Factor structure and psychometric properties of the Greek version of the Coping Strategy Indicator. *International Journal of Caring Sciences, 11*(1), 87-99.
- Tomaka, J., Morales-Monks, S., & Shamaley, A. G. (2013). Stress and coping mediate relationships between contingent and global self-esteem and alcohol-related problems among college drinkers. *Stress Health, 29*(3), 205-213.
- Tonetti, L., Fabbri, M., & Natale, V. (2009). Relationship between circadian typology and big five personality domains. *Chronobiology International, 26*(2), 337-347.
- Topiwala, A., Allan, C. L., Valkanova, V., Zsoldos, E., Filippini, N., Sexton, C., ... Ebmeier, K. P. (2017). Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: Longitudinal cohort study. *BMJ, 357*, j2353.
- Uhl, G. R., Liu Q. R., & Naiman, D. (2002). Substance abuse vulnerability loci: Converging genome scanning data. *Trends in Genetics, 18*(8), 420-425.
- United Nations Office on Drugs and Crime & World Health Organization (2017). *International standards for the treatment of Drug Use Disorders*. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime.
- United Nations Office on Drugs and Crime (2017). *World Drug Report*. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime.
- United Nations Office on Drugs and Crime (2018). *World Drug Report: Analysis of drug markets*. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime.

- Unrath, M., Zeeb, H., Letzel, S., Claus, M., & Escobar, L. C. (2012). Identification of possible risk factors for alcohol use disorders among general practitioners in Rhineland-Palatinate, Germany. *Swiss Medical Weekly*, *142*, w13664.
- Uz, T., Akhisaroglu, M., Ahmed, R., & Manev, H. (2003). The pineal gland is critical for circadian Period1 expression in the striatum and for circadian cocaine sensitization in mice. *Neuropsychopharmacology*, *28*(12), 2117-2123.
- Valentinuzzi, V. S., & Akemi-Oda, G. (2017). The timekeeping system: A key organizational element (Cap. 10). En M. E. Valentinuzzi (Ed.), *Further understanding of the human machine: The road to bioengineering* (pp. 357-389). New Jersey: World Scientific Publishing Co Pte Ltd.
- Van Marken Lichtenbelt, W. D., Daanen, H. A. M., Wouters, L., Fronczek, R., Roy Raymann, R. J. E. M., Severens, N. M. W., & Van Someren, E. J. W. (2006). Evaluation of wireless determination of skin temperature using iButtons. *Physiology & Behavior*, *88*(4-5), 489-497.
- Van Ryzin, M. J., Fosco, G. M., & Dishion, T. J. (2012). Family and peer predictors of substance use from early adolescence to early adulthood: An 11-year prospective analysis. *Addictive Behaviors*, *37*(12), 1314-1324.
- Van Someren, E. J. W. (2003). Thermosensitivity of the circadian timing system. *Sleep and Biological Rhythms*, *1*(1), 55-64.
- Van Someren, E. J. W., Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V., & Rosenquist, P. B. (1999). Bright light therapy: Improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiology International*, *16*(4), 505-518.
- Vendrell, P. (2009). Métodos y técnicas en neuropsicología (Cap 1). En C. Junqué, & J. Barroso (Coords.), *Manual de Neuropsicología* (pp. 17-60). Madrid: Editorial Síntesis.
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2009a). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, *56*(Supl 1), S48-S62.
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2009b). Neuropsicología y drogodependencias: evaluación, impacto clínico y aplicaciones para la rehabilitación. En M. Pérez-García (Ed.), *Manual de neuropsicología clínica* (pp. 179-208). Madrid: Pirámide.
- Verdejo-García, A., & Tirapu, J. (2011). Modelos neuropsicológicos de adicción (Cap 2). En E. J. Pedrero-Pérez (Coord.), *Neurociencia y adicción* (pp. 47-65). Madrid: Sociedad Española de Toxicomanías.

- Verdejo-García, A., Rivas-Pérez, C., López-Torrecillas, F., & Pérez-García, M. (2006). Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addictive Behaviors, 31*(8), 1373-1382.
- Vitale, J., Roveda, E., Montaruli, A., Galasso, L., Weydahl, A., Caumo, A., & Carandente, F. (2014). Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: Differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiology International, 32*(3), 405-415.
- Voineskos, A. A., Rajji, T. K., Lobaugh, N. J., Miranda, D., Shenton, M. A., Kennedy, J. L., ... Mulsant, B. H. (2012). Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiology of Aging, 33*(1), 21-34.
- Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G. J., Fowler, J. S., Franceschi, D., Sedler, M., ... Logan, J. (2001). Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *Journal of Neuroscience, 21*(23), 9414-9418.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., & Baler, R. D. (2011). Reward, dopamine, and the control of food intake: Implications for obesity. *Trends in Cognitive Science, 15*(1), 37-46.
- Vonmoos, M., Hulka, L. M., Preller, K. H., Minder, F., Baumgartner, M. R., & Quednow, B. B. (2014). Cognitive impairment in cocaine users is drug-induced but partially reversible: Evidence from a longitudinal study. *Neuropsychopharmacology, 39*(9), 2200-2210.
- Vorobjov, S., Saat, H., & Kull, M. (2015). Social skills and their relationship to drug use among 15-16-year-old students in Estonia: An analysis based on the ESPAD data. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs, 31*(4), 401-412.
- Walker, R., & Stephens, R. (2014). Protective behavioral strategies mediate problem focused coping and alcohol use in college students. *Addictive Behaviors, 39*(6), 1003-1037.
- Waterhouse, J., Drust, B., Weinert, D., Edwards, B., Gregson, W., Atkinson, G., ... Reilly, T. (2005). The circadian rhythm of core temperature: Origin and some implications for exercise performance. *Chronobiology International, 22*(2), 207-225.
- Weber, D., Skirbekk, V., Freund, I., & Herlitz, A. (2014). The changing face of cognitive gender differences in Europe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111*(32), 11673-11678.
- Wechsler, D. (2001). *WAIS-III: Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos-III*.

Adaptación española (2ª ed.). Madrid: TEA Ediciones.

- Weiland, B. J., Nigg, J. T., Welsh, R. C., Yau, W. Y. W., Zubieta, J. K., Zucker, R. A., & Heitzeg, M. M. (2012). Resiliency in adolescents at high risk for substance abuse: Flexible adaptation via subthalamic nucleus and linkage to drinking and drug use in early adulthood. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *36*(8), 1355-1364.
- Welsh, D. K., Takahashi, J. S., & Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic Nucleus: Cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, *72*, 551-577.
- Wenzel, A. (2017). Basic strategies of Cognitive Behavioral therapy. *Psychiatric Clinics of North America*, *40*(4), 597-609.
- Wetterberg, L., Aperia, B., Gorelick, D. A., Gwirtzman, H. E., McGuire, M. T., Serafetinides, E. A., & Yuwiler, A. (1992). Age, alcoholism and depression are associated with low levels of urinary melatonin. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *17*(5), 215-224.
- White, W., & Callahan, J. F. (2014). Addiction medicine in America: Its birth and early history (1750-1935) with a modern postscript (Cap 22). En R. Ries, D. Fiellin, S. Miller, & R. Saitz (Eds.), *Principles of Addiction Medicine* (5ª ed.) (pp. 365-374). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Whitesell, M., Bachand, A., Peel, J., & Brown, M. (2013). Familial, social, and individual factors contributing to risk for adolescent substance use. *Journal of Addiction*, *2013*, 579310.
- Whittier, A., Sanchez, S., Castañeda, B., Sanchez, E., Gelaye, B., Yanez, D., & Williams, M. A. (2014). Eveningness chronotype, daytime sleepiness, caffeine consumption, and use of other stimulants among Peruvian university students. *Journal of Caffeine Research*, *4*(1), 21-27.
- Willenbring, M. L. (2014). Gaps in clinical prevention and treatment for alcohol use disorders: Costs, consequences, and strategies. *Alcohol Research: Current Reviews*, *35*(2), 238-243.
- Wills, T. A., & Shiffman, S. (1985). Coping and substance use: A conceptual framework. En S. Shiffman, & T. A. Wills (Eds.), *Coping and substance use*. San Diego: Academic Press.
- Wilson, W. Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R. E., & Provenzale, J. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: A magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Diseases*, *19*(1), 1-22.

- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, 94(4), 469-492.
- Witting, W., Kwa, I. H., Eikelenboom, P., Mirmiran, M., & Swaab, D. F. (1990). Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 27(6), 563-572.
- Wittmann, M., Paulus, M., & Roenneberg, T. (2010). Decreased psychological well-being in late 'chronotypes' is mediated by smoking and alcohol consumption. *Substance Use and Misuse*, 45(1-2), 15-30.
- Wong, M. M., Brower, K. J., Nigg, J. T., Zucker, R. A. (2010). Childhood sleep problems, response inhibition, and alcohol and drug outcomes in adolescence and young adulthood. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(6), 1033-1044.
- Wong, M. M., Robertson, G. C., & Dyson, R. B. (2015). Prospective relationship between poor sleep and substance-related problems in a national sample of adolescents. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(2), 355-362.
- Woodcock, E. A., Lundahl, L. H., Stoltman, J. J. K., & Greenwald, M. K. (2015). Progression to regular heroin use: Examination of patterns, predictors, and consequences. *Addictive Behaviors*, 45, 287-293.
- Woodhead, E., Cronkite, R. C., Moos, R. H., & Timko, C. (2014). Coping strategies predictive of adverse outcomes among community adults. *Journal of Clinical Psychology*, 70(12), 1183-1195.
- World Health Organization (1950). *Technical report series (second report of the WHO Expert Committee on Drug Liability to Produce Addiction)*. Ginebra: World Health Organization.
- World Health Organization (1952). *Informe del Comité de Expertos sobre Drogas Adictivas. Serie de Informes Técnicos n° 57*. Ginebra: World Health Organization.
- World Health Organization (2004). *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. Ginebra: World Health Organization.
- World Health Organization. (2015). *Clasificación internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud: CIE-10 (10ª rev.)*. Washington: Organización Panamericana de la Salud.
- World Medical Association (2013). WMA declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *Journal of the American Medical Association*, 310(20), 2191-2194.

- Wurtman, R. J. (2000). Age-related decreases in melatonin secretion-clinical consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(6), 2135-2136.
- Yap, M., Mascord, D. J., Strarmer, G. A., & Whitfield, J. B. (1993). Studies on the pharmacology of ethanol. *Alcohol and Alcohol*, 28(1), 17-24.
- Zaidi, Z. F. (2010). Gender differences in human brain: A review. *The Open Anatomy Journal*, 2, 37-55.
- Zangwill, O. L. (1947). Psychological aspects of rehabilitation in cases of brain injury. *The British Journal of Psychology. General Section*, 37(2), 60-69.
- Zawilska, J. B., Skene, D. J., & Arendt, J. (2009). Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacological Reports*, 61(3), 383-410.
- Zee, P. C., & Vitiello, M. V. (2009). Circadian rhythm Sleep Disorder: Irregular sleep wake rhythm type. *Sleep Medicine Clinics*, 4(2), 213-218.
- Zornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Prieto-Sánchez, M. T., Blanco, J. E., Pagán, A., Rol, M. A., ... Larqué, E. (2013). Influence of gestational diabetes on circadian rhythms of children and their association with fetal adiposity. *Diabetes-Metabolism Research Reviews*, 29(6), 483-491.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado



Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica
Laboratorio de Neuropsicología
Facultad de Psicología
Pg. Vall d'Hebron 171
CP08035 Barcelona (España)

Proyecto de investigación

“Correlatos y valor predictivo clínico de la ritmicidad circadiana, el rendimiento cognitivo y la personalidad en pacientes con patología dual”

Apreciado Sr/Sra.

Solicitamos su colaboración para participar en el proyecto de investigación “Correlatos y valor predictivo clínico de la ritmicidad circadiana, el rendimiento cognitivo y la personalidad en pacientes con patología dual”, perteneciente a la Facultad de Psicología de la Universidad de Barcelona.

Para considerar su participación es necesario que lea atentamente la siguiente información y nos plantee todas las cuestiones que crea necesarias.

Justificación/Objetivo

El objetivo de este estudio es el de profundizar en el conocimiento de las posibles características de funcionamiento rítmico, de rendimiento neuropsicológico y de rasgos de personalidad que se hallan presentes en los pacientes con patología dual. Los resultados podrán utilizarse para mejorar los abordajes tanto de prevención como de tratamiento de dichos pacientes.

¿En que consiste su participación en el estudio?

En el transcurso del tratamiento o de la asistencia que recibe, se incluirán 4 días de exploración por parte de un profesional de la salud mental. En estas sesiones se le pasarán 7 cuestionarios que consisten en que le hagan algunas preguntas sobre su forma de pensar o actuar, así como el estado actual en que se encuentra. También deberá realizar 8 tareas de rendimiento, algunas de ellas presentadas en el ordenador y otras que se las pasará el profesional. El segundo día de exploración se le colocará un reloj que lleva incorporado un aparato de registro de la temperatura corporal periférica y la exposición a la luz y un brazalete que registra su actividad motora, los cuales llevará durante dos días sin que ello le impida realizar todas sus actividades habituales (se los puede sacar para ducharse) y que devolverá el siguiente día de exploración. Se prevé que las sesiones de exploración duren entre 2,5h. y 3h., dependiendo de la rapidez con la que se responda o ejecuten las tareas.

Beneficios

El hecho de participar en el estudio no implica ningún beneficio directo para Ud., pero permitirá mejorar su evaluación e incorporar mejoras en la atención no solo a su persona sino a todas las personas afectadas por esta patología.

Compromiso de confidencialidad

Toda la información sobre usted y su enfermedad será tratada de forma confidencial y solo podrán tener acceso a ella los profesionales responsables de su atención relacionadas con el presente estudio.

De conformidad con lo que establece la L.O. 15/1999, de 13 Diciembre y de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2007), declaro haber sido informado:

- 1. De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.*
- 2. De la identidad y dirección del responsable del fichero de datos.*
- 3. De la disponibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación y oposición dirigiéndome por escrito al titular del fichero de datos.*

Voluntariedad

La participación en este estudio es totalmente voluntaria y se puede retirar de él en cualquier momento sin que deba dar explicaciones a nadie.

Más información

Si desea mas información sobre este proyecto puede solicitarla a los profesionales de este estudio.

Consentimiento Informado del paciente para participar en el estudio

“Correlatos y valor predictivo clínico de la ritmicidad circadiana, el rendimiento cognitivo y la personalidad en pacientes con patología dual”

El Sr./Sra. (*nombre y apellidos*)accedo a participar en la investigación **“Correlatos y valor predictivo clínico de la ritmicidad circadiana, el rendimiento cognitivo y la personalidad en pacientes con patología dual”**

y declaro que:

1. He recibido y comprendido la información sobre el estudio en el que me proponen participar.
2. He recibido una hoja informativa que explica las características del estudio.
3. He sido informado de los riesgos y beneficios derivados de la participación.
4. Soy consciente de que la participación es voluntaria y que puedo retirarme cuando lo desee sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De conformidad con lo que establece la L.O. 15/1999, de 13 Diciembre y de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004), declaro haber sido informado:

1. De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
2. De la identidad y dirección del responsable del fichero de datos.
3. De la disponibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación y oposición dirigiéndome por escrito al titular del fichero de datos.

Y consiento que los datos clínicos referentes a mi enfermedad sean almacenados en un fichero automatizado, cuya información podrá ser manejada exclusivamente para fines científicos y referentes a este estudio.

Y he expresado estar de acuerdo en participar en el estudio.

(Firma del paciente)

(Firma del investigador)

A _____, de _____ 20

Anexo 2. Historia clínica

• DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Estado civil:

Soltero/a
Casado/a
Divorciado/a - Separado/a
Viudo/as
Hijos:

Pareja estable: Si No

Convivencia:

Sólo
Acompañado ¿Con quién?

Árbol genealógico:

Dominancia manual:

Diestro Zurdo

Clase socioeconómica:

Clase I Alta:
Clase II Media-Alta:
Clase III Media:
Clase IV Media-Baja:
Clase V Baja:

Condición académica:

No escolarizado
Estudios primarios incompletos
Estudios primarios completos
Estudios secundarios incompletos
Estudios secundarios completos
Estudios universitarios

Situación laboral:

Activo: Profesión: _____
Inactivo: Parado
 Pensionista
 ILT

• **ANTECEDENTES PSIQUIATRICOS FAMILIARES Y PERSONALES**

Concomitancia de patología orgánica (diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, alteración respiratoria, etc.): Si No

¿Cuál?

Antecedentes psiquiátricos personales:

<u>Tipo de trastornos</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>
Psicóticos		
Trastornos del humor		
Ansiosos		
De inicio en la infancia		

Otros trastornos (especificar)

Intentos previos de suicidio: Si No Número de intentos:

Presencia de trastorno psiquiátrico en algún familiar de primer grado: Si No

Especificar:

• **CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO**

1. DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO (DSM/ICE).

Diagnóstico actual:

Inicio del trastorno:

Tratamiento actual:

Farmacológico

Nombre:	Cantidades:	Duración:

Otros fármacos:

Psicológico

Tipo de terapia psicológica:

Intervenciones anteriores:

Farmacológico

Nombre:	Cantidades:	Duración:

Otros fármacos:

Psicológico

Tipo de terapia psicológica:

2. DIAGNÓSTICO RELACIONADO CON SUSTANCIAS (DSM/ICE).

Diagnóstico de patología dual:

Inicio del trastorno dual:

Tiempo de abstinencia:

Recaídas:

Problemas legales: Si No Tipo:

Problemas familiares: Si No Tipo:

Problemas laborales: Si No Tipo:

Tratamiento actual:

Farmacológico

Nombre:	Cantidades:	Duración:

Otros fármacos:

Psicológico

Tipo de terapia psicológica:

Intervenciones anteriores:

Farmacológico

Nombre:	Cantidades:	Duración:

Otros fármacos:

Psicológico

Tipo de terapia psicológica:

• **HÁBITOS**

CICLO SUEÑO-VIGILIA

Hora de levantarse:

Hora de acostarse:

Siesta: Si No

Tiempo aprox:

¿Cuántas horas aprox. duermes al día?

CONSUMO DE OTRAS SUSTANCIAS

- | | | | |
|---------------------------------------|----|----|------------------------------|
| 1. ¿Consumo de nicotina? | Si | No | Cantidad de cigarrillos/día: |
| Tiempo que hace que es fumador: | | | |
| 2. ¿Consumo de café? | Si | No | Cantidad de cafés/día: |
| 3. ¿Consumo de té? | Si | No | Cantidad de té/día: |
| 4. ¿Consumo de cafeína? | Si | No | Cantidad de coca-cola/día: |
| 5. ¿Consumo de alguna otra sustancia? | | | |

• **IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (ICG)**

Gravedad de la enfermedad en la actualidad

0. No evaluado
1. Normal, ningún trastorno
2. Al límite de la enfermedad
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Extremadamente enfermo

Anexo 3. Resultados del análisis factorial del Inventario de Estrategias de Afrontamiento de Tobin

Matriz de estructura

	Componente							
	1	2	3	4	5	6	7	8
@1	-,340	,774	,066	,091	,040	,165	-,124	,296
@2	,078	,010	,139	,767	-,104	-,045	-,286	,016
@3	-,024	,242	-,111	-,095	,724	,271	-,043	,083
@4	-,237	,021	,743	,342	-,089	-,352	,123	,159
@5	-,533	,379	,118	,103	,040	,340	,299	,286
@6	-,212	,265	,397	,392	,055	,184	,443	,051
@7	,119	-,128	-,322	-,294	,080	,151	,631	-,016
@8	,235	-,145	,222	,286	,160	-,180	-,535	-,297
@9	-,253	,792	,048	,090	,149	,234	,143	,364
@10	-,455	,307	,453	,509	-,120	-,033	-,311	,309
@11	-,337	,208	,009	-,011	,708	,180	,141	,164
@12	-,074	,083	,794	,172	-,134	,030	-,052	-,095
@13	-,664	,266	,105	-,126	,042	,284	,155	,422
@14	-,113	,365	,229	,220	-,030	,460	,394	,225
@15	,605	-,178	-,043	-,280	,132	,259	-,039	,198
@16	,267	-,164	,016	,305	-,082	-,096	-,644	-,170
@17	-,314	,778	,102	,036	,131	,277	,276	,337
@18	-,003	,037	,380	,859	-,032	-,073	-,237	-,009
@19	-,202	,211	,041	,085	,794	,294	,187	,108
@20	-,026	-,076	,697	,418	-,169	,003	-,230	-,147
@21	-,180	,401	-,168	,009	,173	,380	-,027	,720
@22	,001	,089	-,114	-,130	,258	,721	,115	,287
@23	,476	-,412	-,200	-,409	,141	,424	,165	,085
@24	,681	-,286	,008	,304	-,307	-,071	-,270	-,180
@25	-,037	,596	-,167	,011	,172	,319	,108	,081
@26	,115	-,004	,347	,813	,134	-,091	-,169	-,077
@27	-,138	,235	-,035	,021	,815	,192	-,050	,407
@28	,026	,032	,818	,347	-,010	-,033	-,108	-,023
@29	-,004	,130	-,074	-,155	,117	,061	,247	,728
@30	-,147	,163	,029	,012	,184	,765	,125	,091
@30	-,147	,163	,029	,012	,184	,765	,125	,091
@31	,549	-,411	-,212	-,025	,147	,308	,026	,220
@32	,691	-,062	,116	,067	-,121	-,134	-,083	-,050
@33	,175	,561	,076	-,067	,326	,015	,288	,047
@34	,047	,063	,479	,510	,156	-,224	-,001	,328
@35	,217	-,169	,394	,339	,327	-,160	-,426	,284
@36	,199	,106	,419	,086	,303	-,111	-,006	-,034
@37	-,408	,417	,018	,224	,006	,395	-,074	,440
@38	-,031	,327	,060	,011	,227	,652	,192	,074
@39	,423	-,633	-,158	-,055	-,111	,086	,064	,037
@40	,661	-,235	-,002	,202	-,237	-,066	-,121	-,054

Método de extracción: Análisis de componentes principales.
Método de rotación: Normalización Promax con Kaiser.