



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Ritmicidad circadiana y características de personalidad en pacientes con trastorno por uso de sustancias, esquizofrenia y esquizofrenia dual

Laura Río Martínez

**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](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://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

Ritmicidad circadiana y características de  
personalidad en pacientes con trastorno por  
uso de sustancias, esquizofrenia y  
esquizofrenia dual

Programa de doctorado

Psicología Clínica y de la Salud

**Laura Río Martínez**

Dirigida por:

Dra. Ana Adan Puig

Barcelona, 2019



A mis padres, Helena y Lito



“Só se nos detivermos a pensar nas pequenas coisas,  
chegaremos a comprender as grandes”

José Saramago

“Dende aquí vexo un camiño que non sei a onde vai,  
polo mesmo que non sei, quixera podelo andar”

Rosalía de Castro



# AGRADECIMIENTOS

Tendemos a ver la vida como un camino, y éste tiene muchas etapas. Algunas de ellas se recorren casi por inercia, y otras cuestan un poquito más. La etapa en la que se ha desarrollado esta tesis doctoral ha sido larga y compleja, pero a la vez enriquecedora, y en ella he contado con personas que me han ayudado y acompañado, a las que a las que quiero dedicar este apartado.

El camino hacia esta tesis empezó, probablemente, mucho antes de que yo lo supiera. Sin embargo, no podría haber llegado a la meta sin mi directora, la Dra. Ana Adan. Todavía recuerdo el día en que acudí a ella interesada por el proyecto y la buena acogida que recibí. Sin su paciencia a lo largo de todos estos años en los que surgieron obstáculos que, a veces, parecían insuperables, este trabajo no habría sido posible. A ella quiero agradecerle, además, la pasión por su profesión, su dedicación incansable y sus enseñanzas.

No puedo dejar de agradecer tampoco a mis compañeras Gemma, Susana y María del Mar. También a una persona que, en medio de la soledad que supone esta aventura, me abrió camino. Muchas horas de conversación en los trenes nos convirtieron en algo más que compañeras. Gracias, Irina. El recorrido ha sido largo y lleno de obstáculos, que me hicieron desviarme durante unos años. Cuando pude volver, ella volvió a acompañarme con su alegría. Hay personas que, sin querer, te dan lecciones de vida. Gracias, Ana Belén. La última en llegar fue Julia. Cuando las circunstancias me llevaron lejos ella acababa de aterrizar, pero volvimos a encontrarnos años después y la suerte me volvió a regalar una gran compañera. Gracias, Julia.

También quiero agradecer a los profesionales de los centros derivadores, sin cuya ayuda no hubiese sido posible realizar este trabajo y, muy especialmente, a todos y cada uno de los participantes que componen la muestra de esta tesis, por su colaboración e interés en ayudar a que otras personas puedan tener un poco más fácil su propio camino.

Gracias a la Dra. Caterina Calderón por haber creído en mí, por todo lo que me enseñó y lo que me permitió aprender, y por su ayuda a lo largo de tantos años.

Quien me conoce sabe que no concibo ser una buena profesional sin un cierto grado de compromiso social. Eso lo aprendí en mi casa, e intento llevarlo siempre conmigo. Gracias a las profesionales de los servicios públicos que sacan adelante el trabajo bajo unas condiciones cada vez más precarias. Gracias a las activistas sociales y sanitarias, que se dejan la piel defendiendo los derechos de todas. Una mención especial merecen mis compañeras de la plataforma APPI. Gracias especialmente a Raquel y Júlia por vuestra compañía en unos años complicados, y a Cristina, por tu integridad y tu lucha, por traspasar la línea del activismo para pasar a formar parte de mi vida, que ya no sería la misma sin nuestros *podcast*.

Hay personas que, por más años que pasen o más cosas que te separen, siempre ocuparán un lugar importante. Gracias a Soraya, Paula, Anita, Mili y Olalla, por regalarme unos años tan bonitos, con árboles de navidad que florecían en primavera y anclas que te ayudaban a sentirte segura. Gracias a mis amigos de la universidad por crecer conmigo. Gracias a las Vieiras por unos años inolvidables. Gracias Natalia por tu amistad, por esas primeras charlas apasionadas sobre psicobiología y por tu ejemplo. Gracias Santi porque, probablemente, la persona que soy ahora no existiría si no nos hubiésemos tropezado y sin los aprendizajes, no siempre fáciles, que vivimos esos años.

Hai persoas que chegan á túa vida sen que o esperes. Mesmo dentro do máis absoluto dos vórtices, captan a túa atención sen que te decates. E así, de casualidade, apareceu unha moza de cabelos vermellos na miña vida. Os anos mudáronnos as cores e a nós, pero aí seguimos. E seguiremos. Teño moito que agradecerche, pero nunca esqueceréi que es a responsable de que eu conseguise vencer ao auto odio e comezase un camiño no que aprender a querer sen complexos a miña lingua e, en definitiva, unha parte de min. Grazas, Saletíña. Grazas David por ensinarme a abrazar, polos teus consellos e polo teu cariño. Grazas Sara, Migue e J por formar parte da miña vida e por todos estes anos. Sempre ocuparedes un lugar especial, e espero que sempre podamos sacar tempo para un pícnic.

A veces en el camino aparece una bifurcación que no te esperas y pegas un volantazo. Gracias Jesús por llenar mi vida de emociones y por enseñarme tantas cosas. Gracias también por el día en que decidiste traer a una perrita temblorosa a casa, que

hoy es mi sombra más fiel. Gracias por no haberte cansado, durante todos estos años, de motivarme a retomar el proyecto, de decirme que tenía que aguantar un ratito más sentada y, sobre todo, por no dejar de creer en mí. Una parte de este trabajo también te lo debo a ti. Gracias por seguir formando parte de mi vida a pesar de las dificultades.

Gràcies a tota la gent que he conegut aquest anys a Barcelona. A la gent del meu barri per fer-me sentir que aquesta ja és una mica la meva casa. Gràcies Anna Maria per ajudar-me a aprendre la vostra llengua. Grazas aos meus compañeiros da Asemblea Cultural Galega de Barcelona, por axudarme a levar mellor a morriña, por traer un anaco de Galiza a Barcelona e por ensinarme tantas cousas sobre a nosa cultura. Grazas especialmente ás miñas Maruxas, por ser un anaquiño de familia atlántica no Mediterráneo. Obrigada por tervos atopado.

Dejo para el final, en este caso el lugar más importante, a mi familia. Mis padres han sido los primeros y principales referentes de mi vida. No serían suficientes otros 37 años para agradecerles no sólo todo lo que han hecho por mí, sino lo bien que lo han hecho. Si volviese a nacer, elegiría una y mil veces nacer en la misma familia. Este camino no hubiese sido posible sin ellos pero, sobre todo, es un placer recorrerlo junto a ellos. Gracias infinitas por darme siempre la libertad de elegir y por respetar mis decisiones a pesar de mis equivocaciones. Gracias por apoyarme incondicionalmente en todo, por creer en mí, por vuestra ayuda constante y por todo lo que me habéis enseñado pero, sobre todo, gracias por ser como sois. He tenido la suerte de compartir el camino con una gran familia. De todos y cada uno de ellos he aprendido algo pero, lo más importante que aprendí, es que la familia no nace, se hace. Para pechar o apartado familiar e, con este, o de agradecementos, a miña vida xa non sería a mesma sen a miña fiel compañeira Lúa, que aparece co seu sorriso infinito cando abro os ollos polas mañás. Que me obriga a saír a camiñar chova ou faga sol e, sobre todo, que me da o seu cariño máis incondicional. Espero poder devolverche con creces todos os minutos de paseos, xogos e agarimos que che roubei todo este tempo. Grazas por facer a miña vida moito mellor.

“Mucha gente pequeña, en lugares pequeños,  
haciendo cosas pequeñas, puede cambiar el mundo”

Eduardo Galeano



Esta tesis ha sido posible gracias a la financiación del Ministerio de Economía y Competitividad (PSI2012-32669) y del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (PSI2015-65026 MINECO/FEDER/UE) de España.



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	5
GLOSARIO DE ABREVIACIONES .....	9
ÍNDICE DE TABLAS.....	13
ÍNDICE DE FIGURAS .....	15
Capítulo 1 TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS, ESQUIZOFRENIA Y ESQUIZOFRENIA DUAL.....	17
1.1. Trastorno por uso de sustancias .....	19
1.1.1. Definiciones y características generales.....	19
1.1.2. Diagnóstico.....	21
1.1.3. Epidemiología, curso clínico y especificidades .....	28
1.2. Esquizofrenia .....	33
1.2.1. Definiciones y características generales.....	33
1.2.2. Diagnóstico.....	37
1.2.3. Epidemiología, curso clínico y especificidades .....	40
1.3. Esquizofrenia dual .....	41
1.3.1. Introducción a la patología dual .....	41
1.3.2. Esquizofrenia dual: definición y características generales.....	42
1.3.3. Evaluación y diagnóstico .....	43
1.3.4. Epidemiología, curso clínico y especificidades .....	48
1.3.5. Abordaje terapéutico de la patología dual.....	54
Capítulo 2 RITMICIDAD CIRCADIANA .....	57
2.1. Introducción a la cronobiología y los ritmos biológicos.....	59
2.2. Los ritmos circadianos .....	61
2.2.1. Bases biológicas. El sistema circadiano.....	61
2.2.2. Evaluación de los ritmos circadianos .....	64
2.2.2.1. La tipología circadiana .....	64
2.2.2.2. Medidas biológicas: la temperatura corporal periférica .....	66
2.3. Introducción a la implicación del sistema circadiano en la salud.....	68
2.4. Ritmos circadianos y trastornos por uso de sustancias .....	70
2.5. Ritmos circadianos y esquizofrenia .....	73
2.6. Ritmos circadianos y esquizofrenia dual .....	77
Capítulo 3 CARACTERÍSTICAS DE PERSONALIDAD.....	79
3.1. Modelos de personalidad e instrumentos de evaluación.....	81
3.1.1. Modelo de Temperamento y Carácter de Cloninger .....	83

3.1.2. Modelo de los Cinco Factores Alternativos de Zuckerman-Kuhlman.....	87
3.1.3. La relevancia de la impulsividad. El modelo de Dickman.....	89
3.2. Personalidad y trastornos por uso de sustancias .....	91
3.3. Personalidad y esquizofrenia .....	95
3.4. Personalidad y esquizofrenia dual .....	97
Capítulo 4 JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS .....	101
4.1. Justificación .....	103
4.2. Objetivos.....	104
4.3. Hipótesis .....	106
Capítulo 5 MÉTODO .....	109
5.1. Participantes.....	111
5.2. Instrumentos de medida.....	113
5.2.1. Instrumentos para la evaluación de características sociodemográficas y clínicas.....	113
5.2.2. Instrumentos para la evaluación de la ritmicidad circadiana .....	116
5.2.3. Instrumentos para la evaluación de la personalidad.....	117
5.3. Procedimiento .....	121
5.4. Análisis estadísticos.....	123
Capítulo 6 RESULTADOS .....	125
6.1. Datos sociodemográficos y clínicos.....	127
6.2. Ritmicidad circadiana .....	135
6.3. Características de personalidad.....	146
6.4. Análisis de correlaciones .....	154
Capítulo 7 DISCUSIÓN .....	161
7.1. Características sociodemográficas y clínicas.....	163
7.2. Ritmicidad circadiana .....	171
7.3. Características de personalidad.....	182
Capítulo 8 FORTALEZAS, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN .....	197
8.1. Fortalezas y limitaciones.....	199
8.2. Líneas futuras de investigación.....	205
Capítulo 9 CONCLUSIONES .....	207
REFERENCIAS .....	213
ANEXOS .....	283
Anexo 1. Historia clínica .....	283
Anexo 2. Consentimiento informado.....	287

# RESUMEN

Los trastornos por uso de sustancias (TUS) suponen un problema de salud pública que genera graves consecuencias en las personas que los padecen y en su entorno. Si bien estos trastornos han recibido una considerable atención por parte de las autoridades sanitarias y la comunidad científica, las tasas de prevalencia continúan siendo elevadas y las recaídas un fenómeno común en estos pacientes. Por otra parte, la esquizofrenia (SZ) es uno de los trastornos mentales (TM) con mayor significación clínica y mayor estigma, cuyo abordaje terapéutico continúa siendo complicado. Finalmente la esquizofrenia dual (SZ+), entendida como la concurrencia de TUS y un diagnóstico de SZ en la misma persona, es una entidad compleja y de difícil manejo, siendo frecuente que las personas con SZ+ no reciban un tratamiento integral para la misma. Los estudios que abundan en el conocimiento de la SZ suelen excluir los pacientes con TUS y viceversa. Por todo ello, nos parece relevante profundizar en el conocimiento de estos trastornos, poniendo especial énfasis en la SZ+.

Esta tesis doctoral se ha centrado en analizar las características clínicas, la ritmicidad circadiana y los rasgos de personalidad en pacientes con TUS, SZ- (esquizofrenia sin TUS) y SZ+. Se evaluó una muestra de 165 varones en tratamiento, con un rango de edad de 19 a 54 años, y divididos en tres grupos diagnósticos: TUS (n=55), SZ- (n=55) y SZ+ (n=55). En el caso de los pacientes con consumo, los participantes contaban con un período de abstinencia mínimo de tres meses (con una media superior a los 6 meses en ambos grupos) y aquellos con SZ se hallaban estabilizados en el momento de la evaluación. Finalmente, para el estudio de la ritmicidad circadiana se incluyó un grupo de 90 controles sanos (CS) con un rango de edad de 19 a 55 años.

La elección de las variables de estudio se basó tanto en su relevancia para la comprensión de los trastornos considerados como en sus potenciales aplicaciones terapéuticas. Existe evidencia de la influencia bidireccional entre los TUS y las alteraciones de la ritmicidad circadiana, así como de la afectación rítmica de personas con SZ, incluso en fases prodrómicas de la enfermedad. Sin embargo, no hallamos trabajos precedentes en esta área en pacientes con SZ+, por lo que consideramos que su

estudio reviste un especial interés. Para ello, se evaluaron los horarios de sueño-vigilia, la tipología circadiana y el patrón de temperatura corporal periférica (TCP). Las características de personalidad también han aportado datos de interés para la comprensión de las adicciones y la SZ, habiéndose propuesto algunos de ellos como posibles endofenotipos para estos trastornos. En la SZ+ los estudios son escasos, pero apuntan a un perfil de personalidad más extremo con respecto a los otros dos grupos y diferenciado de otros diagnósticos comórbidos de patología dual (PD). Para el estudio de personalidad hemos elegido los modelos psicobiológicos de Cloninger y Zuckerman y el modelo de Dickman para profundizar en el estudio de la impulsividad.

Los resultados confirman la presencia de características sociodemográficas desadaptativas respecto a la población general en los tres grupos, especialmente en lo relativo a la situación laboral. Además, los dos grupos con diagnóstico de SZ presentan un peor perfil sociodemográfico y clínico con respecto al grupo TUS. Ello se observa con mayor impacto en el grupo SZ+, que presentó más intentos de suicidio, una menor edad de inicio de consumo, una duración mayor del TUS, un número más elevado de sustancias consumidas y más recaídas previas respecto al grupo TUS, así como un nivel mayor de psicopatología general respecto al grupo SZ-. Los dos grupos con SZ presentaron un peor funcionamiento global, mayor dependencia a la nicotina y número de psicofármacos prescritos, con más miligramos de clorpromacina en el grupo SZ-.

En cuanto a la ritmicidad circadiana, los grupos con consumo mostraron una tendencia hacia la matutinidad (más marcada en el grupo TUS), mientras que los pacientes del grupo SZ- pertenecían, mayoritariamente, a la tipología circadiana intermedia. Además, el grupo TUS presentó un patrón de TCP más robusto en comparación con el grupo CS, mientras que los dos grupos con SZ presentaron patrones de TCP peores que el grupo TUS y mixtos respecto al grupo CS, siendo el grupo SZ- el que presentó un peor patrón. Los pacientes que seguían un tratamiento para el consumo (TUS y SZ+) residencial mostraron unos horarios más orientados a la matutinidad y un mejor patrón de TCP con respecto a aquellos en régimen ambulatorio. En general, las diferencias encontradas afectan más a la calidad de la vigilia.

En relación a las características de personalidad, los resultados muestran un perfil más asociado al TUS con puntuaciones elevadas en las escalas de impulsividad, búsqueda de sensaciones o de novedad y agresividad. El perfil más asociado a la SZ incluye, en cambio, una mayor tendencia al afecto negativo, la evitación de riesgos y a presentar un pensamiento mágico, un menor nivel de actividad, y una dificultad para responsabilizarse de la propia conducta y establecer metas a largo plazo, así como para empatizar y cooperar con otras personas. Además, el grupo SZ+ presentó un perfil de personalidad más extremo que los otros dos grupos.

Nuestros resultados apuntan a que el tratamiento para el TUS, basado en gran medida en establecer pautas horarias orientadas a la matutinidad y estables (sueño-vigilia, actividad, alimentación,...), puede ejercer una influencia positiva en la recuperación de la ritmicidad circadiana en personas consumidoras, independientemente de que presenten o no un diagnóstico adicional de SZ. Esta línea de investigación requiere más estudios en el futuro, ya que ello puede contribuir al diseño de intervenciones personalizadas encaminadas a mejorar la adherencia y éxito terapéutico en estos pacientes. La consideración de los distintos perfiles de personalidad en pacientes TUS y/o SZ, con énfasis en los factores de riesgo, también debe beneficiar el diseño de programas de prevención y tratamiento. Así, trabajar técnicas de autocontrol y estrategias de toma de decisiones en el caso de las personas con TUS podría ser útil no sólo para lograr una mejoría del trastorno, sino también de cara a la prevención de recaídas. En el caso de las personas con un diagnóstico de SZ, enfocar el tratamiento hacia estrategias de manejo de emociones y de la frustración, de asunción de responsabilidades y de habilidades sociales podría aportar resultados positivos, incluso en fases prodrómicas de la enfermedad. Nuestro trabajo ha sido pionero en la mayoría de aspectos investigados en la SZ+ y, aunque deben ser tomados con cautela, los resultados suman conocimiento a su caracterización y permiten apuntar a que en ésta no sólo coexisten elementos del TUS y la SZ, sino que se observan diferencias que pueden ser factores explicativos de la mayor gravedad clínica y peor respuesta al tratamiento de estos pacientes.

**Palabras clave:** trastorno por uso de sustancias, esquizofrenia, esquizofrenia dual, ritmicidad circadiana, temperatura corporal periférica, personalidad, prevención, tratamiento.



# ABSTRACT

Substance use disorders (SUD) represent a public health problem that generates serious consequences for people who suffer from them and for their environment. While these disorders have received a considerable attention from the health authorities and the scientific community, prevalence rates continue to be high, and relapses are a common phenomenon in these patients. On the other hand, schizophrenia (SZ) is one of the mental disorders (TM) with greater clinical significance and greater stigma, whose therapeutic approach continues to be complicated. Finally, dual schizophrenia (SZ+), considered as the concurrence of SUD and a diagnosis of SZ in the same person, is a complex and difficult to manage entity, and it is common for people with SZ+ not to receive a comprehensive treatment for it. Studies related to SZ usually exclude patients with SUD, and vice versa. Therefore, it seems relevant to deepen in the knowledge of these disorders, with special emphasis on SZ+.

This doctoral thesis has focused on analyzing the clinical characteristics, circadian rhythmicity and personality traits of patients with SUD, SZ- (schizophrenia without SUD) and SZ+. A sample of 165 men under treatment were evaluated, aged between 19 and 54 years, and divided into three diagnostic groups: SUD (n=55), SZ- (n=55) and SZ+ (n=55). In the case of patients with substance use, they had a minimum withdrawal period of three months (with an average over 6 months in both groups) and those with SZ were stabilized at the time of the evaluation. Finally, a group of 90 healthy controls (HC) with an age range of 19 to 55 years was included for the study of circadian rhythmicity.

The selection of the study variables was based both on their relevance for the understanding of the disorders considered and on their potential therapeutic applications. There is evidence of the bi-directional influence between SUD and alterations of circadian rhythmicity, as well as the rhythmic involvement of people with SZ, even in prodromal phases of the disease. However, we have not found previous work in this area in patients with SZ+, so we consider that their study is of special relevance. For this purpose, sleep-wake schedules, circadian typology and distal skin temperature (DST) pattern were evaluated. Personality characteristics have also

provided data of interest for the understanding of addictions and SZ, some of them being proposed as possible endophenotypes for these disorders. In SZ+ patients studies are scarce, but they point to a more extreme personality profile with respect to the other two groups, and differentiated from other comorbid diagnoses of dual disorders (DD). For the personality study we have chosen the psychobiological models of Cloninger and Zuckerman as well as the Dickman model to deepen in the study of impulsivity.

The results confirm the presence of maladaptive sociodemographic characteristics with respect to the general population in the three groups, especially in relation to the employment situation. In addition, the two groups with diagnosis of SZ show a worse sociodemographic and clinical profile compared to the SUD group. This is observed with a greater impact on the SZ+ group, which presented more suicide attempts, a lower age of onset of consumption, a longer duration of SUD, a higher number of substances consumed and more previous relapses with respect to the SUD group, as well as a higher level of general psychopathology with respect to the SZ- group. The two groups with SZ had a worse global functioning, greater nicotine dependence and number of prescribed psychotropic drugs, with more milligrams of chlorpromazine in the SZ- group.

As for circadian rhythmicity, the groups with substance use exhibited a tendency towards morningness (more marked in the SUD group), while the patients of the SZ- group belonged mostly to the intermediate circadian typology. Moreover, the SUD group showed a more robust DST pattern compared to the HC group, while the two groups with SZ had worse DST patterns than the SUD group and mixed with respect to the HC group, the SZ group being the one that presented a worse pattern. Patients who followed a residential treatment for their substance use (SUD and SZ+) showed schedules more morningness-oriented and a better pattern of DST with respect to outpatients. In general, the differences found affect the quality of wakefulness more.

In relation to personality characteristics, the results revealed a profile more associated with the SUD, including high scores on the impulsivity, sensation or novelty and aggressiveness scales. On the other hand, the profile most associated with the SZ indicates a greater tendency to negative affect, the avoidance of risks and to present a

magical thought, as well as a lower level of activity, a difficulty in taking responsibility for one's behavior and setting long-term goals, also including problems to empathize and cooperate with other people. In addition, the SZ+ group presented a more extreme personality profile than the other two groups.

Our results suggest that the treatment for SUD, based largely on establishing morningness-oriented and stable guidelines (sleep-wakefulness, activity, feeding,...), may exert a positive influence on the recovery of circadian rhythmicity in consumers, regardless of whether or not they present an additional diagnosis of SZ. This line of research requires further studies in the future as this may contribute to the design of personalized interventions aimed at improving adherence and therapeutic success in these patients. The consideration of the different personality profiles in SUD and / or SZ patients, with emphasis on risk factors, should also benefit the design of prevention and treatment programs. Thus, working on self-control techniques and decision-making strategies in the case of people with SUD could be useful not only to achieve an improvement of the disorder, but also in order to prevent relapses. In the case of people with a diagnosis of SZ, focusing treatment towards strategies for managing emotions and frustration, assuming responsibilities and social skills could bring positive results, even in prodromal phases of the disease. Our study has been a pioneer in the majority of aspects investigated in the SZ+ and, although they should be taken with caution, the results add knowledge to its characterization and allow us to point out that elements of the SUD and the SZ do not merely coexist but we observe differences which may be explanatory factors of the greater clinical severity and worse response to treatment of these patients.

**Keywords:** substance use disorder, schizophrenia, dual schizophrenia, circadian rhythmicity, distal skin temperature, personality, prevention, treatment.



# GLOSARIO DE ABREVIACIONES

Act: Actividad

ActGen: Actividad general

AFFM: *Alternative Five-Factor Model*

Ag-Host: Agresividad-Hostilidad

ANCOVA: análisis de la covarianza

ANOVA: análisis de la varianza

APA: *American Psychiatric Association*

AUT: Autodirección

AVAD: años de vida sana ajustados por la discapacidad

BN: Búsqueda de novedad

BS: Búsqueda de sensaciones

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades y otros problemas de salud

COOP: Cooperación

CS: controles sanos

CSM: *Composite Scale of Morningness*

DAST-20: *Drug Abuse Screening Test*

DGPNSD: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

DII: *Dickman's Impulsivity Inventory*

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición

DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición, texto revisado

DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición

DR: Dependencia de la recompensa

ECA: *Epidemiological Catchment Area*

EDADES: Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España

EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global

EMCDDA: *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*

ER: Evitación del riesgo

EsfTra: Esfuerzo por el trabajo

FIDI: Inventario de Impulsividad Funcional y Disfuncional

FyA: Fiestas y amigos

IC: índice de circadianidad  
Imp: Impulsividad  
Imp-BS: Impulsividad-Búsqueda de sensaciones  
Infreq: Infrecuencia  
Intol: Intolerancia al aislamiento  
IS: estabilidad interdiaria  
IV: variabilidad intradiaria  
L10: valor medio de las diez horas consecutivas de valores mínimos  
LEAD: *Longitudinal Expert with All Data*  
M5: valor medio de las cinco horas consecutivas de valores máximos  
MANCOVA: análisis múltiple de la covarianza  
N-Ans: Neuroticismo-Ansiedad  
NCS: *National Comorbidity Survey*  
NSQ: núcleo supraquiasmático  
OEDA: Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
P1: potencia del primer armónico  
P12: potencia acumulada del doceavo armónico  
PD: patología dual  
PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*  
PANSS-C: Escala compuesta de la PANSS  
PANSS-N: Escala negativa de la PANSS  
PANSS-P: Escala positiva de la PANSS  
PANSS-PG: Escala de psicopatología general de la PANSS  
PGE: Puntuación global de estacionalidad  
PER: Persistencia  
SCID-I: Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I  
Soc: Sociabilidad  
SPAQ: *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire*  
sTAE: subsíndrome TAE  
RA: amplitud relativa  
RA\_10: amplitud relativa multiplicada por 10  
RSEB: *Rating Scale for Emotional Blunting*

SZ: esquizofrenia  
SZ-: esquizofrenia sin trastorno por uso de sustancias comórbido  
SZ+: esquizofrenia dual  
TAE: trastorno afectivo estacional  
TB: trastorno bipolar  
TCI-R: Inventario de temperamento y carácter revisado  
TCP: temperatura corporal periférica  
TDM: trastorno depresivo mayor  
TEE: trastornos del espectro psicótico  
TEE+: trastornos del espectro psicótico duales  
TIS: trastornos inducidos por sustancias  
TL10: hora de L10  
TM: trastorno mental  
TM5: hora de M5  
TMS: trastorno mental severo  
TRAS: Trascendencia  
TRS: trastornos relacionados con sustancias  
TUS: trastorno por uso de sustancias  
UNODC: *United Nations Office on Drugs and Crime*  
VI: variable independiente  
ZKPQ: *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire*



# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.....	23
<b>Tabla 2.</b> Criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.....	24
<b>Tabla 3.</b> Criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.....	25
<b>Tabla 4.</b> Criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.....	37
<b>Tabla 5.</b> Instrumentos de screening para evaluar sintomatología psicótica diseñados o adaptados para ser aplicados en población con consumo de sustancias (reelaborado de EMCDDA, 2019). .....	46
<b>Tabla 6.</b> Instrumentos diagnósticos para la patología dual (reelaborado de EMCDDA, 2019).....	47
<b>Tabla 7.</b> Criterios de inclusión y exclusión de los participantes.....	112
<b>Tabla 8.</b> Datos sociodemográficos. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.....	128
<b>Tabla 9.</b> Datos clínicos generales. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.....	131
<b>Tabla 10.</b> Datos clínicos relativos a la esquizofrenia. Descriptivos (media, desviación típica) y contraste estadístico.....	132
<b>Tabla 11.</b> Datos clínicos relativos al trastorno por uso de sustancias. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.....	134
<b>Tabla 12.</b> Datos sociodemográficos para los grupos TUS, SZ+, SZ- y CS. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.....	135
<b>Tabla 13.</b> Resultados del SPAQ en los grupos TUS, SZ+ y SZ-. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y resultados del ANCOVA.....	136
<b>Tabla 14.</b> Resultados de los horarios de sueño para los grupos TUS, SZ+ y SZ-. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.....	137
<b>Tabla 15.</b> Resultados del CSM en los grupos TUS, SZ+ y SZ-. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico.....	137

<b>Tabla 16.</b> Resultados de los análisis de la temperatura corporal periférica (TCP). Descriptivos (media y error estándar) y datos del MANCOVA (F y $\eta p^2$ ). .....	140
<b>Tabla 17.</b> Resultados de los horarios de sueño para los grupos con consumo (TUS y SZ+) en función del tipo de tratamiento. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico. ....	145
<b>Tabla 18.</b> Resultados de los análisis de la temperatura corporal periférica (TCP) en función del tipo de tratamiento en los grupos con consumo (TUS y SZ+). Descriptivos (media y error estándar) y datos del MANCOVA (F y $\eta p^2$ ). ....	145
<b>Tabla 19.</b> Resultados de las dimensiones de las escalas del TCI-R. Descriptivos (media y error estándar), datos del MANCOVA (F, $\eta p^2$ ) y contrastes entre grupos. ....	146
<b>Tabla 20.</b> Resultados de las escalas y subescalas del ZKPQ. Descriptivos (media y error estándar), datos del MANCOVA (F, $\eta p^2$ ) y contrastes entre grupos. ....	150
<b>Tabla 21.</b> Resultados de las escalas del FIDI. Descriptivos (media y error estándar), datos del MANCOVA (F, $\eta p^2$ ) y contrastes entre grupos. ....	153
<b>Tabla 22.</b> Correlaciones entre variables clínicas y entre estas y variables de ritmicidad circadiana y personalidad con un nivel de significación inferior a 0,01. ....	156
<b>Tabla 23.</b> Correlaciones entre características de personalidad de especial interés para nuestro estudio con un nivel de significación inferior a 0,01. ....	158

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Evolución de las tasas de prevalencia (%) de consumo de sustancias psicoactivas en los últimos 12 meses, en la población española entre 15 y 64 años. Fuente: EDADES (OEDA & DGPNSD, 2019).....	30
<b>Figura 2.</b> Porcentajes de prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas alguna vez en la vida, en la población española de entre 15 y 64 años diferenciados por sexo para el año 2017. Fuente: EDADES (OEDA & DGPNSD, 2019).....	31
<b>Figura 3.</b> Evolución del número de personas admitidas a tratamiento por consumo de las principales sustancias psicoactivas en España a lo largo de los últimos años. Fuente: Informe OEDA & DGPNSD (2018). Indicador de admisiones a tratamiento. ....	33
<b>Figura 4.</b> Función coseno en la que se observan los parámetros principales de un ritmo (reproducido con permiso de Capella, 2018).....	60
<b>Figura 5.</b> Dimensiones del modelo de temperamento y carácter de Cloninger (adaptado de Dolcet, 2006). ....	87
<b>Figura 6.</b> Percentiles obtenidos por los grupos SZ+ y SZ- para las escalas de la PANSS. ....	133
<b>Figura 7.</b> Porcentaje de personas pertenecientes a cada una de las tipologías circadianas medidas con el CSM.....	138
<b>Figura 8.</b> Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos clínicos (media y error estándar).....	139
<b>Figura 9.</b> Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos SZ+ y TUS (media y error estándar).....	141
<b>Figura 10.</b> Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos SZ- y SZ+ (media y error estándar).....	142
<b>Figura 11.</b> Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos SZ- y TUS (media y error estándar). ....	142
<b>Figura 12.</b> Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos CS y TUS (media y error estándar).....	144
<b>Figura 13.</b> Puntuaciones medias directas en las escalas de temperamento del TCI-R.	147

<b>Figura 14.</b> Puntuaciones medias directas en las escalas de carácter del TCI-R. ....	148
<b>Figura 15.</b> Percentiles obtenidos por los tres grupos para las dimensiones de temperamento y carácter del TCI-R. ....	149
<b>Figura 16.</b> Puntuaciones medias directas de las escalas principales del ZKPQ. ....	151
<b>Figura 17.</b> Puntuaciones medias directas de las subescalas del ZKPQ. ....	152
<b>Figura 18.</b> Puntuaciones T para las escalas principales y subescalas del ZKPQ. ....	153
<b>Figura 19.</b> Puntuaciones medias en las escalas del FIDI. ....	154
<b>Figura 20.</b> Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los dos grupos con SZ (SZ+ y SZ-) y el grupo CS (media y error estándar). ....	176
<b>Figura 21.</b> Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los dos grupos con SZ (SZ+ y SZ-) y el grupo TUS (media y error estándar). ....	178

## **Capítulo 1**

# **TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS, ESQUIZOFRENIA Y ESQUIZOFRENIA DUAL**



## 1.1. Trastorno por uso de sustancias

### 1.1.1. Definiciones y características generales

El consumo de sustancias psicoactivas es un fenómeno que ha estado presente a lo largo de la historia de la humanidad y en todas las culturas (Escohotado, 1989). Sin embargo, la adicción a las drogas ha alcanzado una gran relevancia en las últimas décadas debido a diversos factores, entre los que destacan el cambio en la conceptualización de la propia adicción, que pasa a ser entendida como una enfermedad y no como una cuestión de debilidad personal (Baler & Volkow, 2011; Kreek et al., 2012), y las consecuencias que este fenómeno tiene tanto a nivel sanitario como a nivel social en todo el mundo (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2014; Martín & Lorenzo, 2009). Así, la sobredosis es una de las principales causas de muerte en EE.UU. (Winstanley et al., 2012) y el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*; EMCDDA, 2018) estima entre un 1 y un 2 % de fallecimientos anuales entre los consumidores de drogas de alto riesgo, siendo la sobredosis la principal causa de muerte entre estas personas, de las que una amplia mayoría (el 79 %) son hombres. Los trastornos por uso de sustancias (TUS), junto con la anorexia nerviosa, son los trastornos mentales con mayor tasa de mortalidad, e implican una reducción de entre 10 y 20 años en la esperanza de vida de las personas diagnosticadas (para una revisión, ver Chesney et al., 2014), siendo también elevadas las tasas de ideación e intentos de suicidio (Rodríguez-Cintas et al., 2018; Roncero et al., 2016b).

En España, en el año 1985, en plena epidemia del consumo de heroína, se constituyó la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD), con el objetivo de dar una respuesta global y coordinada desde las diferentes instituciones a esta problemática. Sin embargo, a pesar de los avances a los que hemos asistido en los últimos tiempos en el abordaje de las adicciones, tanto en lo referente a su prevención como a su tratamiento, las cifras de consumo continúan siendo elevadas (Degenhardt et al., 2016; Palmer et al., 2009; Sun et al., 2018). Este hecho, unido a las consecuencias del consumo, convierte a los TUS en un problema de salud pública. Según señala la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC)

en su último informe (2017), a lo largo de los últimos años se han incrementado los años de vida “sana” ajustados por la discapacidad (AVAD) asociados tanto a la morbilidad como a la mortalidad derivados del consumo. Los patrones de consumo, el tipo de sustancias consumidas, la forma de adquirirlas, o las consecuencias derivadas de ello también han experimentado cambios relevantes a lo largo de las pasadas décadas (EMCDDA, 2018).

### ➤ **Conceptos básicos**

Existen diferentes términos para hacer referencia a las sustancias que generan adicciones. Entre ellos, destacan el propio término *sustancia* o *sustancia psicotrópica*, empleado por los principales sistemas diagnósticos en nuestro campo -el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) de la *American Psychiatric Association* (APA), y la clasificación estadística internacional de enfermedades y otros problemas de salud (CIE), de la Organización Mundial de la Salud (OMS)-, y el de *droga* o *droga de abuso* que se definen como “aquellas sustancias psicoactivas con acción reforzadora positiva, capaces de generar dependencia psicológica y, también, física, y que ocasionan, en muchos casos, un grave deterioro psicoorgánico y de conducta social” (Martín & Lorenzo, 2009, p. 3).

La OMS define la adicción a las drogas como el “consumo repetido de una o varias sustancias psicoactivas hasta el punto de que el consumidor (denominado adicto) se intoxica periódicamente o de forma continua, muestra un deseo compulsivo de consumir la sustancia o sustancias preferidas, tiene una enorme dificultad para interrumpir voluntariamente o modificar el consumo de la sustancia, y se muestra decidido a obtener sustancias psicoactivas por cualquier método” (OMS, 1994, p. 13). Por su parte, el DSM, en su 5ª edición (DSM-5), señala que la característica principal de los TUS es “la asociación de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos que indica que la persona continúa consumiendo la sustancia a pesar de los problemas significativos relacionados con dicha sustancia” (APA, 2013a, p. 483).

Sin embargo, la adicción no es un fenómeno unitario ni un proceso que se desencadene de manera inmediata, sino que la persona pasa por diferentes etapas.

Becoña (2002) establece 6 fases en este proceso: 1) fase previa o de predisposición, 2) fase de conocimiento, 3) fase de experimentación e inicio al consumo, 4) fase de consolidación, 5) fase de abandono o de mantenimiento y 6) posible fase de recaída. El que la persona decida, en el paso de la segunda a la tercera fase, iniciar el consumo o continuar sin consumir depende de un conjunto de factores de riesgo y protección. Este momento suele coincidir con la adolescencia o la transición a la adultez temprana, etapa clave en el desarrollo de las adicciones (Becoña, 2011). Entre los factores de riesgo enumerados por Becoña (2002) se incluyen los antecedentes familiares de consumo (especialmente por parte de los padres), una historia familiar de conducta antisocial, la privación económica y social, la accesibilidad a las drogas, el rechazo por parte de los iguales, un bajo rendimiento académico, etc. Entre los factores de protección encontramos un buen apego familiar, redes sociales y sistemas de apoyo en la comunidad, baja respuesta a la presión social, cuidado y apoyo de los profesionales del centro educativo, desarrollo de habilidades sociales, creencia en la propia autoeficacia, etc. El estudio de los factores de riesgo y protección contribuye a entender la naturaleza de los TUS, abordar su prevención y mejorar su tratamiento.

### **1.1.2. Diagnóstico**

Como sucede en general en el ámbito de la salud mental, el manual más empleado por los profesionales para clasificar los TUS es el DSM. Dicha clasificación ha sufrido cambios importantes relativos al diagnóstico de las adicciones con la llegada de la última edición. Debido a que durante parte de la fase de recogida de muestra para esta tesis doctoral la versión vigente fue la del DSM-IV-TR (APA, 2000), si bien todos los pacientes que han participado presentan un diagnóstico de TUS considerando los actuales criterios DSM-5 (APA, 2013a), nos parece oportuno comentar ambas ediciones.

El DSM-IV-TR destina un capítulo únicamente para los trastornos relacionados con sustancias (TRS), mientras que el DSM-5 los incluye en un capítulo más amplio en el que incorpora también el trastorno por juego (y que, previsiblemente, incorporará otras adicciones sin sustancia en ediciones posteriores). Ambos manuales distinguen, dentro de los TRS, los trastornos por consumo de sustancias -más comúnmente denominados

TUS- y los trastornos inducidos por sustancias (TIS). Estos últimos incluyen la intoxicación por sustancias, la abstinencia de sustancias y los trastornos mentales inducidos por sustancias o medicamentos, que se describen en otros capítulos de estos manuales. El grupo diagnóstico de los trastornos mentales (TM) inducidos por sustancias o medicamentos, si bien no es el objeto de esta tesis doctoral, es de especial relevancia a la hora de realizar un diagnóstico diferencial. Por ello, a continuación se enumeran las principales características que recoge el DSM-5 sobre los mismos:

- Presencia de síntomas clínicamente significativos asociados a un TM de relevancia.
- Se puede concluir, a partir de la exploración fisiológica, los resultados de laboratorio o la historia clínica, que la sustancia o medicamento puede causar ese TM, y que los síntomas se han desarrollado durante el primer mes tras la intoxicación o abstinencia de dicha sustancia o medicamento.
- La alteración no se explica mejor por un trastorno independiente ya que, o bien antecede a la intoxicación, abstinencia, o exposición a la sustancia o medicamento, o bien el TM persiste tiempo después del cese de la intoxicación o abstinencia (a excepción de los trastornos inducidos por alucinógenos, para los que se establece un tiempo mayor).
- El TM no aparece únicamente en el transcurso de un delirium.
- El TM presenta significación clínica.

Siguiendo con los TIS, nos referiremos brevemente ahora a la intoxicación y la abstinencia de sustancias. Así, el DSM-5 establece que la característica esencial de la *intoxicación* por sustancias es la aparición de un síndrome específico y reversible para esa sustancia que se debe a una ingesta reciente de la misma. Además, aparecen cambios clínicamente significativos -ya sea a nivel conductual o a nivel psicológico- debidos a los efectos fisiológicos de la sustancia, que aparecen durante su consumo o poco tiempo después, y que no se explican mejor por la presencia de otro TM ni por una enfermedad médica. En el caso de la *abstinencia*, la característica fundamental sería la aparición de un síndrome específico que incluye cambios a nivel cognitivo, fisiológico y conductual que es debido al cese o reducción del consumo de una sustancia que se consumía de manera frecuente y prolongada. Estos cambios revisten significación clínica y no se explican mejor por una enfermedad médica o por otro TM.

Finalmente, antes de exponer el diagnóstico de los TUS, nos detendremos en el concepto de tolerancia, de especial relevancia para esta categoría diagnóstica. Así, según el DSM-5, la *tolerancia* vendría definida por la necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de la sustancia para conseguir el efecto deseado o la intoxicación, o por un efecto marcadamente reducido ante el consumo continuado de la misma cantidad de sustancia.

Centrándonos ya en los TUS, la categorización que hace el DSM-IV-TR distingue entre abuso y dependencia de sustancias. Las tablas 1 y 2 resumen los criterios diagnósticos de ambos diagnósticos.

**Tabla 1.** Criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (4ª ed., texto revisado) para el diagnóstico del trastorno de abuso de sustancias.

Patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva 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.
- (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.

Los síntomas no han cumplido nunca los criterios de dependencia de sustancias.

**Tabla 2.** Criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (4ª ed., texto revisado) para el diagnóstico del trastorno de dependencia de sustancias.

Patrón desadaptativo de consumo de la sustancia 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, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
  - (a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
  - (b) el efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.
- (2) abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
  - (a) el síndrome de abstinencia característico de la sustancia.
  - (b) se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- (3) la sustancia se toma 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 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.
- (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.

Para el diagnóstico de dependencia de sustancias el DSM-IV-TR establece una serie de especificaciones en las que no entraremos ya que, como se ha comentado anteriormente, todas las personas que integran nuestra muestra cumplen criterios DSM-5, la clasificación vigente en la actualidad. Esta edición, aunque mantiene la misma estructura que divide los TRS en TUS y TIS, incorpora cambios relevantes en la conceptualización de los TUS. El cambio más notable es la supresión de las categorías de abuso y dependencia de sustancias, aplicando una perspectiva más dimensional a

través de criterios de gravedad. De este modo, las categorías anteriores pasan a formar una sola entidad con los criterios diagnósticos que se recogen en la tabla 3.

**Tabla 3.** Criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ª ed.) para el diagnóstico del trastorno por uso de sustancias.

Un modelo problemático de consumo de sustancias que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta por al menos dos de los hechos siguientes a lo largo de un plazo de 12 meses:

1. Se consume la sustancia con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de sustancias.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir la sustancia, consumirla o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir la sustancia.
5. Consumo recurrente de la sustancia que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de la sustancia a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por el consumo de la sustancia.
7. El consumo de la sustancia provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que implica un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de la sustancia a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por la sustancia.
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
  - a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
  - b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de sustancia.
  - c.

11. Abstinencia, manifestada por alguno de los siguientes hechos:

- a. Presencia del síndrome de abstinencia característico de la sustancia.
- b. Se consume la sustancia (o alguna muy similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

El DSM-5 recoge la posibilidad de diagnosticar un TUS para las siguientes sustancias: alcohol, cannabis, alucinógenos (donde distingue entre feniciclidina y otros alucinógenos, a diferencia del DSM-IV-TR, que establece dos trastornos independientes, uno para alucinógenos, y otro para feniciclidina), inhalantes, opiáceos, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, estimulantes (que incluye cocaína, sustancias anfetamínicas y otros estimulantes sin especificar, a diferencia del DSM-IV-TR, que establece trastornos independientes para anfetaminas y cocaína), tabaco (antes nicotina) y otras o sustancia/s desconocida/s. Existe la posibilidad de diagnosticar intoxicación y/o abstinencia (además de otros trastornos inducidos) para todas estas sustancias y también para la cafeína. Así, en el caso de esta última, solamente es posible diagnosticar trastornos inducidos, pero no es posible diagnosticar un trastorno por consumo de cafeína. Además, en la 5ª edición aparece por primera vez el diagnóstico de abstinencia de cafeína. En relación al tipo de sustancia, las principales diferencias entre las dos últimas ediciones del DSM es que la 5ª edición incorpora el diagnóstico de abstinencia de cannabis y elimina la categoría de *varias sustancias*, de manera que los diagnósticos se harán por separado para cada una de ellas.

Otro de los cambios relevantes en la conceptualización de los trastornos es el relativo a las especificaciones, entre las que distingue tres tipos: gravedad, curso temporal y entorno.

En primer lugar se especifica la gravedad actual del trastorno, distinguiendo entre leve (cuando la persona presenta 2-3 síntomas), moderado (con la presencia de 4-5 síntomas), y grave (si se presentan 6 o más síntomas).

En relación al curso temporal se diferencia entre:

- **Remisión inicial:** aplicable en caso de que, tras haber cumplido los criterios para un TUS, la persona no cumpla ninguno de éstos durante un período de entre 3 y 12 meses, a excepción del criterio que habla de las ansias de consumo, que sí puede cumplirse.
- **Remisión total:** aplicable en caso de que, tras haber cumplido los criterios para un TUS, la persona no cumpla ninguno de éstos durante un período de 12 meses o más. Como en el caso anterior, el criterio relativo a las ansias de consumo sí puede cumplirse.

En este contexto adquiere relevancia el concepto de *craving*, entendido como la necesidad de consumir unida a una falta de control sobre dicho consumo, el cual abarca aspectos tanto psicológicos como fisiológicos (Becoña, 2011).

Finalmente, el criterio que hace referencia al entorno se aplica a aquellas personas que se hallan en un entorno controlado, es decir, en el que no tienen acceso a la/s sustancia/s de consumo. Además, añade un especificador adicional de en terapia de mantenimiento para tabaco y opiáceos.

Por otra parte, la clasificación de la OMS que actualmente se aplica en la práctica clínica, la CIE-10 (OMS, 1992), no hace esa distinción entre TUS y TIS, y presenta en primer lugar todas las sustancias que contempla, así como un apartado para los Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de múltiples drogas o de otras sustancias psicótropas y, posteriormente, enumera los tipos de trastornos que incluye en este capítulo. Entre éstos encontramos: intoxicación aguda, consumo perjudicial, síndrome de dependencia, síndrome de abstinencia, síndrome de abstinencia con delirium, trastorno psicótico, síndrome amnésico, trastorno psicótico residual y trastorno psicótico de comienzo tardío inducido por alcohol u otras sustancias psicótropas, otros trastornos mentales o del comportamiento y trastorno mental o del comportamiento sin especificación. Además, considera la categoría de Abuso de sustancias que no producen dependencia en el capítulo de Trastornos mentales asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos. Finalmente, la CIE-10, como el DSM-IV-TR (y a diferencia del DSM-5), recoge una categoría para trastorno

por consumo de múltiples sustancias. En ésta se especifica que el diagnóstico debe realizarse, en la medida de lo posible, en base a la sustancia principal y emplear la categoría de múltiples sustancias sólo cuando la persona presenta un policonsumo indiscriminado en el que no podemos diferenciar patrones claramente. Si se logran identificar las sustancias, todas ellas deben ser codificadas.

En cuanto al diagnóstico diferencial de los TUS, éste debe realizarse en primer lugar respecto al uso no patológico de la/s sustancia/s consumida/s y a los TUS para otra/s sustancia/s, y después respecto a otros trastornos. En este último caso, el diagnóstico diferencial varía mucho en función de la/s sustancia/s para la/s que se diagnostica el TUS.

### **1.1.3. Epidemiología, curso clínico y especificidades**

Según el último informe de la UNODC (2017), en el año 2015 en torno a un 5 % de la población mundial de entre 15 y 64 años -esto es, unos 250 millones de personas-, había consumido drogas al menos una vez en la vida y, alrededor del 0,6 % de dicha población presentó algún trastorno relacionado con el consumo de sustancias.

#### **➤ Tipo de sustancias**

Si distinguimos en función del tipo de sustancia, el alcohol es la sustancia más consumida. Dentro de las sustancias ilegales, el cannabis es la que presenta mayores tasas de consumo y su consumo de alto riesgo presenta una tendencia creciente. Por otra parte, la heroína y la cocaína fueron las sustancias que más ingresos en urgencias generaron. Además, si bien el consumo de opioides sigue siendo relativamente escaso, esta clase de sustancias son las más nocivas para la salud y se asocian a las formas más problemáticas de consumo. Así, el consumo de opioides se relaciona con una probabilidad entre 5 y 10 veces mayor de morir respecto a personas de la misma edad y sexo. Por otra parte, los casos conocidos de infección por VIH causada por consumo de drogas por vía parenteral se mantienen estables y con una baja incidencia en términos generales, si bien hay variaciones importantes entre países. Estas variaciones son aún

mayores en el caso de la hepatitis C, que causa actualmente más muertes entre los consumidores de drogas que el VIH (EMCDDA, 2018; UNODC, 2017).

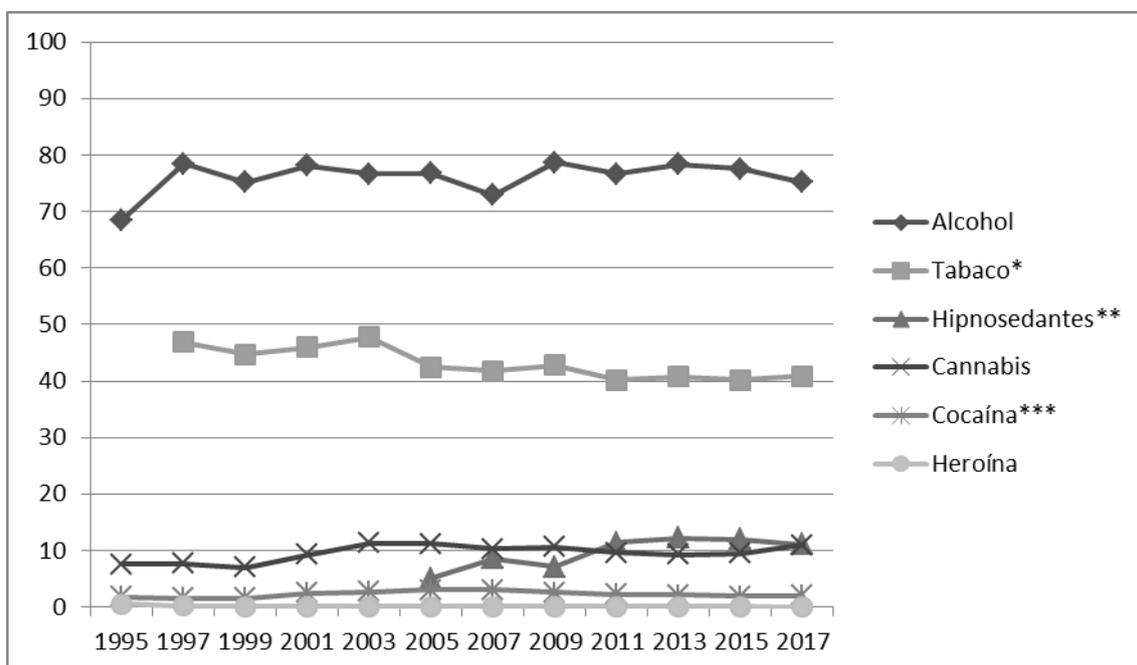
En España contamos con los informes del Observatorio Español de la Droga y las Adicciones (OEDA), dependiente de la DGPNSD, que recoge estadísticas de consumo de sustancias desde el año 1995 y que se confecciona a partir de los datos recabados por diferentes organismos y encuestas. El último informe fue publicado en 2018 y contiene los datos relativos al año 2016, a excepción de los procedentes de la Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES), de la que ya disponemos de los resultados correspondientes al año 2017. A continuación se resumen algunos de los datos más relevantes aportados por este organismo.

### ➤ **Prevalencia del consumo de drogas atendiendo al tipo de sustancia**

Si atendemos a las tasas de prevalencia de consumo alguna vez en la vida, observamos que las sustancias más consumidas por las personas de entre 15 y 64 años fueron el alcohol (91,2 %) y el tabaco (69,7 %) seguidos, por este orden, del cannabis (35,2 %), los hipnosedantes (20,8 %) y la cocaína en polvo (10 %). El resto de sustancias se situaron por debajo del 5 % incluyendo, entre otras, los alucinógenos (4,5 %), las anfetaminas/*speed* (4 %) y el éxtasis (3,6 %) y, a mayor distancia, la heroína (0,6 %) y los inhalantes volátiles (0,6 %).

Si consideramos como dato la prevalencia de consumo de la misma población en los últimos 12 meses, encontramos que el alcohol fue la sustancia más consumida (75,2 %), seguida del tabaco (40,9 %), los hipnosedantes (11,1 %), el cannabis (11 %), la cocaína en polvo (2 %), el éxtasis (0,6 %), las anfetaminas/*speed* (0,5 %), los alucinógenos (0,5 %) y, finalmente, la heroína y los inhalantes volátiles (0,1 %). En la figura 1 se representa la evolución de la prevalencia de consumo de estas sustancias desde que comenzaron a registrarse.

**Figura 1.** Evolución de las tasas de prevalencia (%) de consumo de sustancias psicoactivas en los últimos 12 meses, en la población española entre 15 y 64 años. Fuente: EDADES (OEDA & DGPNSD, 2019).



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

\* Datos disponibles a partir de 1997

\*\* Datos disponibles a partir de 2005

\*\*\* Se recogen las tasas de consumo de cocaína en polvo

Atendiendo a las tasas de prevalencia de consumo diario a lo largo de los 30 días anteriores a la encuesta, encontramos que un 34 % consumió tabaco (lo que supone un incremento relevante respecto a la EDADES anterior), un 7,4 % consumió alcohol, un 5,9 % hipnosedantes y un 2,1 % declaró haber consumido cannabis a diario.

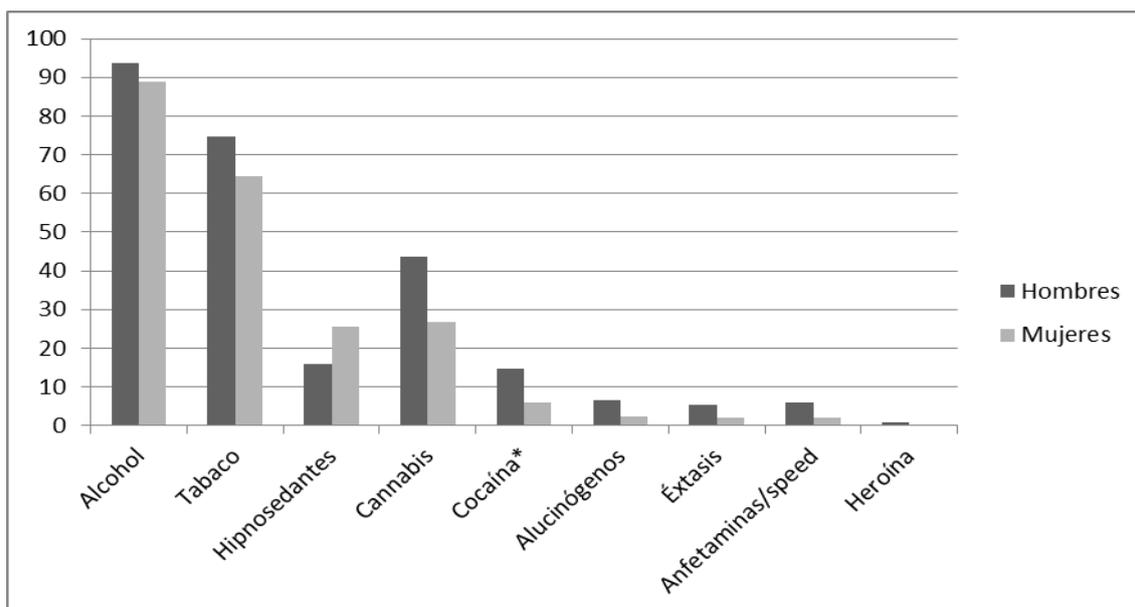
Por otra parte, la tasa de policonsumo -consumo de 2 o más sustancias durante el mismo período de tiempo-, asociada a mayores riesgos, se situó en un 41,2 % en los 12 meses previos a la encuesta, frente a un 42,3 % que consumieron una única sustancia (el 16,5 % restante no consumió ninguna sustancia).

### ➤ Edad de inicio de consumo y diferencias por sexo y edad

En cuanto a la edad de inicio de consumo, centrándonos en las sustancias más consumidas, la más temprana la encontramos en el caso del tabaco y el alcohol (con una media de inicio en torno a los 16,6 años), seguidas del cannabis (con una media de edad de 18,4 años), los inhalantes volátiles (20,1 años), las anfetaminas y los alucinógenos (20,4 y 20,9 años respectivamente), el éxtasis y la cocaína en polvo (21,1 años), la heroína (22,7 años) y, en último lugar, con la edad media de inicio más tardía, los hipnosedantes (34,4 años de media).

El sexo es otra variable relevante. Los hombres presentan mayores tasas de consumo en todos los casos, a excepción de los hipnosedantes y los analgésicos opioides. Además, ellos inician el consumo antes, presentan mayores tasas de policonsumo y constituyen el 83,6 % de las personas admitidas a tratamiento por el consumo de drogas. También se hallan diferencias en el tipo de sustancia o sustancias consumidas en función del sexo, que se muestran en la figura 2.

**Figura 2.** Porcentajes de prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas alguna vez en la vida, en la población española de entre 15 y 64 años diferenciados por sexo para el año 2017. Fuente: EDADES (OEDA & DGPNSD, 2019).



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

\* Cocaína en polvo y/o base

### ➤ **Admisiones a tratamiento**

Un dato muy importante consiste en conocer qué porcentaje de personas solicitan tratamiento para un problema de consumo de drogas. Por ello, el OEDA cuenta con un indicador que refleja el número y características de las personas que reciben tratamiento ambulatorio por este problema. Así, en el año 2016 se realizaron 72.292 admisiones a tratamiento por consumo de drogas (exceptuando el tabaco). Entre las drogas más consumidas, el alcohol fue el que generó en mayor porcentaje de admisiones (36,9 %), seguido de la cocaína (24,7 %), el cannabis (18,4 %), los opioides (16,9 %) y, a mucha distancia, los hipnosedantes (1,5 %) y los estimulantes (1,3 %). El resto de sustancias generaron menos del 1 % de admisiones cada una. Cabe señalar que, si tenemos en cuenta sólo las sustancias ilegales, la sustancia que más admisiones generó por primera vez en la vida fue, por quinto año consecutivo, el cannabis (40,7 %), seguida de la cocaína (39,7 %) y los opioides (13,3 %). Entre los menores de 18 años, el cannabis fue el responsable de más del 96 % de las admisiones. Finalmente, entre las personas admitidas a tratamiento, existe un claro patrón de policonsumo; en 2016, la mitad de las personas admitidas a tratamiento habían consumido alguna otra droga además de la principal durante los 30 días previos. La figura 3 refleja los datos sobre la tendencia en el número de personas admitidas a tratamiento por consumo de sustancias a lo largo de los últimos años.

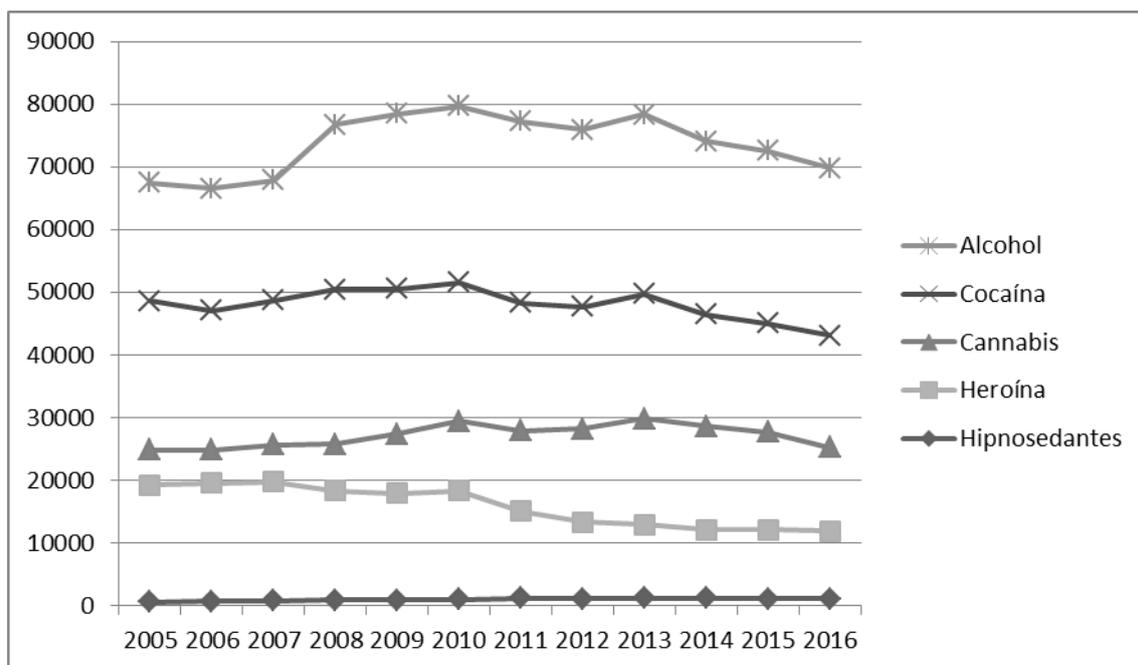
Además, del total de personas admitidas en un tratamiento por consumo de sustancias ilegales, un 83,9 % fueron varones, y la edad media de inicio del tratamiento, en ambos sexos, se situó en los 35 años.

### ➤ **Curso clínico**

En cuanto al curso clínico, el DSM-5 establece que entre los 18 y los 24 años existen tasas de consumo elevadas para casi todas las sustancias, siendo la intoxicación el primer trastorno en aparecer, generalmente en la adolescencia. Sin embargo, para el resto de trastornos, el curso dependerá de la sustancia o sustancias consumidas, la edad de inicio de consumo, así como de las características de la persona consumidora, sus

factores de riesgo, etc., de manera que los TUS presentan una aparición y curso muy variables.

**Figura 3.** Evolución del número de personas admitidas a tratamiento por consumo de las principales sustancias psicoactivas en España a lo largo de los últimos años. Fuente: Informe OEDA & DGPNSD (2018). Indicador de admisiones a tratamiento.



OEDA: Observatorio Español de la Droga y las adicciones; DGPNSD: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

## 1.2. Esquizofrenia

### 1.2.1. Definiciones y características generales

La primera diferenciación entre tipos de psicosis se atribuye a Emile Kraepelin (citado en Adityanjee et al., 1999), pero fue Eugen Bleuler el primero en emplear el término esquizofrenia (SZ) en el año 1908 (citado en Berrios, 2011). Otro momento importante en la conceptualización de esta enfermedad vino de la mano de Kurt Schneider (1959), quien hizo un listado de síntomas que él consideraba que eran exclusivos de la SZ. Al igual que el resto de TM, la SZ no apareció en la clasificación de la OMS hasta la sexta edición de la CIE, en 1949. En el año 1952 la primera edición del DSM ya recogió la SZ como entidad diagnóstica, si bien su conceptualización ha ido

evolucionando a lo largo de las siguientes décadas y sucesivas ediciones. Actualmente, la 5ª edición del DSM aboga por un enfoque más dimensional en comparación con sus predecesoras.

La SZ es un trastorno mental severo (TMS) cuyas características principales son la presencia de síntomas positivos (especialmente alucinaciones, delirios y pérdida de contacto con la realidad) y síntomas negativos (principalmente aislamiento social, disminución del habla espontánea y pérdida de motivación), así como deterioro cognitivo (Owen et al., 2016). Además, es una de las enfermedades que más estigma genera hacia quienes la padecen (Hunt et al., 2018).

Según el DSM-5, los *delirios* son “creencias fijas que no son susceptibles de cambio a la luz de las pruebas en su contra”. La temática alrededor de la que giran estos delirios puede ser muy variada, aunque los más frecuentes son los delirios de persecución, seguidos de los delirios de referencia. Además, existen delirios nihilistas, de grandeza, erotomaniacos, etc. Los delirios pueden ser extravagantes -es decir, claramente inverosímiles- o, por el contrario, pueden ser fenómenos posibles que no son reales en ese momento. Siguiendo la misma fuente, las *alucinaciones* se describen como percepciones en las que no hay estímulo externo y que se producen en un nivel de conciencia adecuado (excluyendo así las alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas que se producen en la transición de la vigilia al sueño y viceversa). Estas experiencias no son voluntarias y la percepción que tiene el sujeto es vívida con el mismo impacto que una percepción normal. Si bien las alucinaciones pueden producirse en cualquier modalidad sensorial, las auditivas son las más frecuentes en los trastornos del espectro psicótico (TEE) y generalmente son en forma de voces que hablan al individuo y/o del individuo.

Otro de los síntomas característicos de la SZ, el *lenguaje desorganizado*, se considera un trastorno formal del pensamiento (a diferencia de los delirios que serían trastornos del contenido del pensamiento). Este síntoma se evalúa a través del discurso del paciente, que puede presentar *tangencialidad* (contestar a las preguntas con respuestas no relacionadas o relacionadas sólo de manera indirecta con aquello por lo que se le está preguntando) o *descarrilamiento* (el paciente cambia de un tema a otro).

También se pueden dar manifestaciones más graves, como la *incoherencia*, en la que el discurso es prácticamente incomprensible (para diagnosticar este síntoma es necesario que dificulte significativamente la comunicación). Otro de los síntomas es el *comportamiento motor desorganizado*, incluyendo la catatonía, que se puede manifestar de diferentes maneras y dificulta la realización de las actividades cotidianas.

Finalmente, el DSM-5 resalta los *síntomas negativos*, cuya morbilidad es especialmente relevante en la SZ con respecto a otros TEE. Entre éstos, destaca la *abulia* o “disminución de las actividades realizadas por iniciativa propia y motivadas por un propósito”, de manera que la persona puede no mostrar interés en ninguna actividad durante largos períodos, y la *expresión emotiva disminuida*. Otros síntomas negativos serían la *anhedonia*, la *asocialidad* o la *alogia*. Finalmente, la sintomatología puede abarcar múltiples y diversas manifestaciones, incluyendo el deterioro cognitivo (Benaiges et al., 2013a,b; Owen et al., 2016), que se halla presente antes del debut de la enfermedad y que se ha relacionado con los resultados terapéuticos (Bowie et al., 2019), así como déficits en la cognición social (Comparelli et al., 2013; Savla et al., 2013), un aspecto determinante en el funcionamiento diario de estos pacientes (Fett et al., 2011; Martínez-Domínguez et al., 2015).

La SZ genera un gran impacto en la vida de las personas diagnosticadas y en su entorno, ya que se asocia a un alto grado de discapacidad y carga de enfermedad (Charlson et al., 2018; Hay et al., 2017; Whiteford et al., 2013), así como a una menor esperanza de vida y muerte prematura, entre cuyas causas destaca la elevada tasa de suicidios (Horthøj et al., 2017; Laursen et al., 2014; Reininghaus et al., 2015).

Actualmente no se conocen tratamientos que puedan curar esta enfermedad por completo, ya que su causa sigue siendo desconocida (Yang et al., 2018), si bien se han desarrollado enfoques terapéuticos prometedores desde una perspectiva no únicamente farmacológica, que alcanzan resultados positivos en la mejoría del estado de estos pacientes (Fernández-Gonzalo et al., 2015; Penadés et al., 2013b, 2018). Existe evidencia que apunta a la conjunción de diversos factores de riesgo, de carácter tanto ambiental como biológico (EU-GEI et al., 2014), aunque un reciente meta-análisis (Belbasis et al., 2018) concluyó que sólo cinco de los 98 factores revisados mostraban

asociaciones robustas como factores de riesgo para el desarrollo de la SZ y otros TEE. Estos cinco factores fueron: uso de cannabis, experimentar adversidades durante la infancia, exposición al estrés en la adultez, una historia de complicaciones obstétricas y un nivel bajo de ácido fólico sérico. Así, en la última década, una parte de la investigación se ha centrado en la búsqueda de biomarcadores (Penadés et al., 2013a; Upthegrove et al., 2014) pero, debido a la dificultad que entraña su estudio, hay investigaciones que tratan de buscar aquellos que se asocien a algunos de los síntomas nucleares de los TM. En el caso de la SZ, una línea de investigación prometedora es la que busca biomarcadores para la cognición en este trastorno (Penadés et al., 2015, 2018; Ribeiro-Santos et al., 2014).

Por último, parece relevante mencionar que hay autores que señalan la necesidad de profundizar en el conocimiento de la estructura latente del espectro psicótico. Así, se destaca que las clasificaciones categoriales no reflejan adecuadamente la realidad (Docherty et al., 2018; van Os et al., 2017), y que sería necesario desarrollar aproximaciones dimensionales (Kotov et al., 2017). Además, diversas variantes genéticas actúan como factor de riesgo para el desarrollo de sintomatología psicótica (Marshall et al., 2017; Walsh et al., 2008) y existe una elevada poligenicidad de las dimensiones psicóticas (Docherty et al., 2015). Por ello, la evidencia señala una superposición de la SZ con otros diagnósticos, que conformarían un espectro y estarían mejor representados de manera dimensional (Craddock & Owen, 2010). Sin embargo, como ya se ha comentado, durante gran parte del período que empleamos en la recogida de los datos que conforman este estudio, la versión vigente del DSM era la 4ª edición revisada. Ello, unido a que esta conceptualización que proponen algunos autores está siendo debatida en la actualidad y no constituye el objeto de estudio de la presente tesis, justifica que el diagnóstico de los participantes seleccionados para nuestra muestra siga los criterios DSM-IV-TR para la SZ (si bien queremos destacar que los cambios realizados hasta el momento en el DSM no implican que nuestros pacientes dejen de cumplir los criterios diagnósticos de la última edición).

### 1.2.2. Diagnóstico

La SZ se ubica, en las principales clasificaciones, junto a otras entidades nosológicas del mismo espectro y se diagnostica en base al criterio clínico y la historia del paciente (Owen et al., 2016). La tabla 4 recoge los criterios diagnósticos de la 4ª edición revisada del DSM.

**Tabla 4.** Criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (4ª ed., texto revisado) para el diagnóstico de la esquizofrenia.

*Síntomas característicos:* Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si se ha tratado con éxito):

- (1) ideas delirantes
- (2) alucinaciones
- (3) lenguaje desorganizado
- (4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
- (5) síntomas negativos

Nota: sólo se requiere un síntoma del primer criterio si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta constantemente los pensamientos o comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

*Disfunción social/laboral:* Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales, o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo al nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

*Duración:* Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el primer criterio (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos y residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o

más síntomas de la lista del primer criterio presentes de forma atenuada (por ejemplo, creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

*Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo:* El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

*Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica:* El trastorno no es debido a los criterios fisiológicos directos de alguna sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

*Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:* Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

El diagnóstico de SZ ha sufrido algunas modificaciones con la aparición del DSM-5, entre las que se encuentran un cambio en la concepción de esta clase diagnóstica hacia una visión más homogénea (Garety & Freeman, 2013) y, quizás el cambio más relevante, la supresión de los subtipos alegando una falta de validez, fiabilidad y estabilidad diagnóstica (APA, 2013b). Sin embargo, respecto a los criterios diagnósticos no se han producido grandes cambios. Así, desaparece la nota especificadora en el primer criterio y se sustituye por otra que establece que de los dos síntomas necesarios para el diagnóstico, al menos uno ha de ser la presencia de ideas delirantes, alucinaciones o lenguaje desorganizado.

Además, el DSM-IV-TR establece una serie de especificadores del curso longitudinal:

- Episódico con síntomas residuales interepisódicos (en este caso se debe especificar si, además, hay síntomas negativos acusados).

- Episódico sin síntomas residuales interepisódicos.
- Continuo (en este caso también se debe especificar si existen síntomas negativos acusados).
- Episodio único en remisión parcial (especificar si hay síntomas negativos acusados).
- Episodio único en remisión total.
- Otro patrón no especificado.
- Menos de 1 año desde los primeros síntomas de la fase activa.

En los especificadores de curso, aparecen también algunos cambios menores en el DSM-5. El primero es que éstos sólo se aplican después de un año de la aparición del trastorno y, por tanto, desaparece el especificador de Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de la fase activa. El segundo es la sustitución de los especificadores Episódico con síntomas residuales interepisódicos y Episódico sin síntomas residuales interepisódicos por especificadores muy similares: Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial o remisión total. Además, se añade un especificador de Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo. Finalmente, se incorporan dos especificadores nuevos: con catatonía (si se cumplen los criterios para la catatonía asociada a otro trastorno mental) y gravedad, que se hace mediante la valoración cuantitativa de la presencia de los síntomas primarios máxima en los últimos 7 días siguiendo una escala tipo de Likert que va de 0 a 4.

Por otra parte, la CIE-10 señala que la SZ “se caracteriza por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, estas últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación de las mismas”. No profundizaremos tampoco aquí en los criterios que la CIE-10 recoge para este trastorno, ya que no existen grandes diferencias entre los dos sistemas diagnósticos.

En cuanto al diagnóstico diferencial, en primer lugar debe descartarse que el trastorno sea debido a los efectos de una enfermedad médica o de una sustancia. Además, el DSM-5 establece que ha de realizarse un diagnóstico diferencial respecto a los siguientes trastornos: el resto de entidades que componen el espectro de los trastornos psicóticos, trastorno depresivo mayor (TDM) y trastorno bipolar (TB) con

características psicóticas o catatónicas, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno dismórfico corporal, trastorno por estrés postraumático, trastornos del espectro autista y trastornos de la comunicación y otros trastornos mentales asociados a un episodio psicótico.

### **1.2.3. Epidemiología, curso clínico y especificidades**

En una revisión a nivel internacional, McGrath et al. (2008) encontraron una tasa de prevalencia para la SZ del 0,6 % y hallaron diferencias en función del sexo (con una ratio de incidencia hombre:mujer de 1,4-1), y del lugar de residencia, así como tasas superiores entre personas inmigrantes. Destaca, asimismo, la existencia de variaciones importantes en las tasas encontradas por los diferentes estudios, las cuales no pueden achacarse a diferencias metodológicas y que apuntan a una distribución no uniforme de los factores de riesgo. Así, el DSM-5 habla de tasas de prevalencia a lo largo de la vida de entre el 0,3 % y el 0,7 %, mientras que en Europa se ha estimado que el 1,2 % de la población presenta un diagnóstico de algún TEE (Wittchen et al., 2011).

La edad típica de inicio de la SZ se sitúa en la adolescencia o adultez temprana (Charlson et al., 2018), con un inicio más tardío en las mujeres con respecto a los hombres (Abel et al., 2010). El primer episodio suele ir precedido de una fase prodrómica en la que se presentan problemas emocionales, conductuales y de pensamiento, con un deterioro del funcionamiento social, así como las primeras manifestaciones de síntomas positivos de corta duración (Addington & Heinssen, 2012; Altamura et al., 2014). El DSM-5 recoge que, si bien el inicio puede ser brusco o insidioso, lo más habitual es que se produzca una aparición gradual de signos y síntomas propios del trastorno. Además, mientras que los síntomas positivos responden mejor al tratamiento y tienden a fluctuar más, tanto los síntomas negativos como los cognitivos tienen un curso más estable y crónico y suelen ser los responsables de un mayor deterioro -incluyendo el funcionamiento social-, si bien existe una gran variabilidad de unos individuos a otros (Owen et al., 2016).

La SZ tiene un curso crónico y se ha señalado que la mediana de personas diagnosticadas con SZ y otros TEE que alcanzan los criterios de recuperación, tanto a

nivel clínico como a nivel social, es tan sólo del 13,5 % sin que se encuentren diferencias entre sexos (Jääskeläinen et al., 2013). Los hombres presentan un peor ajuste premórbido, peor pronóstico, más disfunciones cognitivas y más síntomas negativos que las mujeres -que presentan más síntomas afectivos- si bien las diferencias en el curso clínico podrían estar asociadas a las diferencias en la edad de inicio (Abel et al., 2010; APA, 2013a).

### **1.3. Esquizofrenia dual**

#### **1.3.1. Introducción a la patología dual**

El término Patología Dual (PD), acuñado por Stowell (1991), hace referencia a la concurrencia de un TUS y otro TM en un mismo individuo (EMCDDA, 2019). La elevada prevalencia de esta categoría ha hecho que en muchas ocasiones el término PD sólo se use en aquellos casos que presentan un TUS y un TMS, especialmente de la esfera psicótica o afectiva (Di Lorenzo et al., 2014; Rodríguez-Jiménez et al., 2008).

Se han empleado diferentes expresiones para referirse a este grupo de pacientes, siendo las más utilizadas las de PD, trastornos duales, comorbilidad y diagnóstico dual. Este último término es el que se utiliza con mayor frecuencia en el ámbito anglosajón. Sin embargo, estas denominaciones se han aplicado a personas con diagnósticos muy heterogéneos y presentan, además, diferentes implicaciones según el contexto. Así, la denominación de PD es la más aceptada en castellano (Szerman et al., 2014) y hay autores que rechazan las etiquetas de comorbilidad o diagnóstico dual por entender que están basadas en sistemas diagnósticos categoriales lo cual implica, entre otras cosas, no prestar la atención necesaria a las diferencias individuales entre los sujetos y un solapamiento entre diagnósticos, reduciendo la validez de los mismos (Szerman, 2016).

En un sentido estricto, el término PD se utiliza para designar aquellos casos en que uno o más TUS y otro TM ocurren simultáneamente en una misma persona, siendo ambas entidades primarias y etiológicamente independientes. Sin embargo, se plantean grandes dificultades a la hora de establecer dicha independencia, por lo que actualmente se acepta una acepción más amplia del término, que abarca el conjunto de las posibles

relaciones que se pueden dar entre ambas entidades (Torrens et al., 2011), que se pueden presentar de forma simultánea o secuencial a lo largo de la vida de la persona (Szerman & Martínez-Raga, 2015).

La PD ha despertado un interés creciente en las últimas décadas debido a su elevada prevalencia, a la gravedad que reviste esta condición tanto desde el punto de vista clínico como desde una perspectiva psicosocial, así como a su mal pronóstico y los elevados costes sanitarios que implica (Krausz et al., 2013; Marquez-Arrico et al., 2019; Morojele et al., 2012).

### **1.3.2. Esquizofrenia dual: definición y características generales**

La esquizofrenia dual (SZ+) hace referencia a la comorbilidad entre la SZ y uno o más TUS. Éste ha sido uno de los grupos diagnósticos a los que mayor atención se ha prestado dentro de la PD, debido a que los pacientes con SZ presentan una elevada prevalencia vital de TUS, habiéndose encontrado tasas entorno al 50 % que varían según la sustancia de consumo que se considere (Bourque et al., 2013; Mazzoncini et al., 2010; Shiffer et al., 2010).

El consumo de sustancias ha sido señalado como un factor de riesgo para el desarrollo de SZ (Wobrock et al., 2009). En concreto, el consumo de cannabis ha sido el más ampliamente estudiado (Cookey et al., 2014; Libuy et al., 2018; Moore et al., 2007), habiéndose asociado con una aparición más temprana de los síntomas psicóticos (Tosato et al., 2013). Además, se ha observado que experimentar síntomas psicóticos en personas diagnosticadas de SZ es un factor de riesgo para consumir sustancias (Swendsen et al., 2011) y que el consumo de sustancias en estos pacientes tiene consecuencias importantes, tanto en el curso clínico de la enfermedad (Crocker & Tibbo, 2018; Smith et al., 2014; Suokas et al., 2010), como en los resultados terapéuticos (Lynn-Starr et al., 2017).

Sin embargo, el estudio de este grupo de pacientes entraña dificultades importantes y no resulta fácil recabar evidencia científica con una calidad adecuada por lo que, cuando se habla de pacientes SZ+, en ocasiones se alude a conocimientos extrapolados

de estudios realizados con pacientes con SZ- y pacientes con TUS de manera independiente (Roncero et al., 2016a).

### 1.3.3. Evaluación y diagnóstico

Los sistemas diagnósticos fallan a la hora de contemplar la heterogeneidad de los pacientes duales (Szerman & Peris, 2019), ya que muchos de los problemas que recogen bajo una única etiqueta comparten pocas características en la realidad (van Os et al., 2013). Este problema se agrava cuando los trastornos con los que trabajamos son, por definición, comórbidos. Así, realizar un correcto diagnóstico es una de las principales dificultades en el campo de la PD, existiendo una tendencia al infradiagnóstico. Los sistemas de clasificación diagnóstica utilizados en salud mental no contemplan esta categoría y no contamos todavía con unos criterios comunes y unificados, de manera que el diagnóstico se realiza por consenso clínico cobrando, además, una especial relevancia el diagnóstico diferencial (Szerman, 2016).

Uno de los principales problemas que nos encontramos a la hora de diagnosticar la comorbilidad es la diferenciación entre los efectos -tanto agudos como crónicos- del consumo de sustancias y la abstinencia de las mismas, respecto a los síntomas de un TM primario. Así, el DSM diferencia, según recogen Torrens et al. (2010), entre:

- **Trastorno primario:** trastornos cuya sintomatología no se debe a los efectos del consumo de alguna sustancia ya que, o bien se produce durante un período de abstinencia prolongado o de consumo ocasional de la/s sustancia/s, o la aparición de los síntomas precede 2 semanas o más al inicio del consumo o, si la sintomatología comienza dentro de un período de consumo excesivo, se mantienen 4 semanas o más después de finalizado dicho período.
- **Efectos esperados:** esta categoría abarca síntomas que aparecen habitualmente en el contexto de una intoxicación o abstinencia de sustancias, de las que ya hemos hablado antes, y presentan características muy diferentes en función de la/s sustancia/s consumida/s.
- **TIS:** como su nombre indica, sus síntomas estarían provocados por los efectos de alguna/s sustancia/s, de forma que son excesivos para lo que cabría esperar en el contexto de una intoxicación o síndrome de abstinencia. Además, los

síntomas cumplen todos los criterios para el diagnóstico de algún TM, se producen durante un episodio de consumo excesivo o dentro de las 4 semanas que suceden al mismo, y la/s sustancia/s consumida/s pueden provocar la sintomatología observada.

Uno de los objetivos en el campo de la PD es, por tanto, lograr que el paciente se mantenga abstinentes para poder así dilucidar si los síntomas son debidos al consumo o, por el contrario, nos encontramos ante un TM primario (Assanangkornchai & Edwards, 2012). Esta tarea no siempre resulta fácil y conviene prestar atención a los síntomas prodrómicos o a los síntomas no específicos como, por ejemplo, una disminución del autocuidado, pensamientos extraños o aislamiento social (EMCDDA, 2019). A pesar de los numerosos avances en el campo de la salud mental, los TM continúan siendo, mayoritariamente, síndromes o agrupaciones de síntomas para los que no tenemos marcadores biológicos específicos (Torrens et al., 2010). Mientras no contamos con procedimientos directos para la validación de estos diagnósticos, el “patrón oro” actualmente es la evaluación longitudinal, llevada a cabo por un experto y que tenga en cuenta todos los datos disponibles, procedimiento que se ha recogido bajo las siglas LEAD (*Longitudinal Expert with All Data*) (Kranzler et al., 1997; Spitzer, 1983).

### ➤ **Diagnóstico de la esquizofrenia dual**

El consumo de sustancias puede dificultar el diagnóstico de SZ y otros trastornos psicóticos ya que, en ocasiones, es complicado discernir si los síntomas son inducidos por la/s sustancia/s o si, por el contrario, son de naturaleza primaria (Crockford & Addington, 2017). La presencia de síntomas negativos y cognitivos, una historia familiar de SZ, síntomas positivos típicos de este diagnóstico, una sintomatología independiente del tipo o cantidad de sustancia consumida, así como un curso marcado por la persistencia de los síntomas psicóticos a pesar de la abstinencia, apuntarían a la presencia de un trastorno primario (Balderston & Crockford, 2014). Sin embargo, la realidad en la práctica clínica indica que en numerosas ocasiones las personas que son diagnosticadas con un trastorno psicótico inducido, terminan siendo diagnosticadas de un trastorno psicótico primario (Niei-Pynttari et al., 2013; Sara et al., 2014). También se da el caso contrario, que los pacientes reciban un diagnóstico de SZ y, más adelante, se

les diagnostique un TUS, ya sea porque habían ocultado el consumo de sustancias o porque éste se inició con posterioridad (Arias et al., 2013a; Bahorik et al., 2014). Por ello, cobra una especial relevancia realizar una adecuada evaluación clínica que ha de incluir (Roncero et al., 2016a): exploración de los síntomas de la esfera psicótica y otra posible sintomatología de tipo mental, inicio y gravedad de los síntomas, historial de consumo y relación temporal con la sintomatología psicótica, severidad de la adicción, análisis funcional de la sintomatología psicótica y el consumo, ideación suicida, posible deterioro cognitivo, antecedentes familiares de TM y de consumo, factores de riesgo y protección, momento de cambio respecto a la adicción, tratamientos previos y actuales y prescripción de psicofármacos.

Por otra parte en el caso de la PD y, por tanto, de la SZ+, contamos con pocos instrumentos de evaluación específicos, y la elección de uno u otro dependerá de si nos encontramos en un contexto epidemiológico, de investigación o clínico, así como de los objetivos de la evaluación, la experiencia de los profesionales que la realizan y el tiempo disponible para la misma. En términos generales, podemos diferenciar entre instrumentos de *screening* e instrumentos diagnósticos. Dada la complejidad de estas patologías y sus relaciones, los instrumentos de *screening* pueden resultar de gran utilidad a la hora de evaluar a los pacientes con un diagnóstico de TUS, de manera que podamos saber si es necesario prestar especial atención a algún área, tratando de hallar indicadores tempranos de posibles comorbilidades que nos ayuden a intervenir de manera temprana.

#### ➤ **Instrumentos de *screening***

Dentro de los instrumentos de *screening*, existen algunos diseñados o adaptados para ser aplicados en pacientes con consumo de sustancias. La tabla 5 recoge algunos de los instrumentos que propone el EMCDDA (2019) que permiten evaluar sintomatología psicótica, junto con sus principales características.

**Tabla 5.** Instrumentos de *screening* para evaluar sintomatología psicótica diseñados o adaptados para ser aplicados en población con consumo de sustancias (reelaborado de EMCDDA, 2019).

Instrumento	Características
<b><i>Symptom Checklists-90-Revised (SCL-90-R)</i></b> (Derogatis et al., 1973)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoadministrado.</li> <li>- Duración: 30 minutos.</li> <li>- Evalúa síntomas primarios distribuidos en 10 dimensiones (entre ellas, ideación paranoide y psicoticismo).</li> <li>- Sensibilidad elevada y especificidad moderada para TM en personas con TUS.</li> </ul>
<b><i>Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire (PDSQ)</i></b> (Zimmerman & Mattia, 2001)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoadministrado.</li> <li>- Duración: 20 minutos.</li> <li>- Evalúa 13 TM según criterios DSM-IV (incluyendo TEE y TUS).</li> <li>- Alto valor predictivo.</li> </ul>
<b><i>Mental Health Screening Form (MHSF-III)</i></b> (Carroll & McGinley, 2001)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrevista semi-estructurada.</li> <li>- Duración: 15 minutos.</li> <li>- Requiere entrenamiento.</li> <li>- Evalúa problemas mentales distribuidos en categorías (incluida la SZ), en personas en tratamiento por TUS.</li> </ul>
<b><i>Modified Mini Screen (MMS)</i></b> (OASAS, 2005)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heteroadministrado.</li> <li>- Duración: 15 minutos.</li> <li>- Requiere entrenamiento.</li> <li>- Identifica alteraciones mentales, incluyendo las relacionadas con sintomatología psicótica.</li> <li>- Basada en cuestiones y criterios del DSM-IV, la SCID y el MINI.</li> </ul>
<b><i>Co-occurring Disorders Screening Instrument for Severe Mental Disorders (CODSI-SMD)</i></b> (Sacks et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heteroadministrado.</li> <li>- Duración: menos de 5 minutos.</li> <li>- Requiere entrenamiento.</li> <li>- Determina la presencia de cualquier TM.</li> </ul>
<b><i>Measurement in Addiction for Triage and Evaluation (MATE)</i></b> (Schippers et al., 2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiene una parte autoadministrada y una heteroadministrada.</li> <li>- Duración: 1 hora.</li> <li>- Requiere entrenamiento.</li> <li>- Sólo proporciona diagnósticos de TUS, pero identifica aquellas personas que necesitan una evaluación diagnóstica.</li> </ul>

<b>Dual Screening Instrument (DDSI) (Mestre-Pintó et al., 2014)</b>	<b>Diagnosis Instrument</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heteroadministrado.</li> <li>- Duración: 20-25 minutos.</li> <li>- Requiere entrenamiento.</li> <li>- Diseñado específicamente para detectar comorbilidad en pacientes con TUS a partir de la PRISM.</li> </ul>
---	-----------------------------	--

CIF: Clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y la salud. OASAS: Office of Alcoholism and Substance Abuse Services. MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*. SCID: *Structured Clinical Interview for DSM*. PRISM: *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders*.

### ➤ Instrumentos diagnósticos

En la actualidad disponemos de varias entrevistas diagnósticas basadas en los criterios DSM y/o CIE, que se recogen en la tabla 6. Todas ellas requieren un cierto grado de entrenamiento para poder ser correctamente aplicadas, y todas permiten diagnosticar tanto SZ como TUS.

**Tabla 6.** Instrumentos diagnósticos para la patología dual (reelaborado de EMCDDA, 2019).

<b>Instrumento</b>	<b>Características</b>
<b>Diagnostic Interview Schedule (DIS) (Helzer, 1981)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrevista estructurada.</li> <li>- Duración: 1,5-2 horas.</li> <li>- Actualmente existe la versión adaptada a criterios DSM-IV, así como una versión computerizada (Robins et al., 2000).</li> </ul>
<b>Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (Janca et al., 1994)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conjunto de herramientas que confirman una entrevista semi-estructurada.</li> <li>- Duración: 1-2 horas.</li> <li>- Evalúa TMS.</li> </ul>
<b>Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) (Nurnberger et al., 1994)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrevista semi-estructurada.</li> <li>- Duración: 2-3 horas.</li> <li>- Evalúa TUS y TEE, entre otros.</li> <li>- Permite diagnósticos múltiples con datos cronológicos.</li> </ul>

<b><i>Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)</i></b> (Lecrubier et al., 1997)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrevista estructurada.</li> <li>- Duración: 15-20 minutos.</li> <li>- Basada en criterios DSM y CIE.</li> <li>- La versión original proporciona diagnósticos del eje I, incluyendo TUS y TEE.</li> </ul>
<b><i>Composite International Diagnostic Interview (CIDI)</i></b> (WHO, 1998)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrevista estructurada.</li> <li>- Duración: 2 horas.</li> <li>- Basada en criterios CIE.</li> <li>- Cuenta con 22 secciones que incluyen TUS y TEE.</li> <li>- Evalúa comorbilidad y varios aspectos adicionales.</li> </ul>
<b><i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders-I (SCID-I)</i></b> (First et al., 1997)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrevista semi-estructurada.</li> <li>- Duración: 1-2 horas.</li> <li>- Basada en criterios DSM.</li> <li>- Evalúa los TM del eje I.</li> </ul>
<b><i>Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM-IV)</i></b> (Hasin et al., 2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrevista semi-estructurada.</li> <li>- Duración: 1-3 horas.</li> <li>- Basada en criterios DSM.</li> <li>- Diseñada para evaluar comorbilidades</li> </ul>

OMS: Organización Mundial de la Salud

### 1.3.4. Epidemiología, curso clínico y especificidades

Existe una relación significativa entre las conductas adictivas y los TM, de forma que la comorbilidad entre ambas entidades es un fenómeno muy común (Arias et al., 2013a; Hasin et al., 2011). Sin embargo, se hallan grandes diferencias en las tasas de prevalencia encontradas en los diferentes estudios. Ello se debe en gran medida a diversos aspectos metodológicos como la procedencia y el tamaño de la muestra, los instrumentos y criterios seleccionados para evaluar y diagnosticar a los sujetos, o los indicadores considerados en cada estudio.

Los primeros datos epidemiológicos disponibles en el campo de la PD proceden de grandes estudios comunitarios llevados a cabo en EE.UU. en los años 90. El primero de ellos, el *Epidemiological Catchment Area* (ECA) (Regier et al., 1990), encontró que el 29 % de las personas con un TM presentaban un TUS comórbido y que el 37 % de las personas con un trastorno por consumo de alcohol y el 53 % con un trastorno por consumo de cualquier otra sustancia presentaban, además, un TM. En otros términos,

presentar un TM supuso un riesgo 2,7 veces mayor de presentar un TUS y tener un TUS supuso un riesgo 4,5 veces mayor de tener un TM. En todos los casos, las tasas de prevalencia en población institucionalizada fueron muy superiores. Los TM más prevalentes entre las personas que presentaron un TUS fueron los trastornos de ansiedad, trastornos afectivos, trastorno de la personalidad antisocial y SZ. Las mayores ODD ratios se encontraron para estos dos últimos trastornos. La cocaína fue la sustancia que se asoció a las tasas de comorbilidad más elevadas. El segundo estudio, el *National Comorbidity Survey* (NCS) (Kessler et al., 1994) mostró comorbilidad superiores al ECA, siendo los TM más frecuentes la SZ (78 %), el TB tipo I (30,3 %), el TB tipo II (40,4 %) y el TDM (23 %).

Centrándonos en datos más actuales, el TDM es el TM que más frecuentemente se asocia a los TUS, con tasas de comorbilidad de entre el 12-80 % y los TEE, concretamente la SZ, con tasas que oscilan entre el 30-66 %. Aproximadamente el 32 % de los pacientes con un diagnóstico de la esfera afectiva presenta también un TUS, mientras que la tasa se eleva hasta el 50 % en el caso de los pacientes con un diagnóstico de SZ (Hunt et al., 2018; Lai et al., 2015), excluyendo, en todos los casos, la nicotina y la cafeína como sustancias.

En Europa no disponemos de datos epidemiológicos globales, y los datos provienen de estudios realizados en diferentes países que presentan diferencias importantes entre ellos y que deben interpretarse con cautela (Torrens et al., 2017). A partir de los datos existentes, el EMCDDA ha estimado que el 50 % de las personas con TUS presentan un TM (EMCDDA, 2019). Estudios realizados con muestras clínicas han hallado también tasas de comorbilidad entre los TM y los TUS superiores al 50 %, independientemente de las entidades que se consideren como diagnóstico principal a la hora de definir la muestra (Araos et al., 2014; Arias et al., 2013b; Cridland et al., 2012; Martins & Gorelick, 2011). En general, los datos sobre la distribución de los trastornos en Europa coinciden con los mencionados anteriormente a nivel mundial (Torrens et al., 2017; EMCDDA, 2019).

En España, el estudio Madrid (Arias et al., 2013a), realizado también con muestras clínicas, encontró una tasa del 61,8 % de PD y estudios más recientes confirman la elevada tasa de TM en personas con TUS (Daigre et al., 2019). En cuanto a la distribución por sexo, Miquel et al. (2011) señalan, en su revisión, que los TM diagnosticados en pacientes que presentan PD se distribuyen de manera similar a los TM no duales.

Por otra parte, las sustancias más consumidas por los pacientes con PD -sin tener en cuenta la nicotina- son el alcohol, el cannabis y la cocaína (Arias et al., 2013a; Toftdahl et al., 2016), siendo el patrón más frecuente el del policonsumo (EMCDDA, 2019; Youssef et al., 2016).

➤ **Perfil clínico y sociodemográfico, curso clínico y especificidades de los pacientes con patología dual**

Las tasas de PD son superiores en hombres (Lev-Ran et al., 2013; Sánchez-Peña et al., 2012). El perfil sociodemográfico es el de un hombre soltero, con estudios primarios y que convive con su familia de origen, es pensionista o está desempleado, y tiene más antecedentes familiares de TUS (Araos et al., 2014; Arias et al., 2013a; Carrà et al., 2015; Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Sánchez-Peña et al., 2012).

A nivel clínico, la concurrencia de un TUS y un TM suele exacerbar los efectos de cada una de estas entidades diagnósticas (Araos et al., 2014; Westra et al., 2011; San et al., 2016). Así, la PD se ha asociado con un inicio más temprano y un curso crónico (Di Lorenzo et al., 2014; Jiménez-Castro et al., 2010), más síntomas psiquiátricos y una mayor severidad de los mismos, policonsumo (Casares-López et al., 2011), una menor calidad de vida (Benaiges et al., 2012), mayor comorbilidad médica (Han et al., 2017), más intentos de suicidio (Youseff et al., 2016; Zhornitsky et al., 2012) y actos violentos (Fazel et al., 2009; Greenberg & Rosenheck, 2014), deterioro neuropsicológico (Adan et al., 2017a; Benaiges et al., 2013a,b), así como mayores tasas de visitas a los servicios sanitarios, más hospitalizaciones y mayor duración de las mismas (Cridland et al., 2012; Schmol et al., 2015). Además, la presencia de PD se ha asociado con una adherencia

pobre al tratamiento, más complicaciones durante el mismo, mayores tasas de recaídas y peores resultados terapéuticos (Krawczyk et al, 2017; Najt et al., 2011).

### ➤ **Epidemiología de la esquizofrenia dual**

Las tasas de prevalencia de TUS entre las personas diagnosticadas de SZ son elevadas y superiores a las encontradas entre la población general (EMCDDA, 2019), de forma que aproximadamente el 50 % de los pacientes con SZ presentan o presentarán un TUS comórbido (Brunette et al., 2018; Green & Khokhar, 2018). El ECA señaló que presentar un diagnóstico de SZ supone un riesgo 4,6 veces mayor de desarrollar un TUS si lo comparamos con el resto de la población (Rieger et al., 1990) y el NCS (Kessler et al., 1994), como ya se ha comentado, encontró cifras superiores. El estudio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), realizado específicamente en población con TEE, encontró una prevalencia del 60 % de TUS entre estos pacientes (Swartz et al., 2006).

Las sustancias más consumidas por los pacientes SZ+ son el alcohol, el cannabis y los estimulantes (incluyendo la cocaína), aunque muchos de ellos son policonsumidores (Araos et al., 2014; Barkus & Murray, 2010; Green, 2005; Roncero et al., 2013). Así, en el caso del alcohol, se ha postulado que los pacientes diagnosticados de SZ podrían consumirlo como medio para desinhibirse en las relaciones sociales, mejorar su estado anímico, e incluso para controlar las alucinaciones; aunque hay estudios que apuntan a que el consumo de esta sustancia no influiría tanto sobre los síntomas psicóticos sino en la sintomatología depresiva (Barrowclough et al., 2014). Por otra parte, el consumo de cannabis, cuya prevalencia es más elevada durante los primeros episodios psicóticos que en pacientes con SZ crónica, podría desempeñar un papel en el deterioro cognitivo que sufren estos pacientes, se asocia con la presencia de más síntomas positivos y podría favorecer la aparición de síntomas negativos (Hunt et al., 2018; Large et al., 2014; Smith et al., 2014). En el caso de los estimulantes, se estima un 9 % de los pacientes con TEE los consumen si bien existen grandes variaciones en las tasas entre países (Sara et al., 2015). El consumo de estimulantes en pacientes con SZ es 4 veces superior a aquellos sin diagnóstico de SZ (Roncero et al., 2007), y se ha sugerido que estos pacientes podrían consumirlos para incrementar su nivel de energía, pensar con mayor

claridad, así como para paliar parte de la sintomatología psicótica. Sin embargo, se ha demostrado que el consumo de cocaína interfiere el tratamiento farmacológico con antipsicóticos que se prescribe habitualmente a estos pacientes (para una revisión más exhaustiva sobre los efectos y distribución de las diferentes sustancias, ver Roncero et al., 2016a).

Finalmente, si bien en este estudio no consideramos la nicotina como TUS, la prevalencia del consumo de esta sustancia en pacientes con SZ+ se sitúa en torno al 90 % y, generalmente, empiezan a fumar antes del debut de la enfermedad (Roncero et al., 2016a). También presentan un consumo elevado de estimulantes legales, incluyendo la cafeína (Casas et al., 2006).

#### ➤ **Perfil clínico y sociodemográfico, curso clínico y especificidades de los pacientes con esquizofrenia dual**

El perfil sociodemográfico de los pacientes con SZ+ es similar al que describimos para los pacientes con PD en general. A nivel clínico, si comparamos a los pacientes con TUS con los pacientes con SZ+, estos últimos presentan una mayor morbilidad, menor adherencia al tratamiento, menor predisposición para el cese del consumo y, por tanto, peores resultados terapéuticos (Compton et al., 2009; EMCDDA, 2019; Horsfall et al., 2009; Turkington et al., 2009).

Sin embargo, cuando comparamos a las personas con un diagnóstico de SZ+ con aquellas que presentan únicamente un diagnóstico de SZ, los estudios muestran resultados dispares. Así, se ha constatado que el consumo de sustancias exacerba los síntomas de la SZ (Bennett et al., 2009; Schmidt et al., 2011) y que los pacientes con SZ+ presentan especificidades en comparación con los pacientes SZ- (Roncero et al., 2016a). A nivel general, en los pacientes SZ+ se observa un inicio anterior del TM (Donoghue et al., 2014; Gearon & Bellack, 2000), más episodios psicóticos (Rodríguez-Jiménez et al., 2010), más intentos de suicidio (Suokas et al., 2010; Togay et al., 2015), más conductas violentas (Fazel et al., 2009; Haddock et al., 2013), mayores dosis de antipsicóticos prescritos (Batel, 2000; Laudet et al., 2000), mayores tasas de

hospitalización y un mayor uso de los servicios sanitarios y de urgencias (Schmidt et al., 2011), así como un menor cumplimiento terapéutico (EMCDDA, 2019).

Si atendemos a los estudios que se centran en sintomatología más específica hallamos resultados contradictorios, aunque una gran parte no encuentra diferencias significativas entre ambos grupos a nivel psicopatológico (Adan et al., 2017a). Así, existen estudios que no hallan diferencias en la sintomatología psicótica evaluada mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (James et al., 2011; Malchow et al., 2013a,b), mientras que un meta-análisis conducido por Talamo et al. (2006) concluyó la presencia de más síntomas positivos y menos síntomas negativos en pacientes SZ+ considerando la misma escala. Este último hallazgo se corresponde con lo observado por Peters (2009) empleando la *Rating Scale for Emotional Blunting* (RSEB). En relación a los síntomas negativos, Bangalore et al. (2008) no encontraron diferencias entre grupos, mientras que Wobrock et al. (2009) hallaron menos alogia y un menor deterioro atencional en pacientes con trastornos del espectro psicótico duales (TEE+) frente a pacientes con sólo TEE. Por otra parte, también se han evidenciado diferencias en los estudios que evalúan la sintomatología depresiva y ansiosa que acompaña con frecuencia a estos diagnósticos (Wobrock et al., 2009). En este sentido, se han hallado correlaciones entre una menor sintomatología negativa y la presencia de TEE+, pero se desconoce si existe una relación causal (Bourque et al., 2013). Además, se ha puesto de relieve la importancia de la emoción en la SZ+, actuando como un posible factor de mantenimiento (Bourque et al., 2013; Frajo-Apor et al., 2016).

Es necesario profundizar en las posibles causas de los diferentes perfiles clínicos, ya que existen estudios que apuntan a que una mayor severidad en la sintomatología podría estar asociada a un deterioro cerebral, pero los resultados continúan sin ser concluyentes. Si nos centramos en muestras que únicamente contemplan el diagnóstico de SZ, generalmente el grupo SZ+ sufre un mayor deterioro cerebral, pero éste no siempre se corresponde con un mayor deterioro en determinadas áreas (para una revisión, Adan et al., 2017a). La evidencia disponible respecto a un posible deterioro cognitivo en la SZ+ con respecto a la SZ- es controvertida. Así, si atendemos al rendimiento cognitivo en general, hay estudios que encuentran una peor ejecución en el grupo SZ+ respecto al SZ- (Epstein et al., 2014), estudios que no encuentran diferencias

(Benaiges et al., 2013a) y otros que constatan de una mejor ejecución del grupo SZ+ (Cunha et al., 2013). Por otra parte, si nos centramos en el funcionamiento ejecutivo, es frecuente encontrar evidencia que apunta a una mejor ejecución en los pacientes SZ+ en comparación con los SZ- (Benaiges et al., 2013b; Cunha et al., 2013; Rabin et al., 2011; Schnell et al., 2009). Se ha sugerido que esta mejor ejecución podría deberse a una menor vulnerabilidad cognitiva en estos pacientes (Schnell et al., 2009), ya que los déficits cognitivos se han propuesto como un endofenotipo para la SZ (Snitz et al., 2006). Esta propuesta va en la línea de los autores que hablan del grupo SZ+ como un subgrupo de pacientes con SZ con un mejor ajuste premórbido, un mejor funcionamiento ejecutivo y mejores habilidades sociales con respecto a los pacientes SZ-, factores que ayudarían al individuo a conseguir las sustancias consumidas (Arndt et al., 1992; Loberg et al., 2012; Rodríguez-Sánchez et al., 2011). Sin embargo, hay estudios que no apoyan esta teoría (Jockers-Scherübl et al., 2007; Ringen et al., 2011). Cabe señalar, además, que existe una influencia de la edad en este patrón, de manera que se da un mayor deterioro del grupo SZ+ con la edad (Benaiges et al., 2013a; Mohamed et al., 2006). Todos estos resultados han de ser interpretados con cautela debido a las diferencias metodológicas de los estudios y la heterogeneidad de las muestras, como la edad, el tipo de sustancia consumida, la medicación, la edad de inicio de consumo, el dominio cognitivo evaluado, etc. (Benaiges et al., 2010; Rodríguez-Jiménez et al., 2010).

En este sentido, como comentaremos en apartados posteriores, profundizar en líneas de investigación centradas en el estudio de la ritmicidad circadiana y los rasgos de personalidad en esta población, podría aportar resultados prometedores a la hora de establecer posibles endofenotipos en un futuro.

### **1.3.5. Abordaje terapéutico de la patología dual**

La medicina de precisión ha sido definida por el *National Research Council Committee* (NRCC) como “un enfoque emergente para el tratamiento y prevención que tiene en consideración la variabilidad personal en los genes, el entorno y el estilo de vida” (NRCC, 2011). En este sentido, cobra especial relevancia la identificación de poblaciones e individuos de riesgo y la prevención (Perna & Nemeroff, 2017). Este

enfoque tiene en cuenta que no todas las personas responden de la misma manera al tratamiento y que las propuestas terapéuticas que aparecen en las guías clínicas excluyen a una parte de los pacientes (Fraguas et al., 2017; Goldberger & Buxton, 2013). Adoptar esta perspectiva parece especialmente relevante en una entidad diagnóstica que ni siquiera aparece en la mayor parte de guías clínicas.

El tratamiento de los pacientes con PD conlleva dificultades importantes asociadas a su peor curso clínico y pronóstico, pero también a las características del propio sistema asistencial (Moore et al., 2018). Así, no es raro que los pacientes con PD acudan a dispositivos diferentes para abordar el tratamiento de cada uno de los trastornos comórbidos. Estos dispositivos pertenecen a redes asistenciales distintas, de manera que la persona no recibe un abordaje integral, sino que es atendida por profesionales diferentes en centros diferentes, no siempre coordinados entre sí. Ello perjudica la evolución de los pacientes e incluso puede provocar que experimenten lo que se ha denominado síndrome de la puerta equivocada, al tener que alternar entre dispositivos sin encontrar una respuesta adecuada a sus necesidades (San, 2004). La SZ+ no es una excepción y la realidad es que contamos con opciones de tratamiento limitadas. Así, muchos de los datos que conocemos provienen de tratamientos para la reducción del consumo de sustancias en pacientes con SZ (Green & Khokhar, 2018). Además, en los últimos años, las elevadas tasas de policonsumo, así como de comorbilidad psiquiátrica entre los pacientes con adicciones, han supuesto nuevos retos que apuntan a la necesidad de contar con unidades especializadas en las que se realicen tratamientos integrales (Bergly et al., 2014; Szerman et al., 2014; Usieto et al., 2006).

Rubio et al. (2010) recogen los principales tipos de abordajes terapéuticos existentes:

- **Intervención secuencial.** En este modelo el paciente es tratado de manera secuencial, independiente y por equipos terapéuticos distintos para cada uno de los trastornos que presenta, primero en una red asistencial (ya sea de salud mental o de drogodependencias) y después en la otra. El orden depende de diferentes variables. El principal inconveniente de este modelo es que, al no reconocer la PD como entidad en sí misma, no tiene en cuenta sus

características específicas ni las interacciones entre los trastornos que la conforman.

- **Intervención en paralelo.** En ésta, al igual que en anterior, el paciente es atendido en redes asistenciales diferentes para cada uno de los trastornos que conforman la PD, con la diferencia de que el tratamiento se aborda de manera simultánea. El ser atendido por equipos profesionales diferentes suele conllevar una falta de coordinación, así como el posible solapamiento e interferencia de ambas intervenciones.
- **Intervención integral.** En este modelo terapéutico el paciente se trata por un mismo equipo para las dos patologías, de manera simultánea, global e integrada, atendiendo a las especificidades de la PD y, por tanto, a la interrelación entre las entidades que la conforman. El abordaje puede aplicarse tanto en centros no específicos como en centros específicos, siendo esta segunda opción la situación ideal. La evidencia disponible hasta el momento apunta a que es el abordaje con mayores logros en cuanto a reducir significativamente el consumo de sustancias y las hospitalizaciones, así como en mejorar el estado general de los pacientes (Greenfield et al., 2015; San et al., 2016; van Wamel et al., 2015).

El abordaje ha de hacerse, además, desde una perspectiva biopsicosocial (Szerman, 2016) y teniendo en cuenta la combinación concreta que se da en cada individuo en cuanto al tipo de TM y el tipo de TUS, ya que cada uno de ellos presentará necesidades específicas (Priester et al., 2016). Una buena rutina podría ser la de introducir instrumentos de *screening* para la detección de TM en los centros de atención a TUS en aras de realizar una detección precoz de los mismos ya que se conoce, por ejemplo, que el tiempo que la SZ permanece sin ser tratada se asocia negativamente con un peor pronóstico, de manera que una intervención temprana incidirá positivamente sobre el mismo (Altamura et al., 2014; Sommer et al., 2016).

## **Capítulo 2**

# **RITMICIDAD CIRCADIANA**



## **2.1. Introducción a la cronobiología y los ritmos biológicos**

La cronobiología es la ciencia que se encarga del estudio de los ritmos biológicos. Su nacimiento se ubica a principios del siglo XX, si bien se considera que el estudio más riguroso de los fenómenos cíclicos se produce a partir de los trabajos pioneros de Aschoff y Halberg en la década de los años 50 del siglo pasado (para una revisión, ver Adan, 2004).

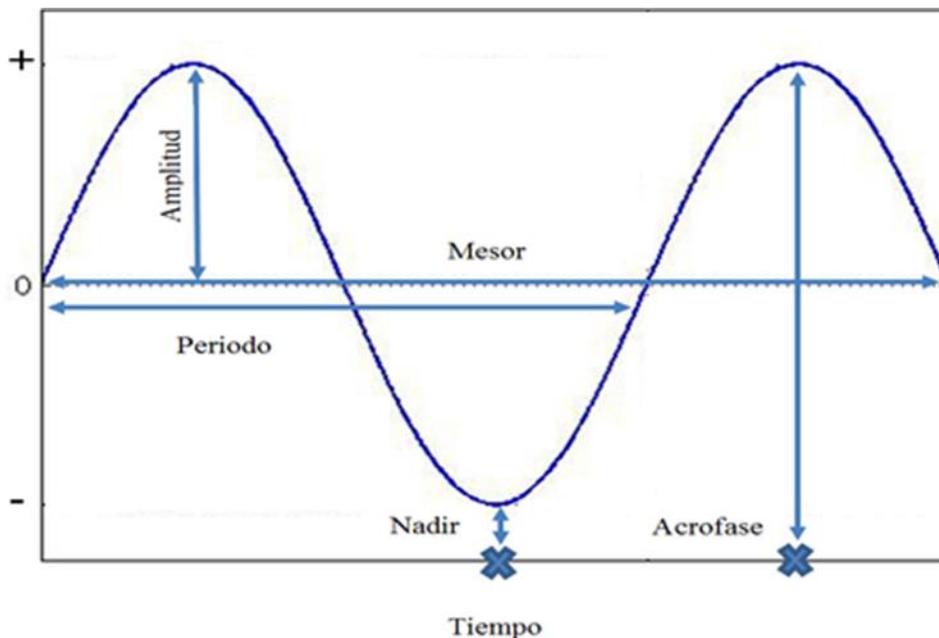
Los ritmos biológicos son fenómenos que se repiten a intervalos regulares y están ampliamente presentes en la naturaleza, en una gran variedad de organismos -desde bacterias a organismos complejos-, y en diferentes niveles de organización, que abarcan desde los procesos celulares simples a las conductas complejas. Ejemplos de ritmos biológicos serían las ondas cerebrales o el latido del corazón (Adan, 2004; Bhadra et al., 2017; Cambras & Díez-Noguera, 2014).

El ser humano presenta una expresión rítmica, tanto en parámetros biológicos como comportamentales, que aporta diversas ventajas entre las que se encuentra la de anticiparse a los cambios cíclicos que se producen en el ambiente, facilitando así la adaptación del organismo a su entorno (Salgado et al., 2009; Reinberg & Ashkenazi, 2003). Además, la expresión rítmica es esencial para mantener el estado de salud y adquiere una especial relevancia en la sociedad actual, en la que controlamos a nuestro antojo la exposición a un buen número de variables ambientales como la luz o la temperatura. Así, los ritmos biológicos tienen un carácter endógeno, de manera que pueden persistir bajo condiciones ambientales constantes (cuando esto sucede se dice que el ritmo entra en curso libre) pero, además, los organismos cuentan con sistemas que les permiten medir el paso del tiempo y calibrarse mediante señales ambientales que actúan como sincronizadores externos a las que denominamos dadores de tiempo o sincronizadores. Entre éstos, el más importante para los seres humanos es el ciclo de luz-oscuridad (Martínez-Nicolas et al., 2017; Ortiz-Tudela et al., 2012; Rajaratnam & Arendt, 2001).

Los ritmos biológicos pueden representarse en una gráfica y se caracterizan por una serie de parámetros, entre los que destacan (Adan, 2004; Tamosiunas & Toledo, 2010):

- **Período** ( $\tau$ , tau). Se define como el intervalo de tiempo necesario para que se produzca un ciclo u oscilación completa. Nos permite diferenciar entre ritmos de frecuencia baja, media y alta.
- **Frecuencia**. Es el número de ciclos que se producen por unidad de tiempo.
- **Acrofase** ( $\Phi$ , phi). Se corresponde con la hora del día en que se produce el pico máximo de la variable objeto de estudio.
- **Nadir**. Se corresponde con la hora en que se produce el pico mínimo de la variable objeto de estudio.
- **Amplitud**. Definida como la mitad de la distancia entre el valor máximo y el valor mínimo de la función, que representa la variabilidad del período considerado. Nos permite cuantificar la magnitud del ritmo.
- **Mesor**. Es el valor medio de la función a lo largo de un período completo. Suele coincidir con el punto medio entre los picos y los valles de la curva coseno.

**Figura 4.** Función coseno en la que se observan los parámetros principales de un ritmo (reproducido con permiso de Capella, 2018).



Los ritmos biológicos se pueden clasificar en función de diferentes parámetros, pero la clasificación más habitual se realiza en función de su frecuencia. La unidad de frecuencia más empleada es el día ambiental (24 horas), de forma que los ritmos se clasifican en tres grandes grupos (Tamosiunas & Toledo, 2010):

- **Ritmos ultradianos.** Tienen una frecuencia superior a un ciclo por día y, por tanto, un período inferior a 20 horas. Ejemplos de ritmos ultradianos son la tasa cardíaca o la secreción hormonal.
- **Ritmos circadianos.** Estos ritmos tienen una frecuencia cercana al día y un período que oscila entre las 20 y las 28 horas. Algunos ejemplos serían la temperatura corporal, la secreción de cortisol o, probablemente el más conocido, el ciclo de sueño-vigilia.
- **Ritmos infradianos.** Tienen una frecuencia menor de un ciclo por día y un período mayor de 28 horas. Como ejemplos de este tipo de ritmos tenemos la menstruación o los ritmos estacionales.

La cronobiología se ha centrado especialmente en el estudio de los ritmos de periodo circadiano, ya que son relativamente estables, fácilmente detectables y están implicados en una gran cantidad de procesos fisiológicos relacionados con la salud, así como en procesos psicológicos y conductuales, de manera que tienen una gran relevancia clínica y social (Adan, 2004; Çalıyurt, 2017; Cambras & Díez-Noguera, 2018).

## **2.2. Los ritmos circadianos**

### **2.2.1. Bases biológicas. El sistema circadiano**

La ritmicidad circadiana se genera a nivel endógeno, pero cuenta con una serie de mecanismos que permiten medir el paso del tiempo, de forma que los ritmos que se generan presentan una oscilación de aproximadamente 24 horas. Esto es, existe en condiciones normales una sincronización de las funciones corporales con las condiciones ambientales o exógenas (Rosenwasser, 2009). Estos mecanismos constituyen lo que se denomina sistema circadiano, una red integrada de estructuras internas que cuenta con una organización jerárquica y que contribuye a la generación,

mantenimiento y sincronización de dichos ritmos, cuyo adecuado funcionamiento es fundamental para nuestra salud (Rajaratnam & Arendt, 2001). La existencia del sistema circadiano permite que los ritmos continúen expresándose en presencia de señales ambientales anómalas (Albrecht et al., 2012; Tassinio et al., 2018). Este sistema está compuesto principalmente por tres elementos: los relojes circadianos, las vías de entrada y las vías de salida.

### ➤ **Relojes circadianos**

La principal estructura del sistema circadiano de los mamíferos se localiza anatómicamente en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, que ejerce de marcapasos o reloj central (Welsh et al., 2010). Si el NSQ sufre algún tipo de lesión, en el organismo se produce una pérdida de ritmicidad. Este núcleo integra los inputs que recibe para ajustar la información temporal y genera señales que envía al resto del organismo y que determinan la puesta en marcha de procesos fisiológicos, psicológicos y/o conductuales (Albrecht et al., 2012; Tassinio et al., 2018).

Además, el sistema circadiano cuenta con diversos osciladores periféricos dentro y fuera del encéfalo que, si bien tienen una cierta autonomía, están controlados en última instancia por el reloj central. Si el reloj central falla, los relojes periféricos acaban desfasándose también y, finalmente, se produce una desincronización interna. Estos osciladores se encuentran presentes en prácticamente todos los tejidos del organismo, han de hallarse sincronizados entre sí y con el entorno, y tener la capacidad de responder a estímulos y de comunicarse entre ellos y con el reloj central para un adecuado funcionamiento (Albrecht, 2012; Dibner et al., 2010; Welsh et al., 2010).

### ➤ **Vías de entrada**

Las vías aferentes transportan al sistema circadiano información del exterior. Así, el NSQ recibe información de estímulos ambientales que oscilan rítmicamente y que se denominan dadores de tiempo o sincronizadores periféricos. Distinguimos dos tipos de vías aferentes, aquellas que transmiten información de tipo lumínico y las que transmiten información de otro tipo como, por ejemplo, información metabólica o sobre

los horarios de alimentación (Acosta-Galvan et al., 2011; Colwell, 2011; Dallman et al., 2012; Guilding & Piggins, 2007).

Se conocen dos vías que transportan información lumínica o fótica, la indirecta o geniculohipotalámica y la directa o retinohipotalámica. Esta última es especialmente relevante debido a que, como ya hemos comentado, el principal sincronizador externo del sistema circadiano es el ciclo de luz-oscuridad (Roennenberg et al., 2007; Rosenwasser, 2009; Wright et al., 2013). Así, la retina cuenta con unas células ganglionares que no intervienen en la visión y que envían directamente la información fótica al NSQ. Estas células poseen unos receptores con un pigmento fotosensible llamado melanopsina, especialmente sensible a la luz azul (luz de, aproximadamente, 460-480 nanómetros de longitud de onda), que ejerce una especial influencia sobre el sistema circadiano (Albrecht, 2012; Rahman et al., 2008).

#### ➤ **Vías de salida**

El sistema circadiano genera señales temporales que envía al resto del organismo a través de las vías eferentes, que transportan información para regular y expresar los diferentes ritmos (Golombek & Rosenstein, 2010).

Dentro de estas vías, que pueden ser de tipo nervioso u hormonal, destaca la que conecta el NSQ con la glándula pineal. Esta glándula es la principal responsable de la secreción de melatonina, una hormona que desempeña un papel fundamental en el sistema circadiano, ya que actúa en diferentes partes del organismo ejerciendo una acción reguladora. Su secreción se produce durante la noche con un marcado ritmo circadiano y muy ligada a la actividad del NSQ. La melatonina es la señal química de oscuridad y, por tanto, es de gran relevancia para el inicio y mantenimiento del sueño en las especies diurnas (Kim et al., 2013). Su ritmo de secreción depende de la iluminación, de manera que si nos exponemos a la luz durante la noche ésta se inhibe y, si nos exponemos a luz (especialmente a la luz azul) durante el día, se producirá un adelanto de fase en su secreción y un aumento de concentración durante la noche (para una revisión, ver Bonmati-Carrion et al., 2014). Por otra parte, en el ciclo de secreción de la melatonina el pico de mínima concentración se situaría entre las 7 h. y las 9 h., el

*dim light melatonin onset* (DLMO), que es el indicador de fase más fiable para la melatonina, se produce en condiciones de luz tenue -generalmente entre las 21 h. y las 22 h.- como demostraron Lewy et al. (1989, 1999) en sus experimentos pioneros, y la melatonina alcanza el pico de máxima concentración en plasma entre las 2 h. y las 4 h. de la madrugada (Zawilska et al., 2009). Además, esta hormona no sólo ejerce funciones en el sistema circadiano, sino que presenta otras propiedades importantes para el organismo, entre las que destaca su potente acción antioxidante y antiinflamatoria (Esposito & Cuzzocrea, 2010; Korkmaz et al., 2009).

Para finalizar este apartado, cabe señalar que la variabilidad en la ritmicidad circadiana se explica, en parte, por variaciones genéticas. Se han identificado múltiples genes implicados en el funcionamiento del sistema circadiano que, en conjunto, han recibido el nombre de “genes reloj”. Los que han sido merecedores de más atención por parte de la comunidad científica son los genes *Clock* (Circadian Locomotor CycleKaput), *Per* (Period) y *Cry* (Cryptochrome) (Archer et al., 2018; Chang et al., 2019; Janich et al., 2011; Kim et al., 2017). Estos genes controlan los ritmos circadianos mediante una expresión cíclica y determinadas mutaciones polimorfismos en ellos se han asociado con alteraciones del sistema circadiano (Takahashi et al., 2008), destacando las implicaciones de *Per* en la fase de los ritmos circadianos y la tipología circadiana de los individuos.

## **2.2.2. Evaluación de los ritmos circadianos**

### **2.2.2.1. La tipología circadiana**

En el estudio de los ritmos circadianos ha cobrado relevancia la diferencia individual denominada tipología circadiana o cronotipo. Ésta hace referencia a variaciones en diversos parámetros en función de la hora del día, en los que subyace una diferencia de fase. Determina, por ejemplo, la hora a la que tenemos sueño -que, si estamos bien sincronizados con el entorno, coincidirá con el período nocturno-, o la hora en que presentamos un mejor rendimiento cognitivo, o nos encontramos más activados físicamente. Esta tipología considera tres grupos: matutino, intermedio o ningún-tipo y vespertino. Así, las personas con una tipología matutina se acuestan y se

levantan temprano y presentan un mejor rendimiento -tanto físico como cognitivo- durante la mañana (avance de fase), mientras que los vespertinos presenta un patrón con un evidente retraso de la acrofase respecto a los matutinos y momentos óptimos por la tarde o incluso la noche (Adan et al., 2012). Las personas vespertinas, si han de adaptarse a un horario social que les obligue a madrugar, presentan más somnolencia diurna y necesidad de dormir siesta, así como menor duración del sueño y más dificultades para conciliarlo (Antúnez et al., 2014).

Se ha estimado que en la población adulta alrededor del 20 % pertenece a cada uno de los grupos extremos -matutino y vespertino-, mientras que la mayor parte de la población pertenece al grupo intermedio (60 %) (Adan & Natale, 2002). La tipología circadiana se ha relacionado con la expresión de la ritmicidad biológica y con diferencias en lo referente a estilos de vida y hábitos de salud. Así, la tipología vespertina se ha asociado con hábitos menos saludables, un afrontamiento más deficitario del estrés, menor calidad de vida y un peor ajuste académico y laboral (Adan et al., 2010; Antúnez et al., 2015; Bakotic et al., 2017; Danielsson et al., 2016; Fabbian et al., 2016; Suh et al., 2019), siendo además un factor de riesgo para el desarrollo de diferentes problemas de salud mental (para una revisión, ver Antúnez et al., 2014).

La tipología circadiana está influida por la edad, de forma que con los años tendemos a puntuaciones más matutinas (Adan et al., 2012; Kim et al., 2010), y el sexo, presentando los hombres puntuaciones más vespertinas que las mujeres (Adan & Natale, 2002; Fabbian et al., 2016). Por otra parte, también se halla influida por factores ambientales como la exposición lumínica (Adan et al., 2012) incluso durante los primeros meses de vida, encontrándose mayores tasas de personas con una tipología vespertina entre aquellas nacidas en meses con un fotoperiodo más largo (primavera y verano) (Mongrain et al., 2006; Natale & Adan, 1999). Además, recientemente, se ha señalado que la hora de puesta del sol podría ser la variable ambiental que más determina la tipología circadiana (Randler & Rahafar, 2017). Finalmente, en la expresión de esta diferencia individual intervienen también los genes reloj, habiéndose estimado que presenta un 50 % de heredabilidad (Barclay & Gregory, 2013; Chang et al., 2019; Coogan & McGowan, 2017; Kalmbach et al., 2017). Así, se han hallado asociaciones entre la tipología circadiana y determinados polimorfismos en algunos

genes reloj (Adan et al., 2012), los cuales también se han relacionado con el sueño y alteraciones del mismo (Landolt & Dijk, 2017).

Una de las ventajas que presenta esta diferencia individual es que es fácilmente medible mediante cuestionarios de auto-evaluación, que han sido validados en diferentes países y que han mostrado buena fiabilidad y correlaciones elevadas entre ellos (Adan et al., 2012; Di Milia et al., 2013), si bien se ha criticado su validez externa y la falta de correlatos robustos con evaluaciones objetivas que respalden este constructo (Putilov, 2017).

#### ***2.2.2.2. Medidas biológicas: la temperatura corporal periférica***

El análisis de los datos rítmicos requiere una metodología que difiere de las técnicas estadísticas y matemáticas convencionales. Para ello, se emplean básicamente dos tipos de procedimientos, uno basado en el método cosinor para el análisis de datos paramétricos y otro para el análisis de datos no paramétricos. El método cosinor, que fue descrito por el equipo de Halberg en 1967, ajusta los datos a una función coseno mediante el método de mínimos cuadrados (esto es, los ajusta a una curva sinusoidal, que es una curva en la que los valores se repiten cada cierto tiempo) y, a partir de ahí, calcula diversos índices. Este método resulta de gran utilidad en cronobiología, ya que se puede aplicar a datos no equidistantes como son los datos rítmicos. Como ejemplo, el ritmo de actividad en los humanos que presenta una distribución asimétrica con aproximadamente 8 horas de descanso frente a 16 horas de actividad (Batinga et al., 2015; Martinez-Nicolas et al., 2017).

Por otra parte, para poder estudiar los relojes biológicos debemos registrar medidas indirectas de su funcionamiento. La selección de estas medidas o marcadores rítmicos se hace en función de la facilidad para registrarlos y de su capacidad para reflejar el orden temporal interno. Estos marcadores, además, han de ser periódicos, presentar una buena amplitud y ser fácilmente registrables -preferentemente, a través de métodos no invasivos- a intervalos frecuentes durante períodos de tiempo suficientes (Sarabia et al., 2008; Touitou & Haus, 1994). Entre las medidas más utilizadas se encuentran la temperatura corporal, así como la secreción de cortisol y melatonina (Van Someren, 2000; Rol de Lama et al., 2006). La temperatura corporal periférica (TCP) ha empezado

a usarse recientemente debido a que puede medirse de manera no invasiva y cómoda, refleja el orden temporal interno de manera fiable y presenta un marcado componente endógeno (Bonmati-Carrion et al., 2014; Harper-Smith et al., 2010; Martínez-Nicolas et al., 2013). Además, el ritmo de la TCP se ha mostrado válido para la detección del ciclo sueño-vigilia (Ortiz-Tudela et al., 2014), uno de los ritmos circadianos más relevantes para los seres humanos. Por todo ello, hemos seleccionado este marcador como método para evaluar el funcionamiento circadiano en nuestra investigación.

### ➤ **Temperatura corporal periférica**

La TCP se mide generalmente en las muñecas o los tobillos -zonas donde se encuentran los principales vasos sanguíneos que la regulan- y correlaciona negativamente con la temperatura central (Sarabia et al., 2008). Así, la TCP presenta sus valores máximos durante la noche como resultado de la vasodilatación periférica causada por la inhibición simpática que se produce en esa franja horaria (Blazquez et al., 2012; Martínez-Nicolas et al., 2014). Los valores más bajos aparecen durante el periodo diurno, a excepción de una elevación que se produce en torno a las 16 h. aunque la persona no ingiera alimentos (Sarabia et al., 2008), la cual se corresponde con la depresión post-pandrial ligada a la expresión del ritmo circasemidiano (alrededor de 12 horas) de actividad-reposo. El ciclo de la TCP está relacionado con el de otros ritmos circadianos como el ciclo de sueño-vigilia o la secreción de melatonina (Bonmati-Carrion et al., 2013; van Marken-Lichtenbelt et al., 2006). Además, a pesar de que la TCP puede verse afectada por factores como la temperatura ambiental, la luz, la actividad o el sueño tiene, como hemos comentado, un marcado componente endógeno que se puede observar tras aplicar procedimientos de desenmascaramiento (Martínez-Nicolas et al., 2013).

Para analizar el ritmo circadiano de la TCP se emplean diferentes metodologías que consideran distintos parámetros (nos centraremos aquí únicamente en nombrar aquellos con los que vamos a trabajar). Así, mediante el método cosinor se obtienen el mesor, la amplitud y la acrofase (todos ellos descritos anteriormente). Por otra parte, se realiza un análisis de Fourier con los 12 primeros armónicos, así como el cálculo del índice de circadianidad (IC) -para el que se emplean dichos armónicos-, que mide el poder del

componente circadiano frente al componente ultradiano. Finalmente, dentro de los análisis paramétricos, el test de Rayleigh nos proporciona un índice de valor entre 0 y 1, y se considera un indicador de la estabilidad del ritmo (Batschelet, 1965). Todos estos parámetros se basan en la curva sinusoidal. Sin embargo, el ritmo de TCP presenta una distribución asimétrica a lo largo del día por lo que este método, si bien permite obtener una información cuantitativa fiable, sólo proporciona una descripción general del ritmo y, por ello, se emplean adicionalmente métodos no paramétricos (Batinga et al., 2015; Van Someren et al., 1999).

Mediante los análisis no paramétricos obtenemos el índice de estabilidad interdiaria (IS), que refleja la estabilidad del ritmo durante los ciclos evaluados; la variabilidad intradiaria (IV), que aporta información sobre la fragmentación del ritmo a lo largo de un ciclo; M5, que es el valor medio de las cinco horas consecutivas de valores máximos de temperatura y TM5 (la hora correspondiente a M5); L10, que es el valor medio de las diez horas consecutivas de valores mínimos de temperatura y TL10 (la hora correspondiente a L10); la amplitud relativa (RA), que oscila entre 0 y 1, y la amplitud relativa multiplicada por 10 (RA\_10), indicando los valores superiores una mejor ritmicidad. Adicionalmente, se calculan también los parámetros de valor máximo, mínimo y medio del ciclo de temperatura (Ortiz-Tudela et al., 2010).

La TCP, cuyo patrón cambia con la edad (Batinga et al., 2015), ha sido empleado para evaluar el funcionamiento rítmico en diferentes patologías como la obesidad (Corbalán et al., 2011) o el trastorno respiratorio del sueño (Martinez-Nicolas et al., 2017) y, recientemente, ha comenzado a usarse en adicciones (Capella et al., 2018) y patología dual (Antúnez et al., 2016) en nuestro grupo de investigación.

### **2.3. Introducción a la implicación del sistema circadiano en la salud**

El buen funcionamiento del sistema circadiano es esencial para la salud y cambios en éste repercuten sobre diversas funciones esenciales para el organismo. Sin embargo, el estilo de vida del ser humano ha cambiado mucho desde los orígenes de la especie, cuando las condiciones de vida se regían más por las condiciones ambientales y éstas eran menos manipulables. En la actualidad podemos controlar un gran número de

variables ambientales y hemos modificado también nuestra manera de vivir (por ejemplo, los horarios de comida y de sueño). Como se ha comentado, el ciclo de luz-oscuridad es el principal sincronizador de nuestro sistema circadiano y, en la sociedad actual, estamos expuestos a un patrón de iluminación que va en contra del patrón natural; es decir, nos exponemos poco a la luz natural por las mañanas y nos sobreexponemos a la luz por la tarde y la noche. Una exposición no adecuada a la luz se ha asociado, por ejemplo, con un sueño más fragmentado y de menor calidad (Martínez-Nicolas et al., 2011). Además, existe el llamado *jet-lag* social, que sería la discrepancia entre los horarios de los días laborables y los fines de semana, y que es mucho más frecuente entre las personas vespertinas. Ambos factores generan una desincronización entre el orden temporal interno y los factores externos que, en algunos casos, puede llegar a provocar cronodisrupción, es decir, la pérdida de la expresión rítmica (Erren & Reiter, 2009; Erren & Reiter, 2013; Martínez-Nicolas et al., 2011; Tassinio et al., 2018). La cronodisrupción se produce cuando existe una falta de coordinación entre el reloj principal o NSQ y el resto del organismo por una alteración en el funcionamiento de cualquiera de sus componentes (Dixit et al., 2017), y se puede manifestar mediante avances o retrasos de fase extremos o mediante la desincronización de los ritmos internos de diferentes variables (Garaulet & Madrid, 2010).

El desajuste del sistema circadiano o cronodisrupción se ha mostrado perjudicial para la salud, tanto física como mental (Archer et al., 2018). Así, se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, cáncer, obesidad, síntomas depresivos, insomnio, peor rendimiento cognitivo y peor rendimiento académico (Baron & Reid, 2014; Bonney et al., 2013; Davis et al., 2001; de Bruin et al., 2017; Foster et al., 2013; Morris et al., 2015; Touitou, 2013).

Además, la sobreexposición a la luz durante la tarde/noche y la escasa exposición a la luz natural durante el día contribuyen a retrasar los ritmos (Khalsa et al., 2003), ya que la luz actúa como una señal activadora de la actividad neurofisiológica que incrementa la temperatura central y promueve la secreción de cortisol y la actividad cardiovascular, entre otros muchos parámetros (Lucas et al., 2014). Por el contrario, la exposición a una luz de intensidad elevada durante las mañanas se ha asociado a un avance de fase en la TCP (Martínez-Nicolas et al., 2011). Por otra parte, la

vespertina extrema se ha relacionado con hábitos de vida menos saludables (Kanerva et al., 2012; Malone et al., 2016; Wennman et al., 2015), y se ha postulado como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares o metabólicas (Roenneberg & Merrow, 2016).

En lo relativo a los TM, existe una relación entre éstos y los ritmos biológicos que pueden influir en su expresión clínica y en su curso. Algunos trastornos presentan ritmicidad en su expresión sintomática, con el máximo exponente de esta relación en los trastornos afectivos (Bauer et al., 2017; Gaspar-Barba et al., 2009; Karatsoreos, 2014; Wehr, 2018). Así, por ejemplo, hay estudios que asocian la tipología circadiana vespertina con una mayor prevalencia de TDM, TB o trastorno afectivo estacional (TAE) (Antúnez et al., 2014; Fabbian et al., 2016; McClung, 2007; Salgado-Delgado et al., 2011). También se han hallado afectaciones rítmicas en otros TM, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Coogan et al., 2016) o los trastornos alimentarios (Konttinen et al., 2014; Natale et al., 2008). Además, se ha constatado la existencia de alteraciones en los ritmos de ciertas variables fisiológicas en personas con un diagnóstico de TM, como por ejemplo la secreción de cortisol o melatonina, o las frecuentes alteraciones del ciclo sueño-vigilia (Lanfumeey et al., 2013; Micic et al., 2015).

#### **2.4. Ritmos circadianos y trastornos por uso de sustancias**

Se ha constatado que el consumo de sustancias genera alteraciones en los ritmos circadianos, que pueden mantenerse tras meses de abstinencia. Las alteraciones más frecuentes son la aparición de un retraso de fase y una reducción de la amplitud en las funciones circadianas (Conroy et al., 2012; Hasler et al., 2012; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015; Prosser et al., 2014; Stinus et al., 2012), alteraciones que se han observado tras el consumo de diferentes sustancias con independencia de la acción principal que ejerzan (Bergheim et al., 2012; Pačesová et al., 2015; Stowie et al., 2015). Además, la magnitud del retraso de fase se ha asociado con el grado de dependencia (Adan, 2013; Hasler et al., 2015). Por otra parte, las personas consumidoras presentan, con frecuencia, quejas sobre la calidad de su sueño y alteraciones en el mismo, que se han evidenciado con el consumo tanto agudo como crónico (Angarita et al., 2016; Grau-

López et al., 2016), y que no siempre responden a la medicación (Grau-López et al., 2018). Además, dormir poco o mal se ha asociado con un mayor riesgo de consumo de alcohol y con peores consecuencias del mismo (Kenney et al., 2013; McKnight-Eily et al., 2011).

En modelos animales de la adicción se han observado conductas mediadas por la recompensa que presentan una regulación circadiana, como los niveles de autoadministración de la droga, que varían con el ciclo de luz-oscuridad (Roberts et al., 2002), y se ha sugerido la existencia de interacciones entre los mecanismos cerebrales implicados en la recompensa y los sistemas circadianos (McClung et al., 2005; Ozburn et al., 2013; Webb et al., 2009). Así, se han encontrado asociaciones entre determinados fenotipos de los genes reloj y la actividad del sistema de recompensa en respuesta al consumo de sustancias, la inhibición de la sensibilidad a sus efectos, o el desarrollo de tolerancia (Abarca et al., 2002; De Nobrega & Lyons, 2017; McClung et al., 2005; Perreau-Lenz et al., 2009), y sabemos que la afectación del sistema de recompensa comporta una vulnerabilidad para el desarrollo de un TUS (Becker-Krail & McClung, 2016; Logan et al., 2018). Por ello, alteraciones en la expresión de los genes reloj implican una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de estos trastornos (Adan, 2013; McClung, 2007). Por ejemplo, polimorfismos en *Per* se han asociado con el abuso de alcohol (Dong et al., 2011; Spanagel et al., 2005; Wang et al., 2015) y bloqueos o mutaciones en este gen se han relacionado con diferentes adicciones (Brager et al., 2013; Gamsby et al., 2013; Wang et al., 2012). Finalmente, el consumo de sustancias puede modificar la expresión de los genes reloj, de modo que se produzcan cambios permanentes en función de la magnitud del consumo y de la vulnerabilidad del individuo (Adan, 2010, 2013). Por tanto, los datos apuntan a una relación bidireccional entre el consumo de sustancias y determinadas alteraciones circadianas (Angarita et al., 2016; Rosenwasser, 2015), pudiendo resultar en un estado de retroalimentación.

Sin embargo, existen dos estudios que apuntan a que el tratamiento para el TUS podría ser un factor relevante en la recuperación de la ritmicidad circadiana de las personas con este diagnóstico (Antúnez et al., 2016; Capella et al., 2018), por lo cual consideramos que profundizar en esta línea de investigación puede aportar datos de gran relevancia clínica.

A continuación detallamos los resultados conocidos hasta el momento en las variables que se han seleccionado para la presente tesis.

### ➤ **Tipología circadiana**

El estudio pionero de Adan (1994) encontró una mayor prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas (cafeína, nicotina y alcohol) en los individuos vespertinos en comparación con los matutinos, mientras que las personas que no pertenecían a ninguna de las tipologías circadianas extremas se situaron en una posición intermedia respecto al consumo de estas sustancias. Estos resultados fueron replicados posteriormente y para otras sustancias, incluidas sustancias ilegales como cannabis y cocaína, sugiriendo que la tipología vespertina es un factor de riesgo para el consumo de drogas, mientras que la tipología matutina sería un factor protector (Adan et al., 2008, 2010; Digdon & Landry, 2013; Logan et al., 2018; Prat & Adan, 2011). Este mayor riesgo asociado a una tipología vespertina se ha relacionado, por una parte, con el hecho de que estas personas podrían obtener un mayor refuerzo con el consumo y, por otra, con el hecho de que presentan un mayor *jet-lag* social. De este modo, consumirían sustancias depresoras para bajar el nivel de activación a última hora del día, y sustancias con un efecto estimulante cuando necesitan una mayor activación para adaptarse a los requerimientos sociales (Adan et al., 2008; Adan, 2013; Hasler et al., 2017a). Sin embargo, estudios recientes con pacientes con TUS en tratamiento y desintoxicados hallan una mayoría de individuos con tipología matutina e intermedia y una mínima proporción con tipología vespertina respecto a los datos normativos poblacionales (Antúnez et al., 2016; Capella et al., 2018).

### ➤ **Temperatura corporal periférica**

Son escasos los estudios que analizan la relación entre la temperatura corporal y el consumo de sustancias en humanos y, los que existen, suelen circunscribirse a la temperatura central y el consumo de alcohol.

Centrándonos en la TCP, únicamente conocemos dos estudios que analicen este parámetro en personas diagnosticadas de TUS (Antúnez et al., 2016; Capella et al., 2018). Ambos encontraron un patrón de TCP más robusto en el grupo TUS en comparación con un grupo control, si bien estos estudios se realizaron con pacientes que contaban con un mínimo de tres meses de abstinencia (con una media aproximada de ocho meses sin consumir, en ambos casos). Además, Antúnez et al. (2016) observaron que el ritmo circadiano de TCP era más robusto entre los pacientes que recibían un tratamiento más intensivo para el TUS en una comunidad terapéutica, frente a quienes recibían un tratamiento ambulatorio. Por otra parte, Capella et al. (2018) hallaron también un mejor patrón de TCP entre aquellos pacientes TUS que empezaron a consumir más tarde (después de los 16 años) y entre quienes presentaban un mayor tiempo de abstinencia.

## **2.5. Ritmos circadianos y esquizofrenia**

Las alteraciones en la ritmicidad circadiana pasan frecuentemente desapercibidas en los pacientes con SZ (Ka-Fai et al., 2018). En ocasiones, dichas alteraciones se detectan cuando estos pacientes acuden a consulta por problemas de sueño que, a menudo, responden a una disrupción circadiana (Wulff et al., 2012). Así, los trastornos del sueño son frecuentes entre las personas con SZ, con tasas de prevalencia que van del 30 al 80 %, y varían en función de factores como la medicación que tienen prescrita (Cohrs, 2008; Krysta et al., 2017). Los estudios polisomnográficos muestran que estos pacientes presentan una mayor latencia de sueño, menor tiempo de sueño total, menor eficiencia, más interrupciones, así como una menor duración y latencia del sueño REM, y menor proporción de sueño de ondas lentas con respecto a los controles sanos (para una revisión, ver Chan et al., 2017). Recientemente se ha señalado que un déficit en los husos del sueño en personas con SZ podría ser un endofenotipo para esta enfermedad, si bien los resultados no son concluyentes y es necesaria más investigación al respecto (Castelnuovo et al., 2016; Manoach et al., 2016; Sasidharan et al., 2017; Schilling et al., 2017).

Además, los estudios que evalúan el funcionamiento circadiano en personas con un diagnóstico de SZ encuentran resultados heterogéneos. Esto es, adelantos y retrasos de

fase, ritmos en curso libre, ciclos de 48 horas o de menos de 24 horas en el ciclo de sueño-vigilia o de secreción de melatonina, patrones de actividad-descanso fragmentados y con una baja amplitud, así como patrones alterados en la secreción hormonal (Afonso et al., 2011a; Bromundt et al., 2011; Coulon et al., 2016; Van Cauter et al., 1991; Wulff et al., 2012). Los resultados, tomados en conjunto, apuntan a una alteración de la regulación circadiana en los pacientes SZ (Lamont et al., 2010). Ka-fai et al. (2018) han propuesto que estas disrupciones podrían estar relacionadas con un mal control endógeno del ritmo de secreción de melatonina y con hábitos de vida que implican una exposición no adecuada a los sincronizadores externos. Estos autores encontraron, por ejemplo, que un ritmo social irregular se asociaba con mayor irregularidad en el sueño en pacientes con SZ.

También se han hallado alteraciones circadianas en fases prodrómicas de la enfermedad (Castro et al., 2015; Zanini et al., 2013) y en pacientes con SZ no medicados (Chouinard et al., 2004). Así, se ha propuesto que las alteraciones en el sistema circadiano de pacientes con SZ, y en general con TMS, podrían no ser únicamente síntomas de estos trastornos, sino disparadores o mecanismos psicopatológicos clave en los mismos (Karatsoreos et al., 2014; Manoach et al., 2016).

La alteración circadiana más estudiada y que se encuentra con frecuencia en los pacientes con SZ es la del ritmo sueño-vigilia, que se ha relacionado con un peor estado clínico y resultado terapéutico (Li et al., 2016; Mulligan et al., 2016; Afonso et al., 2014). Así, Ka-Fai et al. (2018) encontraron que un sueño irregular se asocia con más síntomas positivos y depresivos. Bromundt et al. (2011) hallaron que, en pacientes con SZ, una menor amplitud y estabilidad interdiaria del ciclo de actividad-reposo se asociaba con un peor funcionamiento cognitivo. Además, existen estudios que apuntan a que los pacientes con síntomas predominantemente positivos presentan más alteraciones del sueño (Afonso et al., 2011b; Soehner et al., 2013).

Por otra parte, si nos centramos en el estudio de la expresión rítmica de la sintomatología psicótica, Koizumi et al. (2019) han observado recientemente que las alucinaciones auditivas se producen con más frecuencia en la franja entre las 18 h. y las 21 h. Los autores plantean dos posibles explicaciones para este hallazgo. Una se basa en

la mayor actividad dopaminérgica bajo condiciones de oscuridad (Doran et al., 1990; Castaneda et al., 2004) y la otra destaca la influencia de la mayor tranquilidad y silencio durante las últimas horas del día, de manera que estos pacientes podrían prestar más atención a dichas alucinaciones auditivas como ocurre, por ejemplo, en el caso del *tinnitus* (Probst et al., 2017).

También se ha hallado una asociación entre la desincronización respecto al ciclo de luz-oscuridad y una escasa actividad diaria, con el incremento en la severidad de la sintomatología psicótica y un mayor deterioro psicosocial en una muestra de pacientes considerados de alto riesgo para el desarrollo de SZ (Lunsford-Avery et al., 2017). Por otra parte, se han encontrado relaciones entre los problemas de sueño y una mayor probabilidad de presentar experiencias psicóticas subclínicas en población sin diagnóstico de TEE (Andorko et al., 2017; Koyanagi & Stickle, 2015; Oh et al., 2016), si bien estos resultados son difícilmente generalizables debido a deficiencias o diferencias metodológicas o en los estudios (como la ausencia de control de posibles variables de confusión, la medición de diferentes parámetros relativos a la calidad del sueño, etc.) (Cosgrave et al., 2018). En trabajos experimentales de privación o restricción de sueño se ha encontrado, en sujetos sanos, una relación entre las experiencias psicóticas subclínicas y la aparición posterior de sintomatología psicótica (Pocivavsek & Rowland, 2018; Meyhöfer et al., 2017; Reeve et al., 2017), aunque los resultados son poco consistentes respecto a la magnitud de las experiencias psicóticas. Sin embargo, se ha propuesto que estas diferencias en la magnitud de las experiencias podría ser debida a diferencias en la vulnerabilidad de los pacientes (Reeve et al., 2015).

Por otra parte, cada vez son más los estudios que apuntan a que la melatonina tiene especial relevancia en la etiología de la SZ, sugiriendo que niveles bajos de esta hormona podrían ser un biomarcador de este trastorno (Cercos et al., 2017; Galvan-Arrieta et al., 2017; Sahbaz et al., 2019). También hay autores que sugieren que niveles elevados de cortisol serían un endofenotipo para la SZ (para una revisión, ver Coulon et al., 2016). Finalmente, se han encontrado alteraciones en la expresión de los genes reloj en personas con este diagnóstico (Johansson et al., 2016). Además, los neurotransmisores implicados en la SZ presentan una ritmicidad circadiana (Yates et al., 2016). Por ello, si bien es necesario un mayor volumen de investigación en el futuro, en

la actualidad las alteraciones circadianas y del sueño se están estudiando como un posible endofenotipo para la SZ (Coulon et al., 2016; Manoach et al., 2016).

A continuación comentaremos los escasos hallazgos publicados hasta el momento con las variables objeto de estudio en esta tesis.

#### ➤ **Tipología circadiana**

No existen, hasta el momento, demasiados trabajos que estudien la tipología circadiana en pacientes con SZ, y la escasa evidencia disponible aporta resultados contradictorios. Así, algunos estudios encontraron puntuaciones más vespertinas entre estos pacientes en comparación con controles sanos (Mansour et al., 2005; Thomas et al., 2018), mientras que Ahn et al. (2008) no hallaron diferencias entre grupos. Sin embargo, los tres trabajos observaron que los pacientes con SZ no muestran una relación negativa entre las puntuaciones en la dimensión de matutinidad-vespertinidad y la edad, como sí sucede en los controles. Finalmente, Ka-Fai et al. (2018) han hallado que una tipología vespertina se asocia con una mayor irregularidad en el sueño en pacientes con SZ, lo que a su vez se relaciona con un peor estado clínico.

#### ➤ **Temperatura corporal periférica**

En la actualidad son pocos los estudios que analicen la temperatura corporal en pacientes con SZ y éstos han trabajado con el registro de la temperatura central (oral y rectal) o corneal.

En modelos animales de SZ se ha encontrado una alteración en la termorregulación (Horvath et al., 2015). También se han observado alteraciones en la regulación de la temperatura en personas con SZ (Hermesh et al., 2000; Shiloh et al., 2009a) y éstas se han asociado con el estado mental de los pacientes (Shiloh et al., 2003, 2007, 2009b), si bien los mecanismos que subyacen continúan siendo desconocidos y ninguno de los trabajos incluyó mediciones repetidas para evaluar la ritmicidad. Una revisión de Chong & Castle (2004) recogió los trabajos realizados sobre termorregulación en SZ hasta la fecha, hallando muy pocos estudios centrados en la ritmicidad y concluyendo que todos

ellos presentaban deficiencias metodológicas que debían superarse en el futuro. El hallazgo más robusto fue que estos pacientes presentaban una variación diurna anormal de temperatura central, generalmente con un avance en el valor máximo. Sin embargo, no conocemos ningún trabajo precedente centrado en el estudio de la TCP y su ritmicidad en personas con un diagnóstico de SZ-.

## **2.6. Ritmos circadianos y esquizofrenia dual**

No conocemos, en la actualidad, ningún trabajo que se haya publicado centrado en el estudio de los ritmos circadianos en pacientes con SZ+. Únicamente hemos encontrado un par de trabajos centrados en el estudio del sueño, uno experimental y otro de revisión. El primero, de Tang et al. (2016), tenía como objetivo estudiar los efectos del consumo de sustancias en pacientes con diagnóstico de SZ-, encontrando que el consumo de sustancias se asociaba a una menor duración del sueño en estos pacientes. Sin embargo, este estudio presenta diversas limitaciones metodológicas, entre las que podemos mencionar que incluyó en su muestra pacientes con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo subtipo depresivo, consideró el consumo de nicotina, incluyó pacientes con consumo pero no diagnosticados de TUS y evaluó el sueño únicamente de manera autoinformada.

El trabajo de revisión (Horn et al., 2013) planteaba el objetivo de dar cuenta de las alteraciones del sueño en los pacientes con SZ+. Sin embargo, debido precisamente a la escasez de datos, la mayoría de estudios que se incluyeron fueron trabajos sobre alteraciones del sueño en individuos sólo con SZ- y sólo con TUS, de forma que los autores concluyeron que es necesaria más investigación en este campo que contribuya a aportar información que resultará de indudable interés.

### **➤ Tipología circadiana y temperatura corporal periférica**

No existe, que nosotros conozcamos, ningún estudio precedente que evalúe estas variables en pacientes con SZ+.

En PD encontramos el trabajo de Antúnez et al. (2016), que registró TCP y la tipología circadiana en un grupo de pacientes con TUS y TDM a los que compararon con un grupo TUS y con datos normativos. Los autores encontraron una tendencia a la matutinidad y un patrón de TCP menos robusto en el grupo PD respecto al grupo TUS, si bien ambos presentaron un buen funcionamiento rítmico. Los resultados fueron atribuidos, en parte, al tratamiento para el TUS, que marca una pautas horarias sincronizadas al ciclo luz-oscuridad, y a la intensidad de éste, ya que el funcionamiento rítmico de los pacientes era mejor cuando se hallaban en régimen residencial (comunidad terapéutica) que cuando se hallaban en régimen ambulatorio.

Dada la inexistencia de estudios en este campo, no podemos basarnos en la evidencia previa para enmarcar nuestro trabajo y únicamente podemos remitirnos a los estudios realizados en pacientes con TUS y pacientes con SZ- sin comorbilidad, cuyos resultados hemos detallado en apartados anteriores.

## **Capítulo 3**

# **CARACTERÍSTICAS DE PERSONALIDAD**



### **3.1. Modelos de personalidad e instrumentos de evaluación**

La personalidad, en un sentido amplio, es el patrón de pensamientos, conductas y sentimientos de una persona en los diferentes contextos a lo largo de su vida (Andersen & Bienvenu, 2011).

La mayor parte de las investigaciones que se han realizado en el campo de la personalidad en PD se han centrado en una perspectiva categorial, estudiando la relación existente entre los trastornos de personalidad y los TUS (Scalzo et al., 2017; Trull et al., 2018; Verdejo-García et al., 2017). Sin embargo, los estudios de la personalidad en los pacientes con PD desde una perspectiva dimensional son todavía escasos, a pesar de que dicha perspectiva se ha mostrado relevante a la hora de explicar entidades psicopatológicas, entre ellas, los TUS y la SZ (Belcher et al., 2014; Compton et al., 2015; Heath et al., 2018; Hershberger et al., 2017; Zilberman et al., 2018). También son escasos los estudios que relacionan características de personalidad con variables clínicas en los diferentes TM. Así, desde una perspectiva dimensional, se postula la existencia de una serie de rasgos que se distribuyen de manera normal a lo largo de un continuo y cuyos extremos implicarían una vulnerabilidad para el desarrollo de algún tipo de psicopatología. Esta perspectiva ha permitido el desarrollo de instrumentos fiables y bien validados para medir la personalidad y su relación con los TM (Andersen & Bienvenu, 2011).

Osler, en 1899, afirmó que “conocer a la persona que padece la enfermedad es tan importante como conocer la enfermedad que la persona tiene” (citado en Andersen & Bienvenu, 2011). En esta línea, entender las relaciones entre los TM y los rasgos de personalidad, así como la relación entre la personalidad y las variables clínicas, puede proporcionar nuevos enfoques y herramientas dirigidos a la prevención y tratamiento de los TM, desarrollados desde una perspectiva más individualizada y adaptada a cada caso concreto.

El estudio de la personalidad es una tarea compleja debido, en cierta medida, a la multiplicidad de enfoques teóricos, que deriva en la existencia de diversos instrumentos de evaluación que consideran conceptos diferentes. Ello dificulta, en ocasiones, replicar los estudios y validar los resultados obtenidos. Son múltiples los modelos que se han

desarrollado para evaluar la personalidad desde una perspectiva dimensional, tratando de identificar un amplio rango de rasgos de personalidad normal (Balestri et al., 2019), en contraposición a la personalidad patológica planteada por los modelos categoriales como el DSM. Así, dado que el objetivo de esta tesis no es hacer una revisión exhaustiva de los modelos existentes en personalidad, hemos considerado oportuno acotar el campo de estudio y, para ello, nos hemos basado en dos de los modelos de personalidad más relevantes, ambos con una perspectiva psicobiológica: el modelo de Temperamento y Carácter de Cloninger (Cloninger et al., 1993) y el modelo de los Cinco Factores Alternativos de Zuckerman-Kulhmann (Zuckerman et al., 1993). Los motivos por los que hemos elegido estos dos modelos de personalidad son, por una parte, que la perspectiva psicobiológica trata de generar modelos no sólo descriptivos sino también explicativos; además, este enfoque ha mostrado una mayor sensibilidad a la hora de explicar las características de personalidad asociadas con los TUS (Marquez-Arrico & Adan, 2016; Marquez-Arrico et al., 2019; Valero et al., 2014). Por otra parte, ambos son modelos teóricamente robustos que se han empleado en diversos estudios con muestras clínicas (Balestri et al., 2019; Galindo et al., 2016; Martínez-Ortega et al., 2017; Valero et al., 2014; Xu et al., 2015).

Además, el estudio de la impulsividad se ha mostrado especialmente relevante en el campo de las adicciones (Ellis et al., 2016; García-Marchena et al., 2018; Heiz et al., 2015), tanto para la prevención como el tratamiento. Por ello, para profundizar más en el estudio de este rasgo de personalidad hemos elegido el modelo de impulsividad propuesto por Dickman (1990), que diferencia entre impulsividad funcional (IF) e impulsividad disfuncional (ID). El instrumento desarrollado desde este modelo, el Inventario de Impulsividad Funcional y Disfuncional (FIDI), se ha mostrado sensible a los trastornos adictivos (Meerkerk et al., 2010; Pedrero, 2009) y a la tipología circadiana (Adan et al., 2010).

A continuación pasaremos a describir con un poco más de detalle los modelos teóricos seleccionados.

### 3.1.1. Modelo de Temperamento y Carácter de Cloninger

El modelo de Temperamento y Carácter propuesto por Cloninger y sus colaboradores (Cloninger et al., 1993) estudia la personalidad desde una perspectiva psicobiológica. Éste, a pesar de basarse en una perspectiva dimensional, ha resultado ser un buen predictor de trastornos de personalidad (Gruzca & Goldberg, 2007), ya que las dimensiones que proponen formarían parte tanto de la personalidad normal como de la personalidad patológica. Además, defiende que la personalidad viene determinada por factores biológicos así como por el aprendizaje que se produce en interacción con el entorno (Gutiérrez-Zotes et al., 2015). Este modelo se desarrolló en dos fases. En la primera, Cloninger (1987a) propuso tres dimensiones de personalidad genéticamente independientes -Búsqueda de novedad, Evitación del riesgo y Dependencia de la recompensa- que eran medidas con el TPQ (*Tridimensional Personality Questionnaire*) (Cloninger et al., 1991). En la segunda fase (Cloninger et al., 1993) el modelo quedó configurado como lo conocemos en la actualidad con siete dimensiones. Éste parte de la base de que la personalidad vendría definida por las diferencias individuales en los sistemas adaptativos que se encargan de la recepción, procesamiento y almacenamiento de la información, y se estructuraría en torno a dos conceptos fundamentales: el temperamento y el carácter.

El temperamento está asociado a sistemas biológicos y hace referencia a sesgos o tendencias heredables en el funcionamiento de los sistemas de procesamiento de la información y memoria, que desembocan en respuestas automáticas y preconceptuales a los estímulos, de manera que determinan las emociones básicas. Estas características o tendencias se desarrollan en etapas tempranas, se mantienen relativamente estables a lo largo de la vida y se han observado en las diferentes culturas. Las dimensiones de temperamento reflejarían diferencias en el aprendizaje asociativo y respuesta a la recompensa, el peligro, el castigo o la novedad. Estudios posteriores corroboraron la independencia de estas dimensiones (Miettunen et al., 2008). El carácter se refiere al autoconcepto, las actitudes, intenciones y valores de cada individuo. Se desarrolla a partir de la interacción de los sistemas biológicos y las características heredadas con las experiencias sociales y culturales. El carácter es, por tanto, menos heredable y estable.

Cloninger et al. (1993) afirman que las dimensiones de carácter pueden ayudar a entender mejor los trastornos de personalidad. Así, consideran que las personas con puntuaciones extremas en las dimensiones de temperamento estarán mejor o peor adaptadas en función de su carácter. Por otra parte propusieron, en etapas tempranas de su investigación, que las dimensiones de temperamento se hallarían más asociadas a trastornos de ansiedad o trastornos somatomorfos (Cloninger, 1986), mientras que los TUS se asociarían tanto con el carácter como con el temperamento (Cloninger, 1987b).

Desde este modelo, la personalidad se entiende como el resultado de la interacción del temperamento y el carácter y, a partir de ahí, propone siete dimensiones y un instrumento de medida, el TCI (*Temperament and Character Inventory*) (Cloninger et al., 1993; 1994), cuya versión revisada, el TCI-R (*Temperament and Character Inventory-Revised*) (Cloninger et al., 1999) es la que hemos seleccionado para aplicar en este estudio. Las dimensiones que evalúa el TCI-R se describen brevemente a continuación y se ilustran en la figura 5.

#### ➤ **Dimensiones de temperamento**

- **Búsqueda de novedad (BN).** Esta dimensión se ha definido como una tendencia a presentar respuestas intensas ante estímulos novedosos, respondiendo de manera impulsiva y tratando de evitar la frustración y la monotonía. De este modo, estaría relacionada con conductas orientadas a la consecución de recompensa y la evitación del castigo mediante una marcada actividad exploratoria. Las personas que presentan puntuaciones altas en esta escala suelen presentar un elevado grado de curiosidad y una baja tolerancia al aburrimiento y la frustración, y acostumbran a ser impulsivas y desordenadas. Por el contrario, quienes presentan puntuaciones bajas en esta dimensión suelen ser personas más reflexivas, tranquilas y meticulosas, toleran mejor la monotonía y son más ordenadas. Esta dimensión estaría relacionada con la activación conductual y, a nivel biológico, se ha asociado con la actividad dopaminérgica.
- **Evitación del riesgo (ER).** Se relaciona con la inhibición de respuestas frente a señales de consecuencias negativas o estímulos aversivos. Se halla más asociada al sistema de inhibición conductual, de manera que la persona pondría en marcha estrategias de evitación. Esta dimensión se ha asociado con la actividad

serotoninérgica. Puntuaciones altas en esta dimensión reflejan una tendencia al pesimismo y la anticipación de eventos negativos, temor a la incertidumbre, timidez e inhibición conductual ante señales novedosas o de castigo. Puntuaciones bajas se asocian más a conductas despreocupadas y desinhibidas y a una actitud optimista.

- **Dependencia de la recompensa (DR).** Se refiere a la tendencia a persistir en conductas ante señales de recompensa, y se asocia a un acercamiento a los estímulos sociales. Las personas que obtienen puntuaciones elevadas en esta escala se muestran dependientes, cariñosas y sensibles a la crítica y el rechazo social. Esta dimensión se ha asociado a la actividad noradrenérgica. Las personas con puntuaciones bajas, por el contrario, se muestran más independientes, con escasa influencia de la presión social, más prácticas y solitarias.
- **Persistencia (PER).** Se relaciona con la tendencia a mantener la conducta o mantenerse en la tarea o situación a pesar del fracaso; es decir, a esforzarse ante las tareas difíciles a pesar de la fatiga y la frustración. Se ha relacionado con la actividad noradrenérgica. Puntuaciones altas se asocian a niveles altos de ambición y perfeccionismo, y son propias de personas perseverantes y trabajadoras. Puntuaciones bajas se asocian a una mayor inestabilidad, falta de constancia e inactividad, así como a un mayor conformismo y una menor ambición.

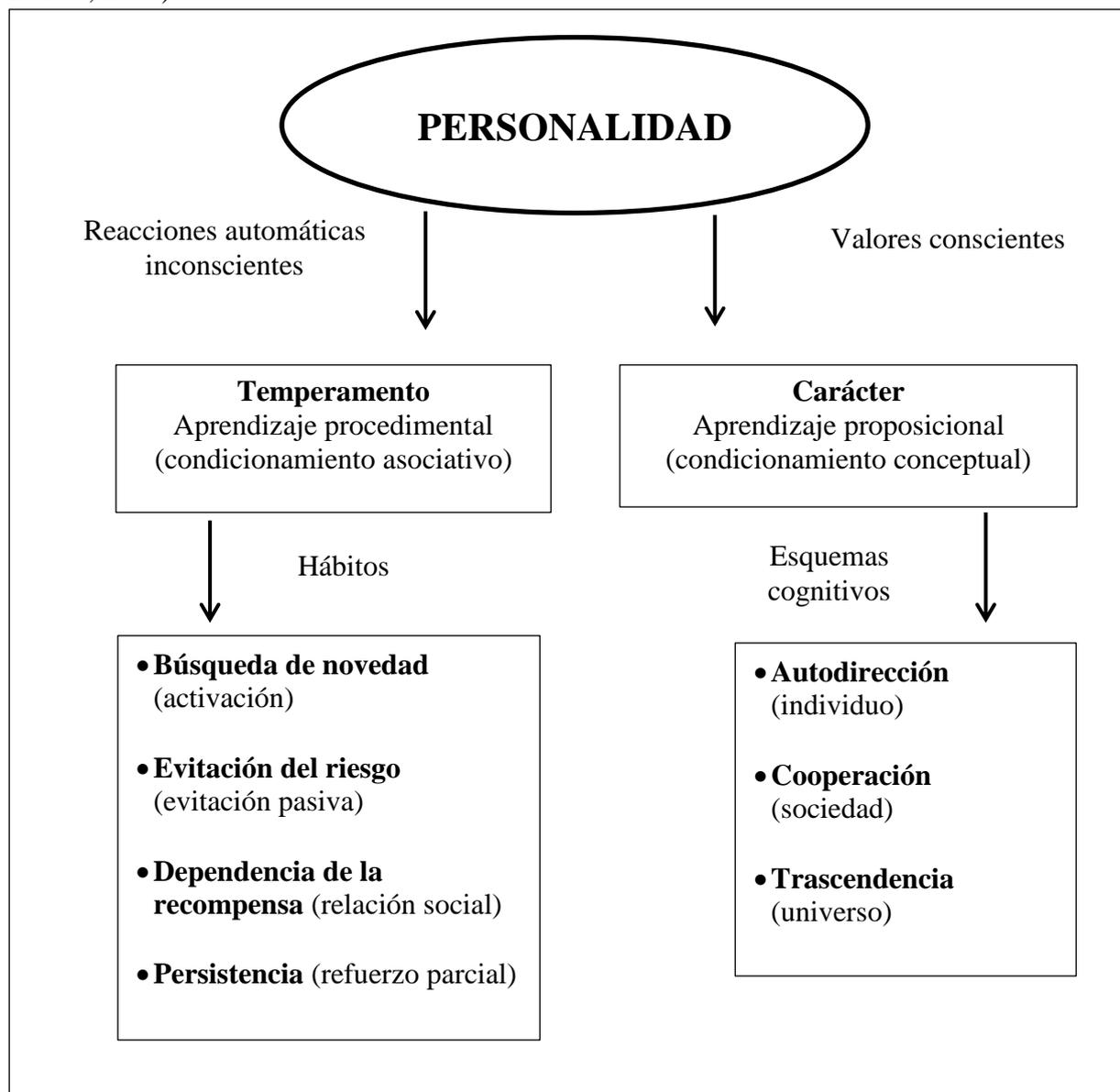
#### ➤ **Dimensiones de carácter**

- **Autodirección (AUT).** Esta dimensión está asociada a la capacidad para dirigir la propia conducta de acuerdo con unas metas establecidas, regulándola en función de las exigencias de la situación, los valores y las creencias personales. Las personas que presentan puntuaciones elevadas en esta dimensión se responsabilizan de su propia conducta, son autosuficientes y se sienten seguras de sí mismas. Por el contrario, las personas con puntuaciones bajas tienden a sentirse menos eficaces que los demás, a responsabilizar a otras personas o a las circunstancias de sus problemas, a mostrarse más inseguras y a presentar dificultades para establecer y perseguir metas.

- **Cooperación (COOP).** Dimensión que refleja la capacidad del individuo para adaptarse a la vida en sociedad, aceptar a las personas que no son como él y ponerse en el lugar de otros, así como para interiorizar los valores y principios sociales. Puntuaciones altas reflejan personas con una buena capacidad de empatía, tolerantes, y que se sienten socialmente integradas, mientras que puntuaciones bajas son más propias de personas poco sensibles a las necesidades de los demás, más egoístas e intolerantes, y con poco interés en las relaciones sociales.
- **Trascendencia (TRAS).** Asociada a la espiritualidad y al pensamiento mágico, reflejaría la autoidentificación del individuo como parte de un todo, del universo del que es una parte esencial. Las personas con puntuaciones elevadas en esta escala suelen ser espirituales y se dejan llevar por sus emociones, mientras que las personas con puntuaciones bajas son más pragmáticas, se guían más por un pensamiento científico y presentan una mayor necesidad de control.

Este modelo de personalidad es uno de los más empleados en el estudio de los TUS y la PD (Milivojevic et al., 2012; Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Paavonen et al., 2016; Vladimirov et al., 2018), así como en el estudio de la SZ (Fresán et al., 2015; Galindo et al., 2016; Miskovic et al., 2018). Además, es uno de los modelos que presenta unas bases neurobiológicas más explícitas (Galindo et al., 2016), siendo también uno de los más utilizados cuando se trata de estudiar la personalidad desde una perspectiva genética (Balestri et al., 2014).

**Figura 5.** Dimensiones del modelo de temperamento y carácter de Cloninger (adaptado de Dolcet, 2006).



### 3.1.2. Modelo de los Cinco Factores Alternativos de Zuckerman-Kuhlman

El Modelo de los Cinco Factores Alternativos de Zuckerman-Kuhlman (*Alternative Five-Factor Model of Personality*; AFFM) fue desarrollado como alternativa al modelo de los Cinco Grandes de Costa & McCrae (1985), que se basa en una aproximación léxica. El AFFM trata, desde una perspectiva biológico-evolutiva, de comprender los mecanismos genéticos y neurobiológicos que subyacen a la personalidad y que deben estar representados en las diferentes culturas (Zuckerman, 2002). Zuckerman (1991) estableció tres criterios necesarios para poder incluir un rasgo determinado en su

modelo de personalidad: tener un marcador biológico, identificarse en otras especies (al menos de manera similar) y tener un porcentaje de heredabilidad.

Además, este modelo se enmarca dentro de los modelos factoriales, de forma que trata de describir la personalidad a partir de una serie de dimensiones extraídas de análisis factoriales se identificaron los cinco rasgos. Su medición se realiza con el *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ)* (Zuckerman et al., 1993), cuyas dimensiones o factores independientes (Gomà-i-Freixanet et al., 2004, 2008b) se describen a continuación:

- **Neuroticismo-Ansiedad (N-Ans).** Esta escala evalúa la presencia o ausencia de miedo, preocupación, malestar emocional, indecisión problemática, tensión, sensibilidad a la crítica y falta de autoestima. A nivel biológico, se ha asociado con la actividad GABA.
- **Actividad (Act).** La dimensión se divide en dos subescalas. La Actividad general (ActGen), que evalúa impaciencia e inquietud, incapacidad para relajarse cuando no hay nada por hacer, así como la necesidad de estar constantemente activo, y Esfuerzo por el trabajo (EsfTra) que mide la preferencia por ocupaciones desafiantes y que requieran un alto nivel de energía y el hacer varias tareas a la vez. Biológicamente, se ha relacionado con la actividad dopaminérgica y, también, con los niveles de cortisol.
- **Sociabilidad (Soc).** Esta dimensión, que se ha relacionado con la actividad noradrenérgica, ofrece también puntuaciones en dos subescalas. La de Fiestas y amigos (FyA) que describe el interés por asistir a fiestas y reuniones sociales, así como los amigos que se tienen y la cantidad de tiempo que se invierte en estar con ellos, e Intolerancia al aislamiento (Intol), que refleja la preferencia por estar acompañado frente a la preferencia por realizar actividades en solitario.
- **Impulsividad-Búsqueda de Sensaciones (Imp-BS).** Esta escala está compuesta también por dos subescalas. La Impulsividad (Imp) que evalúa la tendencia a actuar sin planificación y de manera impulsiva, sin sopesar las posibles consecuencias, y Búsqueda de sensaciones (BS), que mide la necesidad de buscar experiencias novedosas y excitantes, así como la voluntad de asumir riesgos por el simple hecho de experimentarlos y la preferencia por situaciones y amigos impredecibles. Para diseñar esta subescala se eliminaron aquellos ítems

relativos a conductas o actividades específicas, como el sexo, las drogas o los deportes de riesgo. El hecho de considerar ambas dimensiones en una sola escala viene determinado por las relaciones que se han hallado entre ellas, tanto a nivel biológico como a nivel conductual. A nivel biológico, estas dimensiones se han asociado con la actividad dopaminérgica y serotoninérgica.

- **Agresividad-Hostilidad (Ag-Host).** La escala evalúa la predisposición a presentar una conducta antisocial, grosera o irreflexiva, así como a la agresividad verbal, a ser vengativo, rencoroso e impaciente con los demás. Esta dimensión se ha relacionado con la actividad adrenérgica y noradrenérgica.

Además, el ZKPQ proporciona una puntuación en una escala de Infrecuencia (Infreq) compuesta por ítems muy exagerados, de manera que resulta inverosímil que dichas afirmaciones sean verdaderas. Esta escala no es propiamente un rasgo de personalidad, sino que intenta detectar posibles faltas de atención en la tarea o tendencias de respuesta que indiquen deseabilidad social, para evaluar así la validez de las respuestas de un individuo.

Este modelo y su instrumento de evaluación han mostrado utilidad clínica en la presencia de rasgos de personalidad asociados a diferentes TM (Giannoni-Pastor et al., 2015; Marquez-Arrico & Adan, 2016; Ramos-Grille et al., 2015).

### **3.1.3. La relevancia de la impulsividad. El modelo de Dickman**

Entre los distintos rasgos de personalidad, el que más atención ha recibido en el campo de las adicciones es la impulsividad. Es difícil quedarse con una única definición de este rasgo, ya que diferentes autores la conceptualizan de diferentes maneras. Una posible definición se referiría a una tendencia a reaccionar con rapidez, sin una planificación previa, que se asocia a ganancias a corto plazo y sin tener en cuenta los posibles riesgos o consecuencias negativas a largo plazo (Kjome et al., 2010; Lejuez et al., 2010).

Este rasgo aparece implicado en diversos TM, incluyendo los TUS y la PD, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad o los trastornos de alimentación,

entre otros (Blume et al., 2019; Lee et al., 2019; Ibañez, 2014; Steward et al., 2017; Zack et al., 2019). Asimismo, también se ha asociado con conductas desadaptativas como la conducta suicida (McHug et al., 2019).

La mayoría de los estudios abordan la impulsividad como un constructo unitario, aunque otros estudian diferentes facetas de la misma (Potenza et al., 2011; Shin et al., 2012), sugiriendo que éstas pueden tener una influencia diferencial en diferentes etapas del problema (Stevens et al., 2015). Dentro de las diferentes facetas se ha implicado, por ejemplo, la BS o la falta de perseverancia (Shin et al., 2012), que nosotros evaluamos con otros instrumentos. Entre los modelos que estudian distintas facetas de este rasgo se halla el modelo de impulsividad de Dickman (1990), quien define la impulsividad como “la tendencia a reflexionar menos que la mayoría de las personas con las mismas capacidades antes de pasar a la acción” (Dickman, 1990, p. 95). Este modelo cuenta con un instrumento de evaluación desarrollado por el mismo autor, el FIDI (Dickman, 1990), que aporta puntuaciones en dos escalas:

- **Impulsividad funcional (IF).** La escala mide un tipo de impulsividad que se produce en aquellas situaciones en las que es necesario reaccionar o tomar decisiones rápidamente para obtener resultados positivos, en un proceso con riesgo calculado y orientado a metas. Esta faceta generaría una tendencia a implicarse en este tipo de situaciones a aquellas personas que, en función de sus otros rasgos de personalidad, obtienen beneficios de las mismas.
- **Impulsividad disfuncional (ID).** Esta dimensión se refiere a la tendencia a reaccionar de manera rápida e irreflexiva, generando estas reacciones consecuencias negativas para quien las emite.

Así, mientras que en otros modelos y cuestionarios de personalidad únicamente se contempla la dimensión disfuncional, Dickman resalta el hecho de que la impulsividad no acarrea siempre consecuencias negativas, ya que existe una impulsividad de tipo funcional que supone beneficios. Algunos ejemplos serían la ejecución en tareas en las que es necesario actuar con tiempos de reacción muy cortos y en las que las personas con una elevada impulsividad son más precisas que aquellas que puntúan bajo (Dickman & Meyer, 1988), o en tareas sencillas en las que responder con rapidez no supone un número significativo de errores (Dickman, 1985). Las dimensiones de

Impulsividad funcional e Impulsividad disfuncional tienen distintos correlatos (tanto cognitivos como de otras características de personalidad) y sustratos neuronales subyacentes (Colzato et al., 2010).

Puntuaciones altas en Impulsividad disfuncional se han asociado con déficits en tareas de funciones ejecutivas e inhibición conductual (Pedrero-Pérez et al., 2009; Vigil-Colet et al., 2008), mientras que la Impulsividad funcional se ha asociado con una mejor ejecución en la toma de decisiones en tareas como la *Iowa Gambling Task* (Franken & Muris, 2005) o un mejor procesamiento a nivel atencional de la información relevante en el contexto antes de realizar una acción (Pedrero-Pérez et al., 2012).

### **3.2. Personalidad y trastornos por uso de sustancias**

Dada la diversidad de modelos teóricos de la personalidad, en este apartado -y los sucesivos-, nos centraremos en comentar los hallazgos existentes en lo referente a los rasgos o modelos con los que trabajamos en la presente tesis doctoral.

La personalidad, entendida tanto desde una perspectiva categorial como dimensional, es un factor relevante en la comprensión del consumo de sustancias (Chakround et al., 2010) y los TUS (Heath et al., 2018; Santens et al., 2018; Zilberman et al., 2018). Además, determinados rasgos de personalidad se han identificado como endofenotipos que implican factores de riesgo para el desarrollo de un TUS (Adan et al., 2016; Heinrich et al., 2016; Khemiri et al., 2016). Así, dentro de las características que más consistentemente se han asociado al consumo de sustancias y a un mayor riesgo de desarrollar un TUS se encuentran la impulsividad (Hamdan-Mansour et al., 2018; Hwang et al., 2014; Kjome et al., 2010) y el neuroticismo (Benotsch et al., 2013; Hwang et al., 2014; Zilberman et al., 2018), si bien algunos trabajos también apuntan a una interacción entre impulsividad y personalidad ansiosa (Ersche et al., 2012; Valero et al., 2014). Además, la Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad se ha asociado consistentemente con el consumo de sustancias (Bardo et al., 2013; Ersche et al., 2010; Jupp & Dalley, 2014), si bien actualmente se halla en debate si este rasgo es un factor de riesgo para el inicio del consumo o un endofenotipo para la adicción (Arenas et al., 2016). Estudios con modelos animales sugieren que estos endofenotipos de tipo

conductual podrían contribuir, entre otras cosas, a la elección de sustancias de consumo estimulantes o no estimulantes (Belin et al., 2016).

Por otra parte, se ha hallado relación entre diferentes rasgos de personalidad y determinadas características de los TUS, de manera que los rasgos actuarían como variables moduladoras. Así, puntuaciones elevadas en impulsividad y Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad se han asociado a una peor evolución en el consumo (Wellman et al., 2014), mayor número de recaídas (Evren et al., 2012; Montagud-Romero et al., 2014; Stevens et al., 2015), más *craving* y una mayor severidad de la adicción (Rodríguez-Cintas et al., 2016; Roncero et al., 2016a; Staiger et al., 2014), mayor riesgo de suicidio (Dvorak et al., 2013), así como a una peor adherencia al tratamiento y peores resultados terapéuticos (Hershberger et al., 2017; Loree et al., 2015; Staiger et al., 2014). Otros estudios han observado asociaciones entre puntuaciones elevadas en Búsqueda de novedad y bajas en Dependencia de la recompensa, Persistencia, Cooperación y Trascendencia, y mayores tasas de abandono del tratamiento (Ávila-Escribano et al., 2016; Zoccali et al., 2007).

Tomando las dimensiones o rasgos de personalidad de manera individual, cabe destacar la relevancia que tiene una elevada impulsividad en el desarrollo, evolución y mantenimiento de los TUS, siendo abundantes los trabajos publicados sobre el tema (Dalley & Ersche, 2019; Hecimovic et al., 2014; Taylor et al., 2016; VanderVeen et al., 2016; Whelan et al., 2014). Así, hay estudios que apuntan a la existencia de un déficit premórbido en el control inhibitorio en las personas consumidoras de sustancias (Castellanos-Ryan et al., 2014; Wetherill et al., 2013; Whelan et al., 2012) y se ha sugerido que una elevada impulsividad podría ser el correlato conductual de este control deficitario (Squeglia et al., 2014). Son varios los trabajos que estudian la relevancia de este rasgo de personalidad, entre otros, con el modelo de Dickman, encontrando mayores puntuaciones en Impulsividad disfuncional en personas con consumo de sustancias o TUS (Adan, 2012; Pedrero-Pérez, 2009; Roozen et al., 2011) y puntuaciones mayores en Impulsividad funcional con respecto al grupo control (Roozen et al., 2011). Además, se han hallado correlaciones entre la Impulsividad disfuncional y el *craving* (Roozen et al., 2011), así como con disfunciones ejecutivas (Pedrero, 2009). Finalmente, se han encontrado correlaciones positivas entre la Impulsividad

disfuncional y la Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad (Pedrero, 2009) y correlaciones negativas entre la Impulsividad disfuncional y la Autodirección (Pedrero-Pérez & Ruiz-Sánchez de León, 2012). El empleo de otros instrumentos de evaluación aporta resultados similares, siendo las puntuaciones de impulsividad en pacientes con TUS superiores a las de grupos control (Perry et al., 2013; Zhornitsky et al., 2012). Finalmente, se ha señalado que la impulsividad sería no sólo un factor de riesgo para el inicio del consumo, sino que el propio consumo podría incrementar este rasgo de manera, que al evaluarla retrospectivamente, podríamos estar evaluando también las consecuencias del consumo (Perry & Carroll, 2008; de Witt, 2009).

Otra de las dimensiones que más atención ha recibido en relación a los TUS es la Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad. Así, se han observado puntuaciones elevadas en esta dimensión en diferentes muestras de personas con TUS con independencia de la sustancia principal de consumo (Andó et al., 2014; Chakroun et al., 2010; Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Sarra et al., 2013; Vladimirov et al., 2018). Además, este rasgo funciona como un buen predictor de problemas futuros de consumo de sustancias (Palmer et al., 2013) y de mayores tasas de abandono del tratamiento (Ávila-Escribano et al., 2016). Finalmente, se ha encontrado relación entre puntuaciones elevadas en esta dimensión y un deterioro en la toma de decisiones y el funcionamiento cognitivo en pacientes alcohólicos (Noël et al., 2011).

Por otra parte, también se han observado puntuaciones más elevadas en neuroticismo en personas con un consumo problemático de sustancias y TUS (Benotsch et al., 2013; Hwang et al., 2014; Marquez-Arrico et al., 2019; Valero et al., 2014; Zilberman et al., 2018). Cabe señalar que se han obtenido correlaciones positivas entre neuroticismo y Evitación del riesgo (Balestri et al., 2014), ya que ambas dimensiones miden constructos relacionados con la inestabilidad emocional, la tendencia al pesimismo, la evitación, la preocupación y, en definitiva, con el afecto negativo (Fagerberg et al., 2016). Sin embargo, los resultados respecto a la Evitación del riesgo son algo más contradictorios, con estudios que encuentran puntuaciones superiores en pacientes con TUS (Andó et al., 2014; Ávila-Escribano et al., 2016; Pedrero-Pérez & Ruiz-Sánchez de León, 2012) y otros que encuentran puntuaciones inferiores (Chakroun et al., 2010; Ruiz-Sánchez de León et al., 2010) con respecto a grupos control.

Finalmente, puntuaciones más bajas en Evitación del riesgo se han asociado con una mayor probabilidad de desarrollar un consumo problemático (Hartman et al., 2013).

Entre las dimensiones que no han alcanzado la misma relevancia en cuanto a los resultados y sobre las que existe menos investigación, cabe mencionar que se han encontrado puntuaciones bajas en pacientes con TUS en Autodirección (Ávila-Escribano et al., 2016; Pedrero-Pérez & Rojo-Mota, 2008; Pedrero-Pérez & Ruiz-Sánchez de León, 2012). Esta dimensión se considera la más directamente relacionada con la presencia de un diagnóstico de trastorno de la personalidad dentro del modelo de Cloninger (Heim & Westen, 2007; Svrakic et al., 1993) y se ha asociado con la toma de decisiones en pacientes con adicción a opiáceos (Lemenager et al., 2011). También se han observado puntuaciones más bajas en Persistencia (Andó et al., 2014; Pedrero-Pérez et al., 2011) y Cooperación (Andó et al., 2014), ambas relacionadas con una mayor probabilidad de abandono del tratamiento (Zoccali et al., 2007). Los resultados en Dependencia de la recompensa son contradictorios pero, en términos generales, no aportan información sobre el TUS o sus características (Hartman et al., 2013; Pedrero-Pérez & Rojo-Mota, 2008)

Finalmente, se ha propuesto que la elección de las sustancias de abuso dependería más del perfil de temperamento, mientras que el consumir una o más sustancias estaría más determinado por las dimensiones de carácter (Orengo-Caus et al., 2007). Esta hipótesis, apuntada hace ya bastantes años, no ha tenido suficiente desarrollo en estudios posteriores para confirmarse y requiere de más investigación.

Por lo tanto, el estudio de la personalidad es de gran importancia para comprender los TUS y el desarrollo de instrumentos de evaluación e intervenciones dirigidas a trabajar los rasgos de personalidad implicados pueden resultar de utilidad tanto en la prevención como en el tratamiento de las adicciones (Ashenhurst et al., 2015; Conrod, 2016; Lammers et al., 2017; Orelan et al., 2018; Taylor et al., 2016).

### 3.3. Personalidad y esquizofrenia

Como en el apartado anterior, cabe señalar que nos centraremos aquí en comentar los hallazgos existentes en lo referente a los rasgos o modelos que nosotros estudiamos.

La personalidad, desde una perspectiva dimensional, se ha mostrado relevante para la comprensión de la SZ, ya que modula el funcionamiento de estos pacientes, su sintomatología y su calidad de vida (Boyette et al., 2015; Compton et al., 2015; Hori et al., 2014; Ridgewell et al., 2017). Bleuler (1911) y Kraepelin (1919) (citados en McCarthy et al., 2018) ya observaron que las personas con un diagnóstico de SZ presentaban con frecuencia personalidades premórbidas anormales, junto con el hecho de que sus familiares presentaban anormalidades similares.

En la actualidad se postula la existencia de endofenotipos de personalidad para la SZ (McCarthy et al., 2018; Goghari, 2017), siendo la Evitación del riesgo el rasgo más estudiado (Fresán et al., 2015; Sim et al., 2012). Diversos estudios señalan a esta dimensión como factor de riesgo para el desarrollo de la SZ (Bora & Veznedaroglu, 2007; Galindo et al., 2016; Hori et al., 2008), habiéndose observado de forma robusta puntuaciones más elevadas en los pacientes con SZ respecto a los grupos control (Jetha et al., 2013; Miskovic et al., 2018). Este rasgo se ha asociado, además, a un mayor riesgo de suicidio en pacientes con diagnóstico de SZ (Albayrak et al., 2012; Vrbova et al., 2018). Por otra parte, como ya hemos comentado, la Evitación del riesgo correlaciona positivamente y guarda similitudes con el neuroticismo (Fagerberg et al., 2016). Así, se ha propuesto que puntuaciones altas en neuroticismo constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de SZ (Boyette et al., 2013; Krabbendam et al., 2002; Lonnqvist et al., 2009; van Os & Jones, 2001) y varios estudios han encontrado puntuaciones más elevadas en neuroticismo en estos pacientes con respecto a grupos controles (Fagerberg et al., 2016; Herran et al., 2006; Ohi et al., 2016). Finalmente, puntuaciones elevadas en esta dimensión se han relacionado con la interpretación que los pacientes diagnosticados de SZ hacen de sus alucinaciones (Lung et al., 2009), con una mayor severidad de los síntomas (Boyette et al., 2013), menor bienestar subjetivo (van Dijk et al., 2018), peor calidad de vida (Ridgewell et al., 2017) y peor funcionamiento general a largo plazo (Herrán et al., 2006).

Por otra parte, se han encontrado puntuaciones más elevadas en impulsividad en pacientes con SZ (Enticott et al., 2008; Jepsen et al., 2018; Kaladjian et al., 2011; Nolan et al., 2011) y estas se relacionan con la historia de conductas violentas (Hopman, 2015; Kumari et al., 2009).

Los estudios que evalúan la personalidad de los pacientes con SZ siguiendo el modelo de Cloninger apuntan, mayoritariamente, a la existencia de un perfil de carácter y temperamento diferente con respecto a la población general (para una revisión ver Ohi et al., 2012). Así, los estudios coinciden en la presencia de puntuaciones superiores en Evitación del riesgo y Trascendencia, e inferiores en Dependencia de la recompensa, Autodirección y Cooperación en los pacientes (Galindo et al., 2016; Jetha et al., 2013; Margetić et al., 2011; Miralles et al., 2014; Miskovic et al., 2018; Sim et al., 2012). Se ha propuesto (Smith et al., 2008) que este perfil hallado en los pacientes con SZ incluiría, por una parte, un componente asocial (caracterizado por una Evitación del riesgo alta y una Dependencia de la recompensa baja) y, por otra, por un perfil esquizotípico (caracterizado por una Trascendencia elevada, y bajas Autodirección y Cooperación). El perfil de personalidad, además, se ha relacionado con la presencia de signos neurológicos leves (anormalidades sin localización cerebral precisa que se han propuesto como marcador de vulnerabilidad para la SZ) no sólo en pacientes con SZ, sino también en familiares de éstos (Galindo et al., 2016; Mechri et al., 2010).

Fresán et al. (2015) observaron puntuaciones mayores en Evitación del riesgo y menores en Cooperación en pacientes con SZ y pacientes con alto riesgo de desarrollarla que cumplían los criterios de la fase prodrómica. Song et al. (2013) encontraron puntuaciones elevadas en Evitación del riesgo y bajas en Dependencia de la recompensa, Persistencia, Autodirección y Cooperación en estos mismos pacientes, así como en pacientes diagnosticados de un primer brote psicótico. En este último estudio, además, se observó que una baja puntuación en Cooperación predecía un diagnóstico posterior de TEE en el seguimiento a 24 meses. La evidencia clínica apunta a que una intervención temprana en estas fases podría prevenir o retrasar el desarrollo del trastorno, o reducir el impacto que la enfermedad tiene en las personas diagnosticadas y, dado que los rasgos de personalidad son modulables, las intervenciones dirigidas a este

fin podrían aportar resultados positivos en el tratamiento de esta enfermedad (Shing et al., 2012).

Los resultados respecto a otras dimensiones o bien no muestran diferencias o son contradictorios (Jetha et al., 2013; Galindo et al., 2016; Hori et al., 2008; Margetić et al., 2011). Por último, si bien se requiere en el futuro mayor evidencia, se ha señalado que el perfil de temperamento de los pacientes con SZ influye en sus funciones ejecutivas de manera diferente a como lo hace en los sujetos sanos, de forma que estos rasgos temperamentales se combinarían con los efectos de la sintomatología propia de la SZ y, así, afectarían a la cognición. Por ejemplo, una Evitación del riesgo elevada se ha asociado con una mayor flexibilidad en personas sanas, mientras que ello no sucede en pacientes con SZ. Este hecho avalaría la importancia de tener en cuenta estas características de personalidad a la hora de diseñar terapias cognitivas en el abordaje terapéutico (Guillem et al., 2008).

### **3.4. Personalidad y esquizofrenia dual**

La mayoría de trabajos de personalidad y PD se centran en el estudio de pacientes con un diagnóstico de trastorno de la personalidad (Calvo et al., 2016; Long et al., 2017; Moltisanti et al., 2018). Sin embargo, a pesar de la elevada comorbilidad que, como ya se ha señalado, existe entre los TUS y algunos trastornos mentales del eje I del DSM, de las complicaciones asociadas a dicha comorbilidad y de la relevancia de determinadas características de personalidad en los TUS y en muchos TM, todavía son escasos los trabajos que estudian la personalidad desde una perspectiva dimensional en la PD (Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Marquez-Arrico et al., 2019; Paavonen et al., 2016).

Si nos centramos en la SZ+, todavía son más escasos los estudios que abordan la personalidad en esta población concreta. Los datos que encontramos apuntan a que estos pacientes presentan un perfil de personalidad diferente al que observamos en pacientes con PD que presentan otros TM como la depresión mayor o el TB (Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Marquez-Arrico & Adan, 2016; Marquez-Arrico et al., 2016). Además, el grupo SZ+ tiene un perfil de personalidad más extremo que los

grupos SZ- y TUS, y éste empeora con la edad o el tiempo de consumo (Reno, 2004; Zhornitski et al., 2012).

En lo referente a las dimensiones medidas por el modelo de Cloninger, el estudio de Marquez-Arrico et al. (2016) halló un perfil de temperamento similar al que presentan los pacientes SZ- (con puntuaciones elevadas en Evitación del riesgo y bajas en Dependencia de la recompensa), así como un perfil similar de carácter (con puntuaciones altas en Trascendencia y bajas en Autodirección y Cooperación). Este mismo estudio encontró en los pacientes SZ+ puntuaciones elevadas en Búsqueda de novedad y bajas en Persistencia, junto a puntuaciones superiores de Evitación del riesgo que se asociaron a la presencia de más síntomas psiquiátricos.

Por otra parte, la impulsividad es un rasgo relevante en la SZ+ (Schiffer et al., 2010). El grupo SZ+ presenta puntuaciones más elevadas en esta dimensión con respecto a los pacientes con diagnóstico de SZ- (Dervaux et al., 2001, 2010; Liraud & Verdoux, 2000) y en comparación con un grupo control (Zhornitski et al., 2012). Además, la impulsividad es un factor de riesgo para el consumo de sustancias en los pacientes con un diagnóstico de SZ (Ouzir, 2013). También se han encontrado puntuaciones más elevadas en Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad en el grupo SZ+ respecto a los pacientes SZ- (Dervaux et al., 2001, 2010; Liraud & Verdoux, 2000; Kim et al., 2007; Zhornitsky et al., 2012) y respecto a controles sanos (Peritogiannis et al., 2015; Zhornitsky et al., 2012). Sin embargo, en el estudio de Zhornitski et al. (2012), la puntuación en esta dimensión fue mayor en el grupo TUS que en el grupo SZ+. Finalmente, tanto la Impulsividad como la Búsqueda de sensaciones se han asociado a una mayor severidad de la adicción (Marquez-Arrico & Adan, 2016).

El neuroticismo es un rasgo de personalidad relevante para la SZ+ y el TUS. Se han observado puntuaciones superiores en esta dimensión en los pacientes SZ+ en comparación tanto con pacientes SZ- como con controles sanos (Reno, 2004). Además el neuroticismo se asocia con más síntomas psicóticos inducidos en pacientes en tratamiento para el TUS (Roncero et al., 2014) y con un mayor número de intentos de suicidio (Marquez-Arrico & Adan, 2016).

Los hallazgos relativos a las demás dimensiones que pretendemos estudiar son extremadamente escasos, siendo los trabajos precedentes los desarrollados por nuestro grupo. Así, Marquez-Arrico & Adan (2016) encontraron puntuaciones bajas en Sociabilidad en los pacientes SZ+ respecto a los baremos poblacionales. Además, la puntuación en esta escala se asoció positivamente a una mayor edad de inicio del consumo. Finalmente, se han observado puntuaciones más bajas en Dependencia de la recompensa en pacientes SZ+ que en pacientes SZ- (Fernández-Mondragón & Adan, 2015).

El estudio de los rasgos de personalidad es relevante para entender los TUS y la SZ y, por tanto, también permitirá mejorar el conocimiento de la comorbilidad entre ambas entidades. En línea con lo propuesto por Szerman & Peris (2019), es importante tener en cuenta el conocimiento que tenemos sobre endofenotipos así como conocer lo mejor posible el funcionamiento del paciente a la hora de incidir en la prevención y de diseñar intervenciones personalizadas. Por tanto, consideramos de gran interés profundizar en este campo que, por el momento, permanece poco explorado.



## **Capítulo 4**

# **JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS**



## 4.1. Justificación

El fenómeno de la adicción a las drogas es un fenómeno complejo y de difícil manejo, que requiere un esfuerzo conjunto de las administraciones, la comunidad científica, los profesionales sanitarios y la sociedad en su conjunto. En el presente estudio trataremos de profundizar en algunas áreas que se han mostrado relevantes a la hora de entender esta problemática pero en las que queda mucho camino por recorrer.

Por otra parte, la SZ es uno de los TM que más deterioro genera tanto a los pacientes diagnosticados como a su entorno. Actualmente, a pesar de los avances en los tratamientos farmacológicos, el abordaje terapéutico de la SZ continúa siendo un reto para los profesionales de la salud mental.

Finalmente, los pacientes con SZ+ suponen un desafío para los profesionales responsables de su diagnóstico y tratamiento. Así, resulta fundamental abordar el problema del consumo de sustancias entre la población con SZ para mejorar el conocimiento que tenemos sobre la asociación entre la SZ y los TUS como entidades, así como de los efectos que el consumo de sustancias tiene sobre la expresión de los síntomas psicóticos y el curso de la enfermedad en personas diagnosticadas de SZ. Sin embargo, la mayor parte de los estudios centrados en revisar aspectos de la SZ excluyen a aquellos pacientes que presentan un diagnóstico comórbido de TUS y viceversa. Dadas las tasas de prevalencia y la gravedad y complejidad de la SZ+, consideramos necesario profundizar en el conocimiento de la misma.

El abordaje de estas problemáticas debe hacerse desde una perspectiva biopsicosocial, teniendo en cuenta los aspectos más biológicos del individuo, pero también sus aspectos psicológicos y sociales, su entorno, y las interrelaciones entre los mismos. Así, por ejemplo, cada vez es más la evidencia acumulada acerca de la importancia de los ritmos circadianos en nuestra salud, y se conoce la existencia de alteraciones rítmicas en los pacientes con TUS y con SZ, habiéndose propuesto incluso la existencia de endofenotipos. Sin embargo, dichas alteraciones con frecuencia no suponen un objetivo principal en el diseño de las intervenciones terapéuticas. Queda mucho camino por recorrer en el campo de estudio de la cronobiología y los trastornos

psicopatológicos, ya que tener en cuenta la afectación de la ritmicidad circadiana debe permitir incorporar nuevos elementos de abordaje terapéutico al tratamiento de los TUS, la SZ- y la SZ+ en el futuro.

Por otra parte, el estudio de la personalidad se ha mostrado relevante a la hora de entender estas patologías, hallándose rasgos que se consideran endofenotipos para los TUS o la SZ. Dichos rasgos son premórbidos y pueden predecir cómo los pacientes experimentan la enfermedad. Mejorar la comprensión que tenemos sobre las relaciones existentes entre los TM y los rasgos de personalidad, que son modulables, permitiría el desarrollo de herramientas de prevención primaria, indicada y selectiva, así como el diseño de intervenciones personalizadas que mejoren el éxito terapéutico de los tratamientos actuales.

Sin embargo, la investigación desarrollada hasta el momento con SZ+ se halla básicamente encaminada a establecer las tasas de prevalencia o conocer su perfil clínico y sociodemográfico y apenas existen trabajos centrados en el estudio de la ritmicidad circadiana o la personalidad de estos pacientes. En la presente tesis doctoral tratamos de profundizar en el estudio de estas dos áreas incluyendo los tres grupos diagnósticos (TUS, SZ y SZ+), con un número considerable de pacientes incluidos en cada uno y una exhaustiva evaluación clínica, como ningún trabajo precedente ha realizado.

## **4.2. Objetivos**

### **➤ Objetivos generales**

Los objetivos generales de esta tesis doctoral son los de describir y/o explorar las características clínicas, sociodemográficas, de ritmicidad circadiana y de personalidad de tres grupos de pacientes en tratamiento con diagnósticos de TUS, SZ- y SZ+. Además, analizaremos las diferencias entre estos tres grupos haciendo especial hincapié en los resultados asociados al TUS, por un lado, y la SZ, por otro, frente a la comorbilidad entre ambas entidades. El objetivo final es contribuir a la mejora del conocimiento de la SZ+, así como de los TUS y la SZ por separado, de manera que

estos datos aporten conocimiento básico y que a su vez puedan ayudar al desarrollo de herramientas de prevención y tratamiento específicas.

A continuación se detallan los objetivos específicos agrupados en función del tipo de variables estudiadas.

➤ **Características sociodemográficas y clínicas**

- Describir las variables sociodemográficas y clínicas en un grupo de pacientes con TUS, un grupo de pacientes con SZ- y un grupo de pacientes con SZ+.
- Explorar las diferencias en las variables sociodemográficas y clínicas entre los tres grupos.
- Explorar las diferencias entre los grupos SZ- y SZ+ en las variables clínicas relativas a la SZ.
- Explorar las diferencias entre los grupos TUS y SZ+ en las variables clínicas relativas al TUS.

➤ **Ritmicidad circadiana**

- Evaluar los hábitos de sueño y la ritmicidad circadiana en un grupo de pacientes con TUS, un grupo de pacientes con SZ-, y un grupo de pacientes con SZ+.
- Explorar y analizar las diferencias en los hábitos de sueño, la ritmicidad circadiana y la sintomatología estacional entre los tres grupos, incidiendo especialmente en el estudio de la influencia del TUS y la SZ respectivamente.
- Comparar los resultados en el patrón de TCP de los grupos TUS, SZ- y SZ+ con el de un grupo de controles sanos (CS).
- Comparar los datos sobre horarios de sueño, tipología circadiana y TCP entre los pacientes con consumo (TUS y SZ+) que siguen un tratamiento ambulatorio y los que siguen uno residencial.

#### ➤ **Características de personalidad**

- Evaluar las características de personalidad en pacientes con TUS, SZ- y SZ+ siguiendo los modelos de personalidad de Cloninger y Zuckerman y profundizar en el estudio de la impulsividad mediante el modelo de Dickman.
- Explorar y analizar las diferencias en el perfil de personalidad entre los tres grupos, otorgando especial relevancia a la influencia del TUS y la SZ.
- Comparar los resultados en el perfil de personalidad de los tres grupos con los datos normativos de referencia.

### **4.3. Hipótesis**

Basándonos en los datos revisados para la configuración del marco teórico de esta tesis doctoral, esperamos encontrar los siguientes resultados:

#### ➤ **Características clínicas y sociodemográficas**

- Los tres grupos presentarán características sociodemográficas desadaptativas con respecto a la población general.
- El grupo SZ+ presentará un peor perfil clínico y unas características sociodemográficas más desadaptativas en comparación con los otros dos grupos.
- El grupo TUS presentará unas características sociodemográficas menos desadaptativas y una menor gravedad clínica respecto a los grupos SZ- y SZ+.

#### ➤ **Ritmicidad circadiana**

Dada la escasez de estudios publicados que midan los parámetros que evaluamos en esta tesis doctoral, contamos con poca evidencia que nos permita establecer hipótesis de trabajo. Sin embargo, a partir del marco teórico cronobiológico podemos apuntar que:

- El grupo TUS presentará unos horarios de sueño y una tipología circadiana con tendencia a la matutinidad. Además, presentará un patrón de TCP más robusto que el grupo CS.
- Los grupos con SZ presentarán un ritmo de TCP alterado y menos robusto que el grupo CS.
- El grupo SZ- presentará un ritmo de TCP menos robusto con respecto a los otros dos grupos clínicos.
- Los participantes que siguen un tratamiento residencial para el TUS en los grupos TUS y SZ+, presentarán unos horarios más orientados hacia la matutinidad y un mejor patrón de TCP respecto a los pacientes ambulatorios.

➤ **Características de personalidad**

- Los tres grupos presentarán más características de personalidad desadaptativas en comparación con la población general (datos normativos).
- Los grupos TUS y SZ+ presentarán puntuaciones elevadas en las escalas de impulsividad y Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad.
- El perfil de temperamento y carácter de los grupos SZ+ y SZ- será similar, con puntuaciones elevadas en Evitación del riesgo y Trascendencia, y puntuaciones bajas en Dependencia de la recompensa, Autodirección y Cooperación.
- El perfil de personalidad del grupo SZ+ será más extremo en comparación con los grupos SZ- y TUS.



## **Capítulo 5**

# **MÉTODO**



## 5.1. Participantes

La muestra de este estudio se compuso de un total de 165 pacientes en tratamiento, todos ellos varones con un rango de edad entre los 19 y los 54 años ( $36,95 \pm 8,09$ ) y que fueron divididos en tres grupos en función de si presentaban un diagnóstico de TUS ( $n=55$ ), de SZ- ( $n=55$ ) o de SZ+ ( $n=55$ ). No se contemplaron como TUS aquellos trastornos relacionados con el consumo de cafeína ni de nicotina, si bien se registraron datos relativos al consumo de ambas sustancias.

Como se ha comentado en el marco teórico, en el momento del inicio de la recogida de datos la versión vigente del DSM era el DSM-IV-TR pero, a lo largo de dicho período, se publicó la 5ª edición de este manual. Por ello, en esta tesis doctoral seguimos los criterios DSM-IV-TR para el diagnóstico de SZ (si bien los cambios realizados en el DSM-5 no excluirían a ninguno de nuestros pacientes de dicho diagnóstico). En el caso de los TUS, dado que desde el inicio descartamos aquellos participantes que no cumplían criterios de dependencia y que todos ellos contaban con un período de abstinencia de entre 3 y 12 meses en el momento de la evaluación, los integrantes de la muestra pertenecientes a los grupos TUS y SZ+ cumplen los criterios del DSM-5 para el actual TUS en remisión inicial. Finalmente, no incluimos pacientes en fase de tratamiento para la desintoxicación porque los períodos de abstinencia son demasiado cortos y los tratamientos están dirigidos a la propia desintoxicación y no tanto al tratamiento del TUS (Krawczyk et al, 2017). Los criterios de inclusión y exclusión que establecimos se hallan detallados en la tabla 7.

Todos los participantes estaban estabilizados y bajo tratamiento en distintas entidades colaboradoras de la provincia de Barcelona que fueron, por orden alfabético: Associació Ethos, Centre d'Atenció i Seguiment a les Drogodependències de Les Corts, Divisió de Salut Mental de la Fundació Althaia de Manresa, Divisió de Salut Mental i Adiccions del Consorci Sanitari del Maresme, Fundació Els Tres Turons, Grup ATRA, Hospital Vall d'Hebrón, Projecte Home Catalunya, Septimània y Sin Consumir. El tratamiento se llevaba a cabo en diferentes unidades y bajo diversas modalidades, tanto en régimen ambulatorio como residencial.

**Tabla 7.** Criterios de inclusión y exclusión de los participantes.

<b>Criterios de INCLUSIÓN</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo masculino.</li> <li>- Edad comprendida entre los 18 y los 55 años.</li> <li>- Hallarse estabilizado y bajo tratamiento en el momento de la evaluación.</li> </ul>		
<b>Grupo TUS</b>	<b>Grupo SZ-</b>	<b>Grupo SZ+</b>
Diagnóstico de TUS en remisión inicial (DSM-5).	Diagnóstico de SZ (DSM-IV-TR), no inducida por sustancias/medicamentos ni debida a otra afección médica.  Ausencia de TUS.	Diagnóstico de TUS en remisión inicial (DSM-5).  Diagnóstico de SZ (DSM-IV-TR), no inducida por sustancias/medicamentos ni debida a otra afección médica.
<b>Criterios de EXCLUSIÓN</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo femenino.</li> <li>- Consumo de sustancias activo o con un período de abstinencia inferior a 3 meses y/o superior a 12 meses para los grupos TUS y SZ+.</li> <li>- Discapacidad intelectual y/o trastornos generalizados del desarrollo, deterioro físico o cognitivo que imposibilite la correcta aplicación de las pruebas.</li> </ul>		

TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia; DSM: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

Finalmente, se incluyó una muestra de 90 varones CS procedentes de la región de Murcia, cuyos datos epidemiológicos y de ritmo TCP fueron cedidos por el Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia. Los criterios de inclusión y exclusión del grupo CS en cuanto a sexo y edad fueron los mismos que para los 3 grupos diagnósticos, de manera que todos ellos fueron hombres y con un rango de edad de 19 a 55 años (37,94±10,04).

## 5.2. Instrumentos de medida

A continuación se describen los instrumentos empleados para llevar a cabo la medición de las diferentes variables.

### 5.2.1. Instrumentos para la evaluación de características sociodemográficas y clínicas

#### ➤ **Historia clínica**

Para la evaluación de datos clínicos y sociodemográficos se diseñó una entrevista estructurada *ad-hoc* para el estudio en el que se enmarca la presente tesis doctoral (ver anexo 1). Cabe señalar que, una vez registrada la medicación, convertimos las dosis de antipsicóticos a miligramos de clorpormacina (Andreasen et al., 2010; Woods, 2003).

#### ➤ **SCID-I** (*Structured Clinical Interview for Axis I Disorders*) (First et al., 1997).

Si bien el filtrado previo de los diagnósticos era realizado por los profesionales de los centros derivadores, administramos la adaptación española de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV (First et al., 1999) con el fin de confirmar dichos diagnósticos así como el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Este instrumento permite diagnosticar trastornos del Eje I del DSM-IV y su aplicación requiere entre 1 y 2 horas aproximadamente, dependiendo del estado general de la persona entrevistada.

#### ➤ **EEAG** (Escala de Evaluación de la Actividad Global) (APA, 1994).

Esta escala, que evalúa el funcionamiento general de la persona a lo largo de un *continuum* de salud-enfermedad, constituye el quinto eje del modelo de evaluación multiaxial que empleaban las versiones previas de la quinta edición del DSM. La escala consta de un único ítem que el profesional ha de seleccionar entre una escala que va de 1 a 100 (en la que el 0 indica que la información es inadecuada o insuficiente), donde el 1 es el peor estado posible y 100 el mejor estado posible. Para seleccionar la

puntuación, se ha de tener en cuenta la sintomatología así como el funcionamiento social, laboral o escolar.

➤ **PANSS** (*Positive and Negative Syndrome Scale*) (Kay et al., 1987).

Esta escala evalúa el síndrome esquizofrénico desde una doble perspectiva, dimensional y categorial. Se trata de una escala heteroaplicada cuya administración, en forma de entrevista semiestructurada, requiere entre 30 y 40 minutos. Consta de 30 ítems puntuados en una escala Likert de 7 puntos donde 1 refleja que ese síntoma no está presente en el sujeto y 7 refleja que está presente con extrema gravedad. Desde el punto de vista dimensional nos proporciona puntuaciones en cuatro escalas, que se obtienen mediante el sumatorio directo de las puntuaciones en los ítems que componen cada una de ellas:

- **Escala sintomatología positiva (PANSS-P)**. Compuesta por 7 ítems, evalúa los síntomas positivos, es decir, delirios, alucinaciones, grandiosidad, hostilidad, desorganización conceptual, suspicacia/perjuicio y excitación. Su puntuación oscila entre 7 y 49.
- **Escala sintomatología negativa (PANSS-N)**. Evalúa síntomas negativos, como la retracción emocional, embotamiento afectivo, dificultad de pensamiento abstracto, pensamiento estereotipado, falta de espontaneidad/fluidez en la conversación, pobre relación, retracción emocional y retracción social/apatía pasiva. Está compuesta por siete ítems oscilando su puntuación entre 7 y 49.
- **Escala compuesta (PANSS-C)**. Ésta evalúa la posible predominancia de la sintomatología positiva sobre la negativa, o viceversa y su puntuación se obtiene restando el resultado de la escala PANSS-P al resultado de la escala PANSS-N. Ofrece una puntuación que va desde -42 a +42.
- **Escala de psicopatología general (PANSS-PG)**. Compuesta por 16 ítems, evalúa la posible presencia de síntomas de otra índole como ansiedad, depresión, trastornos de la volición, etc. Ofrece una puntuación de rango entre 16 y 112.

Las escalas de la PANSS no cuentan con puntos de corte para las puntuaciones directas, pero adjuntan una tabla de conversión a percentiles. Además, este instrumento ofrece una perspectiva categorial, que permite clasificar el trastorno en positivo,

negativo o mixto. Esta clasificación presenta la utilidad añadida de servir como posible indicador de pronóstico, al contar los síndromes negativos con una peor evolución.

A nivel psicométrico, la versión española (Peralta & Cuesta, 1994) obtuvo una fiabilidad inter-observador de 0,71 para la escala positiva y de 0,80 para la escala negativa, siendo la fiabilidad de la escala de PG de 0,56. La consistencia interna fue moderada para las escalas positiva ( $\alpha=0,62$ ) y de PG ( $\alpha=0,55$ ), y muy elevada para la escala negativa ( $\alpha=0,92$ ).

➤ **DAST-20** (*Drug Abuse Screening Test*) (Skinner & Goldberg, 1986).

Este cuestionario autoadministrado, compuesto por 20 ítems de respuesta dicotómica (sí/no), tiene como objetivo identificar personas con un consumo problemático de sustancias midiendo la severidad de la adicción. Para ello, emplea preguntas relativas tanto al propio patrón de consumo, como a las complicaciones derivadas del mismo en diversos dominios como la salud, las relaciones personales o el trabajo. Su aplicación requiere entre 2 y 5 minutos, y ofrece una puntuación directa que es el resultado de la suma de las puntuaciones de todos los ítems y que oscila entre 0 y 20. El cuestionario ofrece varios puntos de corte: 0 (no adicción), 1-5 (adicción leve), 6-10 (adicción intermedia), 11-15 (adicción alta), 16-20 (adicción grave). La versión española (Pérez-Gálvez et al., 2010) ofrece una buena consistencia interna ( $\alpha=0,93$ ).

➤ **Fagerström Test for Nicotine Dependence** (versión revisada; Heatherton et al., 1991).

Aplicamos la versión española (Becoña & Vázquez, 1998) de este instrumento a los pacientes fumadores para evaluar la dependencia a la nicotina. Este cuestionario autoadministrado consta de 6 ítems, dos de ellos con formato de respuesta tipo Likert de 0 a 3 y cuatro con respuesta dicotómica (0/1), de forma que la puntuación total oscila entre 0 y 10. Atendiendo a la puntuación se consideran los siguientes puntos de corte: 0-3 (dependencia baja), 4-7 (dependencia moderada) y 8-10 (dependencia alta). La prueba presenta una fiabilidad aceptable ( $\alpha=0,66$ ).

## 5.2.2. Instrumentos para la evaluación de la ritmicidad circadiana

- **CSM** (*Composite Scale of Morningness*) (Smith et al., 1989).

Para evaluar la tipología circadiana administramos la versión española de esta escala (Adan et al., 2005), que consta de 13 ítems, todos ellos con formato de respuesta tipo Likert (unos de 1 a 4, y otros de 1 a 5). La puntuación total oscila entre 13 y 55, de manera que cuanto más elevada es una puntuación, indica una mayor tendencia a la matutinidad. En población española se consideran los siguientes puntos de corte, correspondientes a los percentiles 20 y 80, para clasificar a los sujetos: 13-25 tipología vespertina, 26-36 tipología intermedia o ningún tipo y 37-55 tipología matutina. La consistencia interna de la escala es adecuada ( $\alpha=0,87$ ) (Adan et al., 2005).

- **Temperatura corporal periférica**

Como medida objetiva de ritmicidad circadiana seleccionamos la TCP, que registramos mediante el sensor *Thermocron iButton® DS1921H* (*Maxim Integrated Products*, Sunnyvale, California, USA). A lo largo del tiempo que duró la recogida de muestra para esta tesis, los dispositivos empleados fueron evolucionando acorde con el desarrollo tecnológico realizado por la empresa Kronohealth del laboratorio de cronobiología de la universidad de Murcia. Así, hemos empleado las diferentes versiones conforme estas han ido apareciendo comercializadas en el mercado. El dispositivo inicial únicamente registraba la TCP y, si bien ésta es la variable estudiada en la presente tesis doctoral, el dispositivo que empleamos en la actualidad mide además la temperatura ambiental, la posición corporal, la actividad física y la luz (diferenciando dentro de la luz visible, la denominada luz circadiana o azul). Este dispositivo se colocó en la muñeca del brazo no dominante de los participantes, que debían llevarlo durante 48 horas consecutivas. El sensor fue programado para registrar los valores de TCP cada 2 minutos, con una precisión de  $\pm 0,125$  °C. Los datos registrados fueron posteriormente analizados con el software *Circadianware*<sup>TM</sup> versión 7.1.1. (Sarabia et al., 2010), que permite la obtención de datos paramétricos, mediante el empleo del método cosinor, y de datos no paramétricos.

- **SPAQ** (*Seasonal Pattern Assessment Questionnaire*) (Rosenthal et al., 1984).

Este cuestionario evalúa la posible presencia TAE. Si bien empleamos el término TAE, puesto que el cuestionario ha sido diseñado para tal fin, en este caso lo que se pretende evaluar es si existen variaciones estacionales en determinados parámetros relevantes (duración del sueño, actividad social, bienestar general, peso, apetito y nivel de energía). Por ello, para este estudio aplicamos solamente los seis ítems de la versión española (Adan et al., 2006) que evalúan los parámetros mencionados, con un formato de respuesta tipo Likert de 5 puntos que oscila de 0 (sin cambios) a 4 (cambio extremo). La suma de estas puntuaciones nos da la puntuación global de estacionalidad (PGE), de rango entre 0 y 24. A la PGE hay que sumar la puntuación en el último ítem que aplicamos, que pregunta al participante si el cambio de estación supone un problema para él, y que se cuantifica de 0 (no) a 5 (supone un problema invalidante). El cuestionario incorpora puntos de corte para asignar al sujeto a 3 categorías: sin TAE ( $PGE < 10$ ), subsíndrome TAE ( $9 < PGE < 12$  y variaciones percibidas como un problema o  $PGE > 11$  y variaciones percibidas como un problema leve) y TAE ( $PGE > 11$  y variaciones percibidas como mínimo como problemática moderada). La consistencia interna de la prueba alcanzó un alfa de Cronbach de 0,74 (Adan et al., 2006).

### 5.2.3. Instrumentos para la evaluación de la personalidad

- **TCI-R** (*Temperament and Character Inventory-Revised*) (Cloninger, Przybeck & Svrakic, 1999)

Este cuestionario autoaplicado, del que administramos la versión española (Gutiérrez-Zotes et al., 2004), está formado por 240 ítems (5 de los cuales son ítems de validez) que se puntúan en una escala de respuesta tipo Likert de 5 puntos que va de 1 (falso) a 5 (verdadero). El cuestionario aporta puntuaciones directas y percentiles en siete dimensiones de personalidad, que se dividen a su vez en cuatro dimensiones de temperamento y tres dimensiones de carácter, basándose en el modelo de personalidad de Cloninger et al. (1993) descrito anteriormente. Las dimensiones generales se dividen

a su vez en subdimensiones, pero en esta tesis doctoral nos centraremos en trabajar con las escalas generales, siguiendo la línea de la mayor parte de los trabajos publicados.

Las dimensiones de temperamento presentan buenos índices de consistencia interna que oscilan, en la versión española, entre 0,77 para la escala de Búsqueda de novedad, y 0,88 para la escala de Persistencia. Estas dimensiones, que se han descrito con más detalle en el apartado de personalidad, son las siguientes:

- **Búsqueda de novedad (BN).** Esta dimensión se define como la tendencia a presentar una marcada actividad exploratoria en respuesta a estímulos novedosos, así como a evitar la monotonía y la rutina. Está compuesta por cuatro subdimensiones: Excitabilidad exploratoria vs. Rigidez estoica, Impulsividad vs. Reflexión, Excentricidad vs. Reserva, y Desorden vs. Reglamentación estricta.
- **Evitación del riesgo (ER).** Se ha asociado al sistema de inhibición conductual, ya que se relaciona con la evitación de situaciones de riesgo o que generan miedo. Está formada por cuatro subdimensiones: Ansiedad anticipatoria y pesimismo vs. Optimismo, Temor a lo incierto vs. Confianza, Timidez vs. Gregarismo y Fatigabilidad vs. Vigor.
- **Dependencia de la recompensa (DR).** Esta dimensión se relaciona con la emisión de respuestas intensas frente a la recompensa, incluyendo las recompensas sociales. Se compone de cuatro subdimensiones: Sentimentalismo, Apertura y calidez en la comunicación, Vinculación y Dependencia.
- **Persistencia (PER).** Está asociada a la conducta de perseveración a pesar de la frustración o el fracaso. Está compuesta también por cuatro subdimensiones: Esfuerzo, Fortaleza en el trabajo, Ambición y Perfeccionismo.

Por otra parte, las dimensiones de carácter presentan índices de consistencia interna entre 0,85 para la escala de Trascendencia, y 0,87 para la escala de Autodirección y son:

- **Autodirección (AUT).** Esta dimensión se ha asociado con la capacidad de regular la propia conducta en función de los intereses y valores. Está compuesta por las siguientes subdimensiones: Responsabilidad vs. Proyección de la culpa, Determinación vs. Ausencia de metas, Autoeficacia vs. Inercia, Autoaceptación vs. Competitividad y Hábitos congruentes vs. Malos hábitos.

- **Cooperación (COOP).** Se relaciona con la capacidad de adaptación al entorno social, así como con la capacidad de ponerse en el lugar de los demás y aceptarles. Está formada por cinco subdimensiones: Aceptación social vs. Intolerancia social, Empatía vs. Desinterés social, Tendencia a ayudar vs. Egoísmo, Compasión vs. Venganza y Principios vs. Oportunismo.
- **Trascendencia (TRAS).** Mide la tendencia a la espiritualidad, a presentar creencias abstractas. Está compuesta por tres subdimensiones: Abstracción vs. Cohibición, Identificación personal vs. Autodiferenciación y Aceptación espiritual vs. Materialismo racional.

Para comparar con los datos normativos, empleamos los baremos existentes en población española, disponibles considerando el sexo y edad. Además, este cuestionario ha mostrado buenas propiedades psicométricas (Gutiérrez-Zotes et al., 2015).

- **ZKPQ** (*Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire*) (Zuckerman et al., 1993).

Administramos la versión española de este cuestionario (Gomà-i-Freixanet et al., 2004), compuesta por 99 ítems de respuesta dicotómica (verdadero/falso) y diseñado para ser autoaplicado. El cuestionario evalúa cinco dimensiones o rasgos básicos de personalidad que se corresponden con los factores del modelo de cinco factores alternativos de Zuckerman et al. (1993). Tres de ellas se hallan a la vez compuestas por dos subescalas. Así, proporciona puntuaciones en las siguientes dimensiones (descritas en el apartado de personalidad):

- **Neuroticismo-Ansiedad (N-Ans).** Esta dimensión, asociada al afecto negativo, está compuesta por 19 ítems.
- **Actividad (Act, 17 ítems).** Proporciona puntuaciones en las subescalas de Actividad general (ActGen), compuesta por 9 ítems, y Esfuerzo por el trabajo (EsfTra), compuesta por 8 ítems. Esta escala mide la necesidad de la persona de estar siempre activa, llegando a tener problemas para descansar cuando es necesario, así como la preferencia por actividades y trabajos desafiantes frente a los rutinarios.

- **Sociabilidad (Soc, 17 ítems).** Esta escala aporta también puntuaciones en dos subescalas: Fiestas y amigos (FyA), formada por 9 ítems que miden la preferencia de la persona por estar rodeada de gente y asistir a reuniones sociales, e Intolerancia al aislamiento (Intol), compuesta por 8 ítems que evalúan la tendencia de la persona a estar rodeada de gente frente a la preferencia a aislarse o realizar actividades más solitarias.
- **Impulsividad-Búsqueda de sensaciones (Imp-BS, 19 ítems).** Escala también constituida por dos subescalas: Impulsividad (Imp), compuesta por 8 ítems, y Búsqueda de sensaciones (BS), compuesta por 11 ítems. La Imp se define aquí como la tendencia a actuar sin pensar ni planificar. La BS, por otra parte, se refiere a la necesidad de buscar constantemente novedades, de vivir situaciones excitantes que pueden llegar a implicar riesgos.
- **Agresividad-Hostilidad (Ag-Host).** Esta escala, compuesta por 17 ítems, mide la tendencia a presentar un comportamiento grosero con los demás, a mostrarse impaciente, rencoroso o vengativo.

Finalmente, el cuestionario cuenta con una escala de Infrecuencia (Infreq., 10 ítems) que sirve como medida de validez de las respuestas del sujeto y puede indicar, por ejemplo, falta de atención a la tarea o una elevada deseabilidad social. Está compuesta por ítems que reflejan afirmaciones difícilmente ciertas sobre una persona. Es una escala muy asimétrica, con la mayoría de puntuaciones entre 0 y 1. El punto de corte en esta escala se sitúa en 3, y se aconseja eliminar aquellas personas con una puntuación de 4 o superior debido a que no se puede garantizar la validez de los datos obtenidos (Gomà-i-Freixanet et al., 2008a).

La versión española que aplicamos (Gomà-i-Freixanet et al., 2004) cuenta con baremos normativos en población general divididos por sexo y edad (18-93 años) y nivel educativo (Gomà-i-Freixanet & Valero, 2008), habiendo mostrado buena fiabilidad y validez (Gomà-i-Freixanet et al., 2004, 2008b). La fiabilidad de las escalas de la versión española en población general presentaron valores de  $\alpha$  de Cronbach que oscilan entre 0,70 para la escala de Agresividad-Hostilidad hasta 0,85 en la escala de Neutoticismo-Ansiedad.

➤ **DII** (*Dickman`s Impulsivity Inventory*) (Dickman, 1990).

El cuestionario original, creado por Dickman, se halla constituido por 23 ítems con un formato de respuesta dicotómica (sí/no). Adan et al. (2010) propusieron utilizar un formato de respuesta tipo Likert de 5 puntos que va desde 1 (totalmente en desacuerdo) a 5 (totalmente de acuerdo) para mejorar la evaluación. El cuestionario de aplicación autoadministrada, proporciona puntuaciones en dos escalas:

- **Impulsividad funcional (IF)**. Esta escala, que consta de 11 ítems, evalúa la tendencia a tomar decisiones rápidas o actuar con tiempos de reacción cortos cuando la situación así lo requiere y ello supone un beneficio para la persona. La consistencia interna de esta escala con el formato Likert de respuesta en población española es de 0,76.
- **Impulsividad disfuncional (ID)**. La escala está compuesta por 12 ítems y presenta una consistencia interna en población española de 0,80. Mediante ella se evalúa la tendencia a actuar sin pensar ni sopesar las consecuencias de dichas acciones.

### 5.3. Procedimiento

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universitat de Barcelona (número de registro: IRB00003099), cumplió con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (*World Medical Association*, 2013) y con los estándares éticos de investigación en cronobiología (Portaluppi et al., 2010). La participación en el estudio fue voluntaria y ninguno de los pacientes participantes recibió compensación alguna, a excepción de una devolución individualizada de sus resultados.

Para la selección de los integrantes de la muestra, los profesionales de referencia de cada uno de los centros colaboradores hicieron un cribado de aquellos usuarios que cumplían los criterios de inclusión, reflejados en la tabla 7, y les proponían participar en el estudio. Aquellos que se mostraban interesados recibían una explicación más completa en una primera sesión en la que, si estaban conformes, firmaban el consentimiento informado (anexo 2). En aquellos casos en que los participantes contaban con tutores legales, éstos fueron avisados antes de la primera sesión con el

paciente y se requería en primer lugar la firma del tutor, tutora o fundación tutelar. En todos los casos, los investigadores nos desplazábamos a los centros derivadores para realizar las diferentes sesiones.

Los instrumentos se administraron de forma autoaplicada o heteroaplicada en función de las características de los mismos y de las preferencias y el estado de cada participante. Las sesiones de evaluación fueron siempre individualizadas y, generalmente, de periodicidad semanal. Asimismo, el número y duración de las sesiones se adaptó a cada caso particular, teniendo en cuenta la disponibilidad de los centros colaboradores así como las características y disponibilidad de los participantes. Cabe recordar aquí que esta tesis doctoral se enmarca en un proyecto más amplio que incluye la evaluación de otras áreas (como el funcionamiento neuropsicológico) y que, por lo tanto, el número de sesiones con cada participante fue superior a las que aquí se detallan, las cuales corresponden a la recogida de información de las variables estudiadas en la presente tesis. Éstas fueron:

- **1ª sesión.** En esta sesión se presentaba el estudio y se resolvían las dudas antes de firmar el consentimiento informado, si bien en los casos de participantes con tutores legales, como se ha comentado, el consentimiento debía estar firmado con anterioridad. Posteriormente se iniciaba la recogida de datos clínicos y sociodemográficos con la administración de la entrevista estructurada diseñada para el estudio y la SCID-I, incluyendo la cumplimentación de la EEAG, y se procedía a la colocación del dispositivo de registro de la TCP.
- **2ª sesión.** En ella, tras recoger el dispositivo de registro de TCP y comprobar que los datos se habían almacenado correctamente, se continuaba con la recogida de datos clínicos mediante la aplicación de la PANSS a los participantes de los grupos SZ- y SZ+, y de la DAST-20 a los participantes de los grupos TUS y SZ+. Además, si quedaba algún dato pendiente de confirmar o revisar tras un análisis más detallado de la historia clínica y la SCID-I, se procedía a su recogida. Para finalizar, se administraba el Test de Fagerström a los pacientes fumadores y se recogían los datos sobre ritmicidad circadiana y estacional con la aplicación del CMS y el SPAQ, respectivamente.

- **3ª y 4ª sesiones.** La recogida de datos de personalidad se llevaba a cabo en una o dos sesiones, dependiendo del estado y rapidez de cada paciente para cumplimentar la información.
- **5ª sesión.** En esta última sesión se entregaba al profesional de referencia el informe escrito elaborado y se le comentaban los aspectos más destacables. Una vez recibido su visto bueno, se procedía a la devolución de los resultados al paciente.

Los participantes incluidos en la muestra son aquellos que completaron el estudio. Sin embargo, a lo largo del período de registro se produjeron varios abandonos, ya sea porque el participante decidía abandonar voluntariamente el estudio, o bien porque se hubiese producido una expulsión del centro en el que recibía tratamiento, etc. También se registraron datos de seguimiento a los tres, seis y doce meses tras las sesiones de evaluación, si bien en la presente tesis no se presentarán estos datos (algunos pendientes todavía de recogida).

#### **5.4. Análisis estadísticos**

Para el análisis de los datos de TCP se utilizó el software *Circadianware*<sup>TM</sup> versión 7.1.1. (Sarabia et al., 2010). Se empleó el método cosinor para el análisis de los datos paramétricos, y se calcularon índices no paramétricos tal como explicamos en el apartado correspondiente al análisis de esta variable.

La consistencia interna para el CSM y para las escalas del TCI-R, ZKPQ y FIDI se obtuvo considerando la muestra total mediante el coeficiente alfa de Cronbach. Se calcularon estadísticos descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) para las distintas variables registradas de cada uno de los grupos experimentales. Se realizaron análisis paramétricos y no paramétricos de los datos sociodemográficos y clínicos comparando los tres grupos diagnósticos. Así, para las comparaciones entre los tres grupos, los datos se analizaron mediante Análisis de la Varianza (ANOVA) cuando éstos cumplían los requisitos (a razón de un ANOVA por cada dato y/o cuestionario), y mediante la prueba de Kruskal-Wallis para las variables no continuas. Para analizar las diferencias entre los grupos SZ+ y SZ- en lo relativo al diagnóstico de la SZ, se aplicaron pruebas *t* de Student para los datos continuos y las diferencias en las variables

no continuas se analizaron mediante la U de Mann-Whitney. Las mismas pruebas fueron utilizadas para analizar los datos relativos al diagnóstico de TUS y comparar los resultados de los grupos TUS y SZ+. Finalmente, las variables categóricas fueron analizadas mediante contrastes  $\chi^2$ .

Los resultados de las puntuaciones del CSM y el SPAQ fueron analizados mediante un Análisis de la Covarianza (ANCOVA) cada uno. Los datos relativos a los horarios de sueño se analizaron mediante un Análisis Múltiple de la Covarianza (MANCOVA) y, para ello, las variables horarias fueron transformadas al sistema centesimal. Para el análisis de los datos resultantes de la TCP se aplicó un MANCOVA en el que comparamos los tres grupos experimentales además de un cuarto grupo de CS. Por otra parte, se realizó un MANCOVA para los resultados de cada uno de los cuestionarios de personalidad (TCI-R, ZKPQ y FIDI), y se calcularon las puntuaciones T para el ZKPQ y los percentiles para el TCI-R en base a los datos normativos.

Como variable independiente (VI) se fijó el grupo en todos los casos y la edad se introdujo como covariable por ser considerada un posible factor de confusión. Adicionalmente, se realizaron MANCOVAs para las horas de sueño, el CSM y los datos de TCP empleando como VI el tipo de tratamiento. Se aplicó el test de Bonferroni en todos los análisis para tratar de reducir la probabilidad de cometer error tipo I y se calcularon contrastes a posteriori. Además, se estimó el tamaño del efecto mediante el estadístico eta al cuadrado parcial ( $\eta_p^2$ ), considerándose un valor de 0,01 como bajo, 0,06 como moderado, y 0,14 como alto (Richardson, 2011). Por último, se realizó un análisis correlacional entre las variables sociodemográficas, clínicas y de personalidad, tomando como nivel de significación una  $p \leq 0,01$ .

Los resultados obtenidos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS v.23 para Windows, estableciéndose la significación estadística bilateral con un error tipo I predefinido del 5% ( $p < 0,05$ ), exceptuando la del análisis correlacional.

## **Capítulo 6**

# **RESULTADOS**



## 6.1. Datos sociodemográficos y clínicos

Los resultados del ANOVA no muestran diferencias significativas en la edad entre los tres grupos de pacientes (tabla 8). En cuanto al estado civil, si bien la mayor parte de los participantes no tenía pareja estable en el momento de la evaluación, hallamos diferencias entre los grupos TUS y SZ- ( $\chi^2_{(2)}=8,70$ ;  $p=0,013$ ), de manera que en el grupo TUS encontramos una mayor proporción de pacientes con pareja, mientras que el grupo SZ- fue en el que hallamos mayor proporción de personas sin pareja, situándose el grupo SZ+ en una posición intermedia (sin que existiesen diferencias entre los dos grupos con SZ). El grupo TUS también aportó una mayor proporción de participantes con hijos con respecto al grupo SZ+ ( $\chi^2_{(1)}=11,04$ ;  $p=0,001$ ) y al grupo SZ- ( $\chi^2_{(1)}=17,27$ ;  $p<0,001$ ), siendo este último el grupo en el que menos participantes tenían hijos. En los tres grupos, el porcentaje de pacientes que vivían acompañados fue muy elevado, siendo superior al 89 % en todos los casos y sin que existiesen diferencias entre ellos. Por lo que se refiere a la situación laboral, encontramos diferencias entre grupos que se reflejan en la tabla 8. Si atendemos específicamente al número de pacientes que se encontraban activos o inactivos en el momento de la evaluación, también encontramos diferencias ( $\chi^2_{(1)}=11,44$ ;  $p=0,003$ ) de manera que, si bien en los tres grupos encontramos una mayor proporción de pacientes inactivos en el momento de la evaluación (superior al 69 %), este porcentaje es menor en el grupo TUS respecto al grupo SZ+ ( $\chi^2_{(1)}=6,65$ ;  $p=0,010$ ) y el grupo SZ- ( $\chi^2_{(1)}=8,18$ ;  $p=0,004$ ), siendo este último el que aportó más pacientes inactivos, aunque no se encontraron diferencias entre ambos. Finalmente, no se observan diferencias entre grupos en cuanto al nivel de estudios.

Por otra parte, los datos clínicos generales se resumen en la tabla 9. Considerando el tipo de tratamiento, encontramos diferencias entre grupos. Así, la mayor parte de los integrantes de los grupos SZ+ y SZ- seguía un régimen de tratamiento ambulatorio (más del 70 %), mientras que en el grupo TUS el 52,7 % de los participantes seguía también un tratamiento residencial (más concretamente en comunidades terapéuticas), de forma que las diferencias las encontramos entre el grupo TUS y el grupo SZ+ ( $\chi^2_{(1)}=5,55$ ;  $p=0,019$ ) y el grupo SZ- ( $\chi^2_{(1)}=8,94$ ;  $p=0,003$ ).

**Tabla 8.** Datos sociodemográficos. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.

	<b>TUS (N=55)</b>	<b>SZ+ (N=55)</b>	<b>SZ- (N=55)</b>	<b>Contraste</b>
Edad (años)	35,78±6,98	36,00±8,19	39,07±8,72	$F_{(2,162)}=2,91$
Estado civil				$\chi^2_{(2)}=9,75^*$
Soltero	58,2%	76,4%	83,6%	
Casado/Pareja	25,5%	12,7%	9,1%	
Separado/Divorciado	16,4%	10,9%	7,3%	
Hijos				$\chi^2_{(1)}=22,73^{***}$
Sin hijos	61,8 %	89,1 %	94,5 %	
Con hijos	38,2 %	10,9 %	5,5 %	
Convivencia				$\chi^2_{(1)}=2,16$
Solo	10,9 %	7,3 %	3,6 %	
Acompañado	89,1 %	92,7 %	96,4 %	
Situación laboral				$\chi^2_{(4)}=62,19^{***}$
Activo	30,9 %	10,9 %	9,1 %	
Subsidio desempleo	25,5 %	5,5 %	3,6 %	
Baja laboral	16,4 %	7,3 %	0 %	
Pensionista	12,7 %	61,8 %	81,8 %	
Sin ingresos	14,5 %	14,5 %	5,5 %	
Años de estudios	10,38±2,20	9,62±2,31	9,71±2,15	$F_{(2,162)}=1,94$

TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia

\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$

No encontramos diferencias en el número de patologías orgánicas entre los grupos. Además, atendiendo a los antecedentes personales de TM, consideramos la presencia o ausencia de un TM diferente del diagnóstico principal, y encontramos diferencias entre grupos, de forma que el grupo SZ- presentó menos antecedentes que el grupo SZ+ ( $\chi^2_{(1)}=4,26$ ;  $p=0,040$ ) y que el grupo TUS ( $\chi^2_{(1)}=11,24$ ;  $p=0,001$ ), siendo éste el que menos antecedentes tuvo, y sin que existiesen diferencias entre los grupos TUS y SZ+. Así, dentro del grupo TUS, un 47,3 % de pacientes no había presentado nunca un diagnóstico psiquiátrico. Los diagnósticos más frecuentes entre quienes si lo presentaron fueron los trastornos de ansiedad (un 18,2 % del total del grupo presentó o presentaba algún trastorno de ansiedad), y los de la esfera afectiva (un 16,5 % de los participantes del grupo habían presentado con anterioridad algún diagnóstico de la esfera afectiva), así como diagnósticos comórbidos de la esfera afectiva y ansiosa (5,5 % del grupo). En el grupo SZ+ encontramos un 60 % de pacientes sin antecedentes psiquiátricos. Entre los pacientes SZ+ que sí presentaron algún antecedente psiquiátrico, los diagnósticos más frecuentes fueron los de la esfera afectiva (23,6 % del total del grupo), seguidos de los trastornos de ansiedad y trastornos de la esfera afectiva y de ansiedad comórbidos (5,5 % respectivamente). Finalmente, en el grupo SZ- encontramos un 78,2 % de pacientes que no presentaron ningún antecedente

psiquiátrico. Un 7,3 % de pacientes presentó antecedentes de trastornos afectivos, un 5,5 % tuvo antecedentes de trastornos afectivos y ansiosos, y un 3,6 % presentó antecedentes de trastornos de ansiedad. Finalmente, un 1,8 % presentó antecedentes de juego patológico y de trastorno obsesivo compulsivo respectivamente.

Si nos centramos en los antecedentes familiares, no encontramos diferencias entre los grupos en lo referente a la presencia de TM en familiares de primer grado, si bien el grupo TUS fue el que menos antecedentes presentó (cerca del 22 %), frente al grupo SZ- que fue el que más antecedentes presentó (34,5 %). Por otra parte, sí encontramos diferencias en la presencia de antecedentes de TUS en familiares de primer grado, de manera que dentro del grupo SZ- hubo un menor número de pacientes con antecedentes de TUS respecto al grupo SZ+ ( $\chi^2_{(1)}=4,68$ ;  $p=0,031$ ) y al grupo TUS ( $\chi^2_{(1)}=8,80$ ;  $p=0,003$ ), siendo este último en el que encontramos más personas con antecedentes, y sin que existiesen diferencias entre los grupos TUS y SZ+.

En cuanto a los intentos de suicidio, el ANOVA mostró diferencias entre grupos ( $F_{(2,162)}=4,56$ ;  $p=0,012$ ;  $\eta_p^2=0,05$ ). Los contrastes a posteriori reflejaron que las diferencias se encontraban entre el grupo SZ+ y el grupo TUS, presentando el grupo SZ+ más intentos de suicidio ( $p=0,011$ ). En cambio, no encontramos diferencias en los intentos de suicidio entre los grupos SZ+ y SZ- ni entre los grupos SZ- y TUS, si bien estos últimos son los que menos intentos de suicidio presentaron. El 50,9 % de los pacientes SZ+ nunca había presentado un intento de suicidio, frente al 69,1 % del grupo SZ- y el 76,4 % del grupo TUS.

Por otra parte, el ANOVA mostró diferencias entre grupos en la EEAG ( $F_{(2,162)}=29,52$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta_p^2=0,27$ ). Si atendemos a los contrastes a posteriori, el grupo TUS presentó una mayor EEAG que los grupos SZ+ y SZ- ( $p<0,001$ , en ambos casos) y no se encontraron diferencias entre los dos grupos con diagnóstico de SZ, si bien es el grupo SZ- el que presenta una puntuación menor.

Centrándonos en los psicofármacos prescritos a los integrantes de la muestra, el ANOVA aportó diferencias entre grupos ( $F_{(2,162)}=47,81$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta_p^2=0,37$ ). Así, el grupo TUS presentó un menor número de psicofármacos prescritos frente a los grupos

SZ- y SZ+ ( $p < 0,001$ , en ambos casos), sin que se hallasen diferencias entre estos dos grupos. Atendiendo al tipo de psicofármaco, no encontramos diferencias entre grupos en el número de personas a las que se les prescribieron estabilizadores del estado de ánimo ni antidepresivos. En cuanto al número de pacientes a los que se les prescribió algún ansiolítico, encontramos menos pacientes en el grupo TUS respecto al grupo SZ+ ( $\chi^2_{(1)}=9,09$ ;  $p=0,003$ ) y el grupo SZ- ( $\chi^2_{(1)}=20,61$ ;  $p < 0,001$ ), sin encontrar diferencias entre los grupos SZ+ y SZ-, si bien fue en este último grupo en el que encontramos más personas a las que se les prescribieron este tipo de fármacos. Por otra parte, no se prescribieron anticolinérgicos a ningún paciente del grupo TUS, de manera que hay diferencias en este dato respecto al grupo SZ+ ( $\chi^2_{(1)}=13,73$ ;  $p < 0,001$ ) ni SZ- ( $\chi^2_{(1)}=18,72$ ;  $p < 0,001$ ), sin que existiesen diferencias entre los dos grupos con SZ. En el caso de los antipsicóticos, no se prescribió ningún antipsicótico típico a ningún integrante del grupo TUS, y únicamente el 3,6 % de éstos recibió una prescripción de antipsicóticos atípicos, de manera que este grupo presentó diferencias respecto a los grupos SZ+ y SZ- ( $p < 0,001$ , en todos los casos), sin que existiesen, en ningún caso, diferencias entre estos dos grupos. Además, hallamos diferencias en la conversión a miligramos de clorpromacina del tratamiento antipsicótico entre grupos. El grupo TUS consumió una menor cantidad de miligramos que los grupos SZ- y SZ+ ( $p < 0,001$ , en ambos casos), y el grupo SZ+ consumió menos cantidad que el grupo SZ- ( $p < 0,001$ ). Esto es, el grupo SZ- es el que presentó una prescripción de mayor cantidad de miligramos de clorpromacina, casi duplicando el valor medio respecto al grupo SZ+. En cuanto a los fármacos interdictores, al analizar las diferencias entre los grupos TUS y SZ+, éstas alcanzan la significación ( $\chi^2_{(1)}=3,89$ ;  $p=0,049$ ), de manera que el 37 % de los pacientes del grupo SZ+ consumía algún interdictor, frente al 20 % del grupo TUS. Finalmente, no encontramos diferencias en la prescripción de otros psicofármacos.

Respecto al consumo de nicotina, en el grupo SZ- encontramos un menor número de personas fumadoras respecto a los grupos TUS y SZ+ ( $p < 0,001$ , en ambos casos), sin que se encontrasen diferencias entre esos dos grupos. Sin embargo, entre aquellos participantes que fumaban, el sentido de las diferencias cambió. Así, los ANOVAs mostraron diferencias entre grupos en el número de cigarrillos diarios que consumían los pacientes fumadores ( $F_{(2,123)}=14,69$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2=0,19$ ), de manera que el grupo TUS presentó un consumo menor que los grupos SZ+ y SZ- ( $p < 0,001$ , en ambos casos),

y en la dependencia a la nicotina medida mediante el test de Fagerström ( $F_{(2,123)}=18,87$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta_p^2=0,24$ ), de forma que el grupo TUS presentó una menor dependencia a la nicotina que los grupos SZ+ y SZ- ( $p<0,001$ , en ambos casos), sin que existiesen diferencias entre los dos grupos con SZ. No se encontraron diferencias entre grupos en el tiempo que llevaban fumando. Finalmente, en lo relativo al consumo de cafeína, no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos en el número de miligramos diarios consumidos.

**Tabla 9.** Datos clínicos generales. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.

	TUS (N=55)	SZ+ (N=55)	SZ- (N=55)	Contraste
Tipo de tratamiento				$\chi^2_{(1)}=10,40^{**}$
Ambulatorio	47,3%	72,7%	78,2%	
Residencial	52,7%	27,3%	21,8%	
Nº de patologías orgánicas	0,47±0,69	0,53±0,77	0,64±0,80	$F_{(2,162)}=0,67$
Antecedentes TM	52,7%	40%	21,8%	$\chi^2_{(1)}=11,25^{**}$
Antecedentes familiares TM	21,8%	29,1%	34,5%	$\chi^2_{(1)}=2,20$
Antecedentes familiares TUS	29,1%	21,8%	7,3%	$\chi^2_{(1)}=8,68^*$
Intentos suicidio	0,42±0,90	1,25±1,82	0,69±1,57	$F_{(2,162)}=4,56^*$
EEAG	74,50±10,06	63,13±11,22	59,75±10,15	$F_{(2,162)}=29,52^{***}$
Medicación				
Nº psicofármacos	0,93±1,14	3,30±1,68	3,22±1,46	$F_{(2,162)}=47,81^{***}$
Antipsicóticos típicos	0%	22,2%	25,5%	$\chi^2_{(1)}=15,80^{***}$
Antipsicóticos atípicos	3,6%	96,3%	94,5%	$\chi^2_{(1)}=134,74^{***}$
Estabilizadores EA	23,6%	38,9%	27,3%	$\chi^2_{(1)}=3,29$
Ansiolíticos	10,9%	35,2%	50,9%	$\chi^2_{(1)}=20,42^{***}$
Antidepresivos	20,0%	35,2%	30,9%	$\chi^2_{(1)}=3,28$
Anticolinérgicos	0%	22,2%	29,1%	$\chi^2_{(1)}=17,95^{***}$
Interdictor	20,0%	37%	0%	$\chi^2_{(1)}=24,45^{***}$
Otros psicofármacos	10,9%	11,1%	5,5%	$\chi^2_{(1)}=1,36$
Mg clorpromacina	6,06±32,13	350,55±281,35	617,07±522,12	$F_{(2,162)}=43,56^{***}$
Tabaco				
Fumadores	85,5%	92,7%	49,1%	$\chi^2_{(1)}=34,09^{***}$
Nº cigarrillos diarios	14,77±5,17	23,47±10,92	23,32±8,71	$F_{(2,123)}=14,69^{***}$
Tiempo fumando (años)	20,50±8,06	19,73±7,33	20,88±7,78	$F_{(2,123)}=0,22$
Puntuación Fagerström	4,59±1,69	6,63±1,88	6,70±1,88	$F_{(2,123)}=18,87^{***}$
Mg cafeína diaria	188,73±126,36	252,73±201,55	202,00±175,99	$F_{(2,162)}=2,15$

TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia; TM: trastorno mental; EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global; EA: estado de ánimo; Mg: miligramos

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$

Centrándonos en los contrastes entre grupos con diagnóstico de SZ, los resultados obtenidos se resumen en la tabla 10. No hallamos diferencias ni en la edad de inicio de la SZ ni en la duración de la misma. En la PANSS, tampoco encontramos diferencias significativas entre grupos en las escalas de sintomatología positiva y de sintomatología negativa, pero el grupo SZ+ presentó una puntuación más elevada en la escala que mide

psicopatología general. Por otra parte, atendiendo a los subtipos que diferencia el sistema inclusivo de la PANSS, encontramos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que pertenece a cada uno de ellos de manera que, si bien la mayor parte de los participantes de ambos grupos pertenece al subtipo negativo, en el grupo SZ- encontramos un mayor porcentaje de pacientes del subtipo positivo ( $\chi^2_{(2)}=6,33$ ;  $p=0,042$ ). Además, si atendemos a los percentiles obtenidos por ambos grupos en la escala PANSS, observamos que éstos son bajos en todas las escalas y en los dos grupos (figura 6).

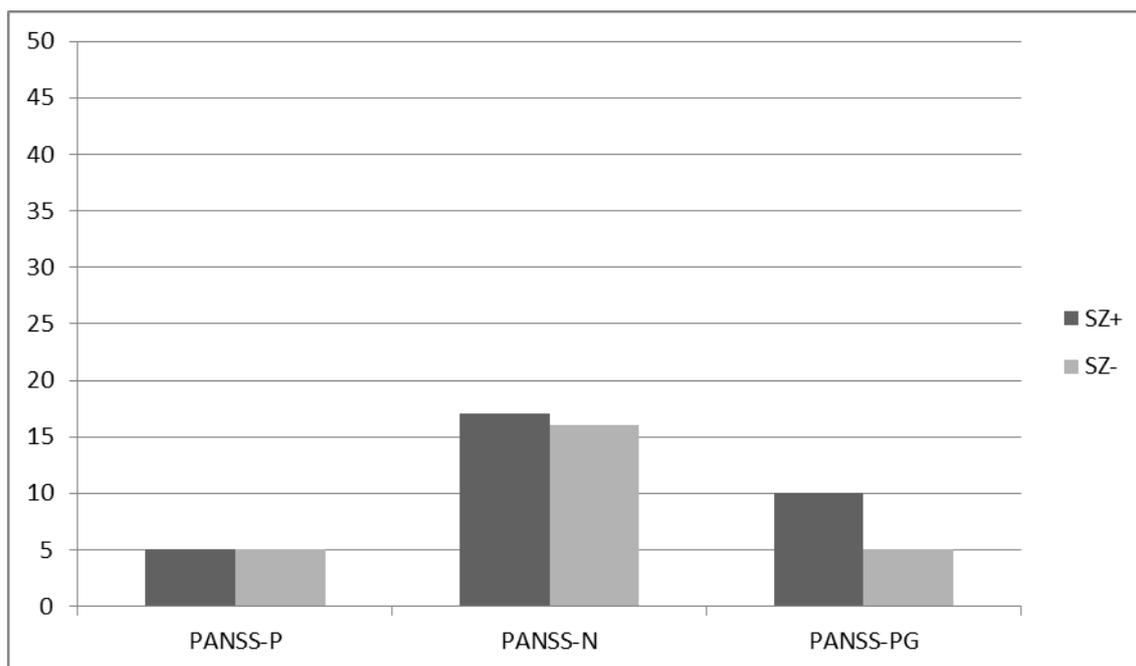
**Tabla 10.** Datos clínicos relativos a la esquizofrenia. Descriptivos (media, desviación típica) y contraste estadístico.

	<b>SZ+ (N=55)</b>	<b>SZ- (N=55)</b>	<b>Contraste</b>
Edad de inicio de la SZ (años)	23,35±6,96	23,65±6,71	
Años duración de la SZ	12,65±8,01	15,42±9,30	$t_{(1,108)}=1,67$
<b>PANSS</b>			
PANSS_Síntomas positivos	11,83±5,70	10,30±4,19	$t_{(1,108)}=1,46$
PANSS_Síntomas negativos	15,58±7,39	14,18±7,40	$t_{(1,108)}=0,89$
PANSS_Psicopatología general	31,10±10,91	24,70±9,01	$t_{(1,108)}=2,99^{**}$
Subtipos (Sist. Inclusivo)			$\chi^2_{(2)}=6,33^*$
Positiva	12,47%	29,99%	
Negativa	65,02%	62,01%	
Ninguna	22,51%	8,00%	

SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia

\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$

**Figura 6.** Percentiles obtenidos por los grupos SZ+ y SZ- para las escalas de la PANSS.



SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia

PANSS-P: escala de síntomas positivos de la PANSS; PANSS-N: escala de síntomas negativos de la PANSS; PANSS-PG: escala de psicopatología general de la PANSS.

Los resultados de las variables relativas al TUS se resumen en la tabla 11. Al comparar los dos grupos con un diagnóstico de TUS, hallamos diferencias en la edad de inicio del consumo, siendo ésta inferior en el grupo SZ+ ( $p=0,019$ ). También existen diferencias en los años de duración del TUS, observándose una mayor duración en el grupo SZ+ ( $p=0,048$ ). En cuanto al número de sustancias consumidas, encontramos que el grupo SZ+ consumía de media más sustancias ( $p=0,033$ ). Si atendemos a la sustancia o sustancias principales, observamos que la mayor parte de los pacientes en ambos grupos presentan un patrón de policonsumo, si bien esta proporción fue mayor en el grupo SZ+ frente al grupo TUS, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación. Además, la mayor parte de los participantes de ambos grupos eran consumidores de cocaína y alcohol, y no encontramos diferencias entre grupos para ninguna de las dos sustancias. Tampoco encontramos diferencias en el consumo de alucinógenos ni opioides, si bien en ambos casos las tasas fueron superiores en el grupo SZ+. Por el contrario, el consumo de cannabis fue superior en el grupo SZ+ ( $\chi^2_{(1)}=6,71$ ;  $p=0,010$ ), al igual que el consumo de hipnóticos y ansiolíticos ( $\chi^2_{(1)}=7,04$ ;  $p=0,008$ ).

**Tabla 11.** Datos clínicos relativos al trastorno por uso de sustancias. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.

	<b>TUS (N=55)</b>	<b>SZ+ (N=55)</b>	<b>Contraste</b>
Edad de inicio del consumo (años)	20,55±7,24	17,60±5,65	$t_{(1,108)}=2,38^*$
Años duración del TUS	14,61±8,94	17,85±8,03	$t_{(1,108)}=2,00^*$
Nº de sustancias consumidas	2,93±1,61	3,62±1,75	$t_{(1,108)}=2,16^*$
Sustancia principal			$\chi^2_{(4)}=6,66$
Alcohol	12,7%	10,9%	
Cocaína	9,1%	12,7%	
Alcohol + cocaína	27,3%	9,1%	
Policonsumo	50,9%	67,3%	
Tipo de sustancia			
Cocaína	89,10%	92,70%	$\chi^2_{(1)}=0,44$
Alcohol	80,00%	76,40%	$\chi^2_{(1)}=0,21$
Cannabis	52,70%	76,40%	$\chi^2_{(1)}=6,71^{**}$
Alucinógenos	27,30%	40,00%	$\chi^2_{(1)}=1,99$
Opioides	14,50%	25,50%	$\chi^2_{(1)}=2,05$
Hipnóticos/Ansiolíticos	1,80%	16,40%	$\chi^2_{(1)}=7,04^{**}$
Severidad de la adicción. DAST-20			
Puntuación DAST-20	13,05±3,47	13,44±2,86	$t_{(1,108)}=0,54$
Grado de dependencia			$U=648,00$
Leve	2,30%	0%	
Moderada	20,50%	12,50%	
Alta	52,30%	62,50%	
Grave	25,00%	25,00%	
Meses abstinencia	7,55±2,61	6,57±3,64	$t_{(1,108)}=1,62$
Nº de recaídas	0,82±1,48	2,25±2,97	$t_{(1,108)}=3,21^{**}$
Problemas legales	49,10%	34,50%	$\chi^2_{(1)}=2,39$
Problemas familiares	81,80%	65,50%	$\chi^2_{(1)}=3,79$
Problemas laborales	78,20%	56,40%	$\chi^2_{(1)}=5,95^*$

TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; DAST-20: *Drug Abuse Screening Test*  
 \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$

No encontramos diferencias entre grupos en la puntuación de la DAST-20 ni en la distribución en los diferentes grados de severidad de la adicción. Así, en ambos grupos, la mayor parte de los pacientes presentaron una severidad de la adicción alta. Tampoco encontramos diferencias en los meses de abstinencia, pero sí en el número de recaídas previas, de manera que los pacientes del grupo SZ+ presentaron más recaídas previas al inicio del tratamiento actual que los TUS ( $p=0,002$ ).

Para finalizar este apartado, la mayor parte de los pacientes de los grupos con diagnóstico de TUS manifestó haber tenido problemas familiares a causa del consumo, así como problemas laborales y, en ambos casos, el número de pacientes fue mayor en el grupo TUS que en el SZ+, hallándose diferencias significativas únicamente en el caso de los problemas laborales ( $\chi^2_{(1)}=5,95$ ;  $p=0,015$ ). Además, la mitad de los integrantes

del grupo TUS declaró haber tenido problemas legales a causa del consumo frente a un 34,5 % de los pacientes del grupo SZ+, sin que las diferencias alcanzasen la significación.

## 6.2. Ritmicidad circadiana

En la tabla 12 se presentan datos sociodemográficos básicos para los cuatro grupos sobre los que presentaremos datos de TCP, se incluyen de nuevo aquí los de los grupos clínicos para facilitar una visualización global comparativa con el grupo CS. El ANOVA no aportó diferencias significativa en la edad. Dado que los datos relativos al estado civil y la situación laboral de los tres grupos experimentales se comentaron en el apartado de resultados sobre datos sociodemográficos y clínicos, nos ceñiremos aquí a destacar que en el grupo CS hay un mayor porcentaje de personas casadas o con pareja estable respecto a los otros tres grupos, así como un porcentaje mucho más elevado de personas que se encontraban activas laboralmente, de manera que únicamente un 3,4 % de los integrantes de este grupo se hallaba inactivo en el momento de la evaluación. Además, encontramos diferencias en los años de estudios ( $F_{(3,251)}=25,13$ ;  $p<0,000$ ;  $\eta_p^2=0,26$ ), de manera que los integrantes del grupo CS tenían un mayor nivel de estudios con respecto a los tres grupos clínicos ( $p<0,001$ , en todos los casos).

**Tabla 12.** Datos sociodemográficos para los grupos TUS, SZ+, SZ- y CS. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.

	TUS (N=55)	SZ+(N=55)	SZ-(N=55)	CS (N=90)	Contraste
Edad (años)	35,78±6,98	36,00±8,19	39,07±8,72	37,94±10,04	$F_{(3,251)}=1,86$
Estado civil					$\chi^2_{(2)}=59,06^{***}$
Soltero	58,2%	76,4%	83,6%	24,3%	
Casado/Pareja estable	25,5%	12,7%	9,1%	64,7%	
Separado/Divorciado	16,3%	10,9%	7,3%	11,0%	
Situación laboral					$\chi^2_{(4)}=228,36^{***}$
Activo	30,9%	10,9%	9,1%	96,6%	
Subsidio desempleo	25,5%	5,5%	3,6%	1,1%	
Baja laboral	16,4%	7,3%	0%	0%	
Pensionista	12,7%	61,8%	81,8%	2,3%	
Sin ingresos	14,5%	14,5%	5,5%	0%	
Años de estudios	10,38±2,20	9,62±2,31	9,71±2,15	12,76±1,96	$F_{(3,251)}=25,13^{***}$

TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia; CS: Controles

\*\*\* $p<0,001$

Adicionalmente, analizamos los resultados del SPAQ en los tres grupos experimentales, con el fin de comprobar si los participantes presentaban variaciones estacionales en parámetros como el bienestar general, el nivel de energía, la actividad social, la duración del sueño o el apetito y el peso. Los resultados obtenidos con este cuestionario se resumen en la tabla 13 y reflejan que no existen diferencias entre los grupos. Además, los resultados muestran que la mayor parte de los participantes no presentaron variaciones estacionales relevantes en los parámetros evaluados.

**Tabla 13.** Resultados del SPAQ en los grupos TUS, SZ+ y SZ-. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y resultados del ANCOVA.

Resultados del SPAQ	TUS (N=55)	SZ+(N=55)	SZ-(N=55)	Contraste
Puntuación en el SPAQ	6,18±0,72	6,68±0,71	5,01±0,72	$F_{(2,162)}=1,41$
Categoría				$\chi^2_{(2)}=0,968$
Sin TAE	80,0%	72,7%	76,4%	
Sub TAE	10,9%	10,9%	10,9%	
TAE	9,1%	16,4%	12,7%	

TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia; TAE: trastorno afectivo estacional.

### ➤ Horarios de sueño

En cuanto a los horarios de sueño (ver tabla 14), el ANCOVA aportó diferencias en el número de horas de sueño entre los tres grupos clínicos ( $F_{(2,162)}=29,29$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta_p^2=0,267$ ). Los contrastes a posteriori muestran que los integrantes del grupo TUS dormían menos horas que los integrantes de los grupos SZ+ y SZ- ( $p<0,001$ , en ambos casos). Los dos grupos con diagnóstico de SZ no aportaron diferencias entre ellos en las horas de sueño. Tampoco hallamos diferencias entre los grupos en la hora de acostarse, pero si en la hora de levantarse ( $F_{(2,162)}=18,68$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta_p^2=0,188$ ), de manera que los pacientes del grupo TUS se levantaban antes que los del grupo SZ+ ( $p=0,001$ ) y los del grupo SZ- ( $p<0,001$ ), sin que los grupos con SZ aportasen diferencias. En relación a la siesta, no encontramos diferencias significativas entre los grupos, si bien los pacientes TUS son los que la practican menos y, considerando aquellos que sí la realizan podemos matizar, aunque no se alcancen diferencias significativas, que ésta es de menor duración (alrededor de una hora de media) especialmente comparado con los pacientes SZ+ (cerca de hora y media de media).

**Tabla 14.** Resultados de los horarios de sueño para los grupos TUS, SZ+ y SZ-. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.

	TUS (N=55)	SZ+ (N=55)	SZ- (N=55)	Contraste
Tiempo total de sueño (h.)	7,86±0,96	9,53±1,77	9,71±1,45	F <sub>(2,162)</sub> =29,29***
Hora de acostarse <sup>a</sup>	23:08±00:48	22:54±01:10	23:12±01:19	F <sub>(2,162)</sub> =2,20
Hora de levantarse <sup>a</sup>	06:56±00:57	07:56±01:45	08:34±01:21	F <sub>(2,162)</sub> =18,65***
Presencia de siesta	27,3%	40,0%	30,9%	χ <sup>2</sup> <sub>(1)</sub> =2,15
Duración de la siesta (min)	59,00±35,62	81,14±37,79	65,29±26,49	F <sub>(2,51)</sub> =2,15

TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia; CS: Controles; h: horas.

\*\*\* p<0,001

<sup>a</sup> Datos expresados en horas y minutos

### ➤ Tipología circadiana

La consistencia interna del CSM para el total de la muestra fue buena, con un valor de 0,845.

Los datos descriptivos y resultados del análisis de la tipología circadiana se recogen en la tabla 15. El ANCOVA mostró diferencias entre grupos en la puntuación media directa (F<sub>(2,162)</sub>=26,47; p<0,001; η<sup>2</sup>=0,25). Los contrastes a posteriori indican que el grupo TUS presentó puntuaciones superiores (más matutinas) que las de los grupos SZ+ y SZ- (p<0,001, en ambos casos), sin que existieran diferencias entre los dos grupos con diagnóstico de SZ. Además, encontramos diferencias en la distribución entre las diferentes tipologías circadianas entre el grupo TUS y los grupos SZ+ y SZ- (p<0,001, en ambos casos).

**Tabla 15.** Resultados del CSM en los grupos TUS, SZ+ y SZ-. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico.

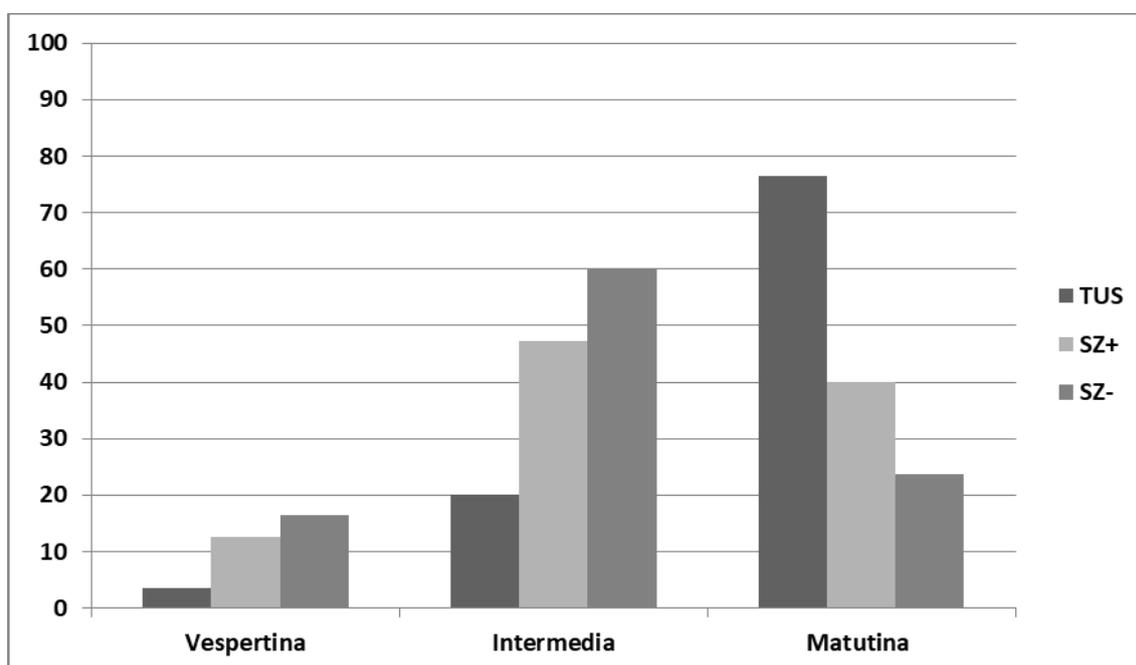
Resultados del CSM	TUS (N=55)	SZ+ (N=55)	SZ- (N=55)	Contraste
Puntuación en el CSM	40,12±0,87	34,01±0,87	31,28±0,88	F <sub>(2,162)</sub> =26,47***
Tipología circadiana				χ <sup>2</sup> <sub>(2)</sub> =30,31***
Vespertina	3,6%	12,7%	16,4%	
Intermedia	20,0%	47,3%	60,0%	
Matutina	76,4%	40,0%	23,6%	

TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia

\*\*\* p<0,001

Además, la distribución de los participantes de los tres grupos en las categorías de tipología circadiana (figura 7) también aportó diferencias. El grupo con un porcentaje superior de matutinos e inferior de vespertinos fue el TUS, y encontramos diferencias entre éste y los otros dos grupos ( $p < 0,001$ , en ambos casos). No encontramos diferencias entre los grupos SZ+ y SZ- en cuanto a la distribución, pero el grupo en el que encontramos una mayor proporción de personas vespertinas es el grupo SZ-.

**Figura 7.** Porcentaje de personas pertenecientes a cada una de las tipologías circadianas medidas con el CSM.

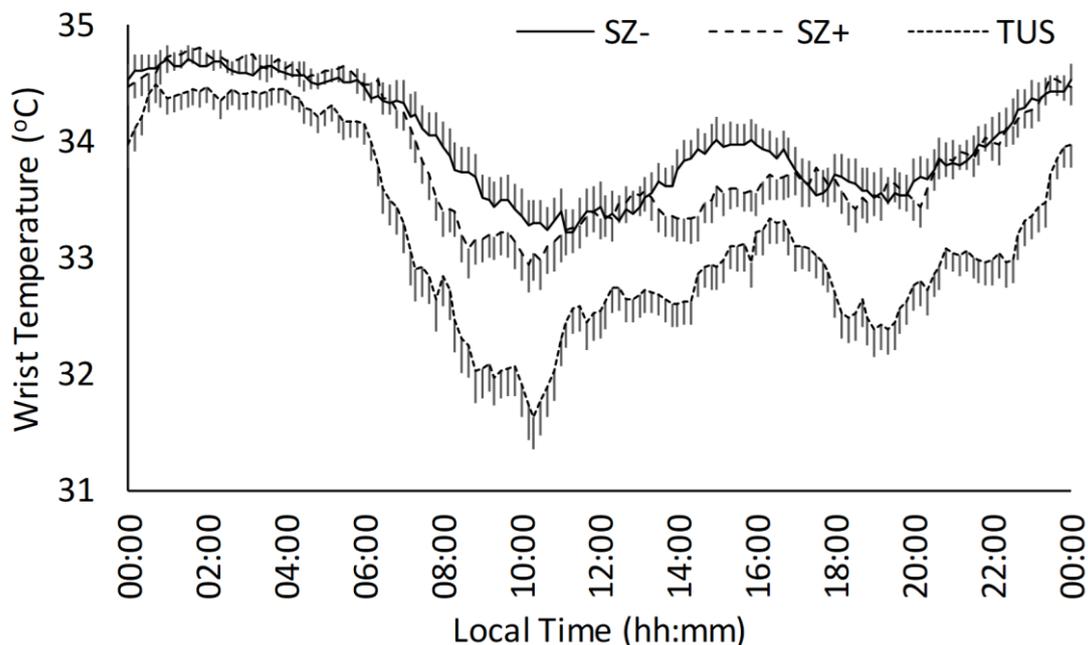


TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-; esquizofrenia

### ➤ **Temperatura corporal periférica**

Atendiendo a los datos de TCP, encontramos diferencias entre grupos en varios de los parámetros evaluados. Centrándonos en los tres grupos clínicos, la figura 8 ilustra gráficamente las funciones circadianas (promedio de los dos días) de los valores medios registrados de TCP. Cabe señalar aquí que los ejes de la figura 8 y de todas las que mostraremos con posterioridad con funciones de TCP presentan los datos de los ejes en inglés, ello se debe a que éste es el formato del programa empleado para su diseño.

**Figura 8.** Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos clínicos (media y error estándar).



TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia.

Atendiendo a los resultados del MANCOVA para los valores de TCP considerando los tres grupos clínicos y el grupo CS (tabla 16), obtuvimos diferencias significativas en el valor mínimo de temperatura, el mesor, la amplitud, el vector Rayleigh, P1, P12 y el IC. Además, se observaron diferencias en la IS, la RA\_10, M5 y L10.

Para facilitar la descripción de los análisis de datos y, dado que los resultados generales del MANCOVA se muestran en la tabla 16, a continuación se comentarán las comparaciones entre grupos dos a dos (contrastados a posteriori), junto con la ilustración gráfica en la que se incluirán los errores estándar de los valores medios que nos configuran las funciones de TCP.

**Tabla 16.** Resultados de los análisis de la temperatura corporal periférica (TCP). Descriptivos (media y error estándar) y datos del MANCOVA (F y  $\eta p^2$ ).

Parámetros de TCP	TUS (N=55)	SZ+ (N=55)	SZ- (N=55)	CS (N=90)	MANCOVA	
					F <sub>(3,251)</sub>	$\eta p^2$
Máximo	35,93±0,07	35,92±0,7	35,92±0,07	36,09±0,05	2,10	0,03
Mínimo	29,67±0,20	31,14±0,20	31,21±0,20	30,56±0,16	12,72***	0,13
Mesor	33,15±0,11	33,95±0,11	34,02±0,11	33,63±0,09	13,37***	0,14
Amplitud	1,15±0,08	0,88±0,08	0,86±0,08	0,76±0,06	5,10**	0,06
Acrofase <sup>a</sup>	00:58±03:38	01:44±03:44	00:50±04:20	02:00±02:47	1,89	0,02
Vector Rayleigh	0,90±0,03	0,89±0,03	0,96±0,03	0,75±0,02	17,37***	0,17
P1	0,82±0,09	0,60±0,09	0,46±0,09	0,38±0,07	5,51***	0,06
P12	1,83±0,13	1,12±0,13	0,99±0,13	0,65±0,10	17,60***	0,17
IC	41,50±2,85	39,48±2,84	37,86±2,85	49,50±2,22	4,95**	0,06
IS	0,78±0,02	0,68±0,02	0,72±0,03	0,39±0,02	85,10***	0,55
IV	0,71±0,33	0,02±0,33	0,05±0,33	0,24±0,26	0,95	0,01
RA_10	0,36±0,02	0,28±0,02	0,25±0,02	0,23±0,02	9,01***	0,10
M5	34,61±0,09	34,94±0,09	34,97±0,09	34,57±0,07	6,13***	0,07
TM5 <sup>a</sup>	01:47±03:55	01:37±05:13	00:38±04:55	02:30±03:16	2,12	0,03
L10	32,21±0,14	33,19±0,14	33,36±0,14	33,04±0,11	12,45***	0,13
TL10 <sup>a</sup>	14:21±04:15	14:55±04:37	14:06±04:02	14:14±03:54	0,229	0,00

TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia; CS: Controles; P1: potencia del primer armónico; P12: potencia acumulada del doceavo armónico; IC: índice de circadianidad; IS: estabilidad interdiaria; IV: variabilidad intradiaria; RA\_10: amplitud relativa multiplicada por 10; M5: valor medio de las cinco horas consecutivas de valores máximos de temperatura; TM5: localización horaria de M5; L10: valor medio de las diez horas consecutivas de valores mínimos de temperatura; TL10: localización horaria de L10.

\*\*p<0,01; \*\*\*<0,001

<sup>a</sup> datos expresados en horas y minutos (media y desviación típica)

Al comparar entre los grupos TUS y SZ+ (figura 9), encontramos diferencias tanto en el mínimo como en el mesor de la TCP (p<0,001, en ambos casos), siendo los pacientes TUS los que presentaron valores más bajos en ambos parámetros. Además, existen diferencias en la IS (p=0,013) y la RA\_10 (p=0,025), hallándose los valores más elevados en el grupo TUS. También encontramos diferencias en L10 (p<0,001), con valores más bajos en el grupo TUS en comparación con el grupo SZ+. Por otra parte, la potencia acumulada del doceavo armónico resultó significativa (p=0,001), con un valor superior en el grupo TUS respecto al grupo SZ+.

**Figura 9.** Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos SZ+ y TUS (media y error estándar).

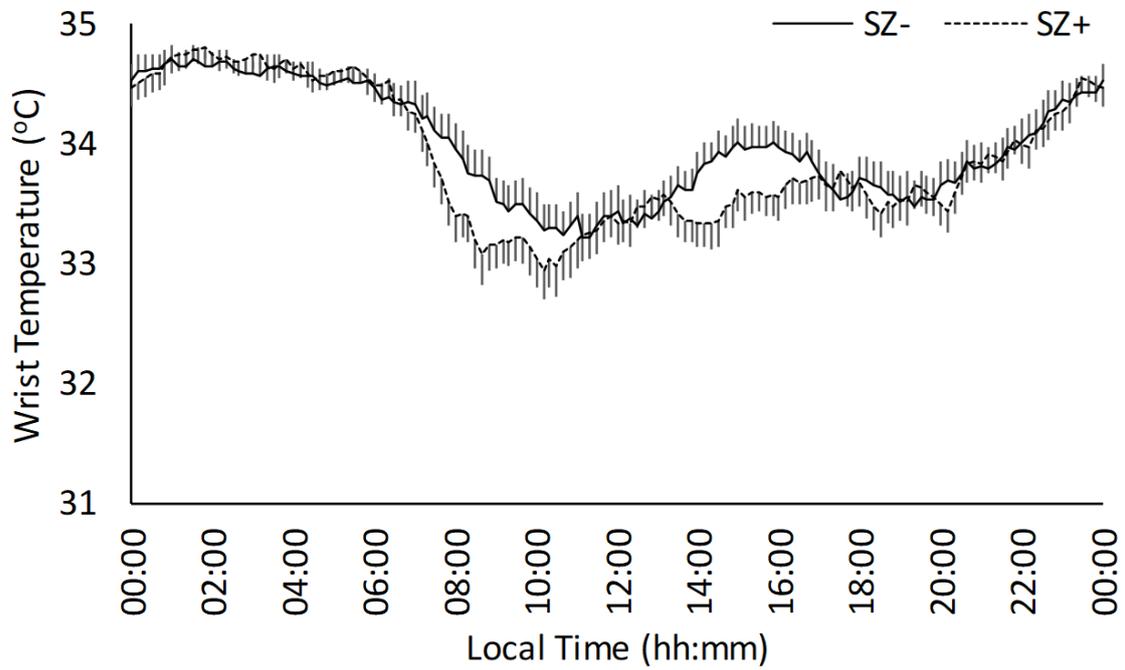


SZ+: esquizofrenia dual; TUS: trastorno por uso de sustancias;

Por otra parte, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos SZ+ y SZ- en ninguno de los parámetros evaluados (figura 10).

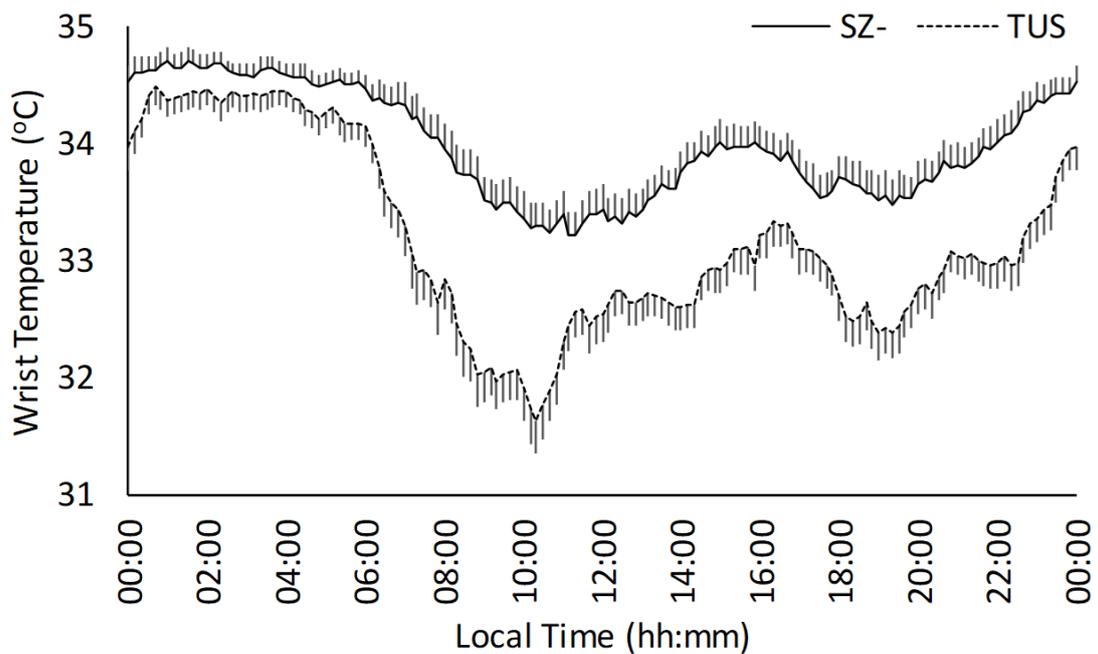
Para finalizar con los contrastes a posteriori entre los grupos clínicos, en la figura 11 podemos observar las funciones de los grupos SZ- y TUS. Obtuvimos diferencias en el mínimo y el mesor de TCP ( $p < 0,001$ , en ambos casos), de forma que ambos valores fueron inferiores en el grupo TUS. También encontramos diferencias en la RA<sub>10</sub> ( $p = 0,001$ ), siendo ésta más elevada en el grupo TUS, y en M5 ( $p = 0,044$ ), siendo éste superior en el grupo SZ-. Además, el valor de L10 fue menor en el grupo TUS ( $p < 0,001$ ). El análisis de Fourier también aportó diferencias entre ambos grupos para P1 ( $p = 0,029$ ) y P12 ( $p < 0,001$ ), en ambos casos el grupo TUS fue el que presentó valores más elevados comparado con el grupo SZ-.

**Figura 10.** Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos SZ- y SZ+ (media y error estándar).



SZ-: esquizofrenia; SZ+: esquizofrenia dual

**Figura 11.** Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos SZ- y TUS (media y error estándar).



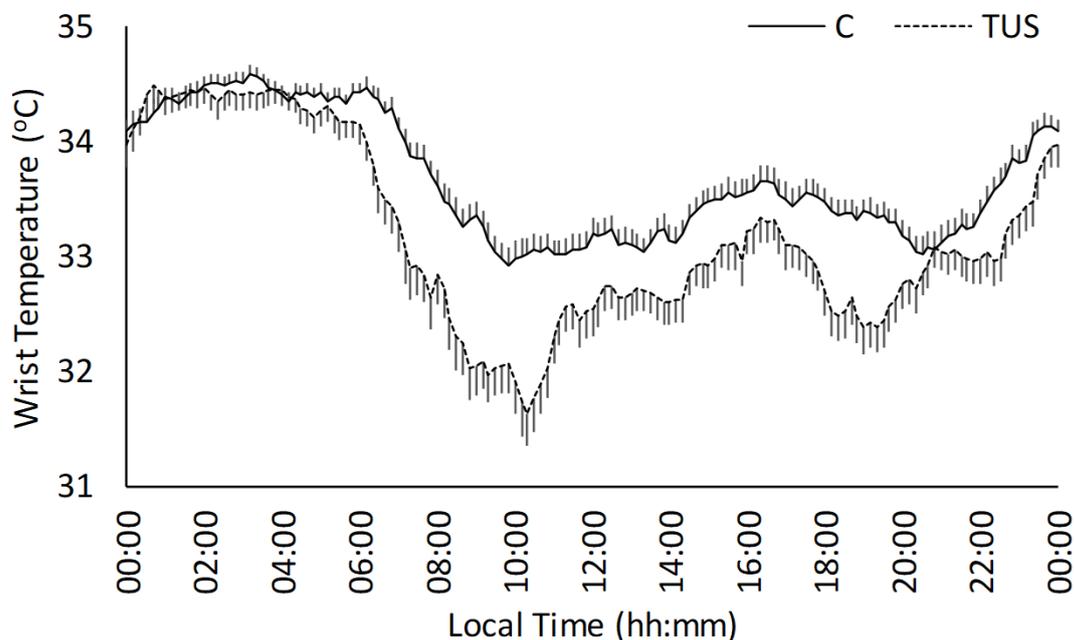
SZ-: esquizofrenia; TUS: trastorno por uso de sustancias.

Por otra parte, si nos centramos en las comparaciones realizadas con el grupo CS, los contrastes a posteriori del MANCOVA mostraron que el grupo SZ+ no presentó diferencias en el máximo y mínimo de TCP, el mesor, la localización de la acrofase, la IV, la RA\_10, M5 ni su localización horaria, ni en L10 ni TL10, así como tampoco en P1. Sí encontramos diferencias en el vector Rayleigh, de forma que éste fue superior en el grupo SZ+ ( $p < 0,001$ ), el valor de IS, con un valor superior del grupo SZ+ respecto al grupo CS ( $p < 0,001$ ). También hallamos diferencias en M5, de manera que este valor fue más elevado en el grupo SZ+ frente al grupo CS ( $p = 0,010$ ). Por otra parte, P12 fue mayor en el grupo SZ+ frente al grupo CS ( $p = 0,023$ ). Finalmente, el grupo SZ+ presentó un menor IC con respecto al grupo CS ( $p = 0,025$ ).

En cuanto a los contrastes entre los grupos SZ- y CS, no se obtuvieron diferencias en el máximo ni el mínimo de la TCP. Tampoco hallamos diferencias en la localización de la acrofase, la IV, la RA\_10, TM5, L10 ni TL10. Igualmente, no alcanzaron diferencias los contrastes a posteriori de P1 ni P12 entre los grupos SZ- y CS. Centrándonos en las diferencias encontradas, se observó un mayor mesor en el grupo SZ- respecto al CS ( $p = 0,029$ ), así como un mayor vector Rayleigh ( $p < 0,001$ ), una mayor IS ( $p < 0,001$ ). También encontramos diferencias en M5, de manera que el grupo SZ- presentó un valor más elevado que el grupo CS ( $p = 0,005$ ), y en IC donde el grupo SZ- presentó un valor inferior que el grupo CS ( $p = 0,006$ ).

Para finalizar con los contrastes a posteriori, la figura 12 muestra las funciones circadianas de TCP para los grupos TUS y CS. Así, el grupo TUS presentó valores más bajos que el grupo CS en el mínimo y el mesor ( $p = 0,004$ , en ambos casos). Además, el grupo TUS mostró una mayor amplitud ( $p = 0,001$ ) y RA\_10 ( $p < 0,001$ ) con respecto al grupo CS. Por otra parte, el grupo TUS presentó respecto al grupo CS un mayor vector Rayleigh ( $p < 0,001$ ), una mayor IS ( $p < 0,001$ ) y un valor de L10 inferior ( $p < 0,001$ ). Finalmente, encontramos valores más elevados en P1 ( $p = 0,001$ ) y P12 ( $p < 0,001$ ) en el grupo TUS en comparación con el grupo CS, si bien no hallamos diferencias en el IC entre ambos grupos. Tampoco encontramos diferencias en el resto de parámetros evaluados (máximo y mínimo de TCP, acrofase, IV, M5 y TM5 y TL10).

**Figura 12.** Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los grupos CS y TUS (media y error estándar).



C: grupo control; TUS: trastorno por uso de sustancias.

Adicionalmente, analizamos los mismos parámetros (horarios de sueño-vigilia, tipología circadiana y patrón de TCP en función del tipo de tratamiento en los dos grupos con consumo. Así, el MANCOVA para los datos sobre los horarios de sueño-vigilia (tabla 17) mostró diferencias en el tiempo total de sueño ( $F_{(1,107)}=14,01$ ;  $p<0,001$ ; y  $\eta_p^2=0,12$ ), de forma que los pacientes del grupo ambulatorio dormían más que los del grupo residencial. También hallamos diferencias en la hora de acostarse ( $F_{(1,107)}=4,35$ ;  $p=0,039$ ; y  $\eta_p^2=0,04$ ) y la hora de levantarse ( $F_{(1,107)}=5,05$ ;  $p=0,027$ ;  $\eta_p^2=0,05$ ), siendo el grupo residencial el que se acostaba y se levantaba más temprano. Finalmente, encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes que dormían siesta ( $\chi^2_{(1)}=11,40$ ;  $p=0,001$ ), siendo ésta mucho más habitual entre los pacientes ambulatorios. Sin embargo, entre los pacientes que sí dormían, la duración de la siesta no alcanzó diferencias. Por último, no hallamos diferencias en las puntuaciones del CSM ni en la distribución de porcentajes en las diferentes tipologías en función del tipo de tratamiento.

**Tabla 17.** Resultados de los horarios de sueño para los grupos con consumo (TUS y SZ+) en función del tipo de tratamiento. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico.

	Ambulatorio (N=66)	Residencial (N=44)	Contraste
Tiempo total de sueño (h.)	9,16±1,81	8,01±1,04	$F_{(1,107)}=14,01^{***}$
Hora de acostarse <sup>a</sup>	23:16±01:13	22:52±00:33	$F_{(1,107)}=4,35^*$
Hora de levantarse <sup>a</sup>	07:43±01:39	06:59±01:04	$F_{(1,107)}=5,05^*$
Presencia de siesta	45,6%	14,3%	$\chi^2_{(1)}=11,40^{***}$
Duración de la siesta (min)	67,67±33,76	79,09±38,58	$F_{(1,35)}=0,976$

\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$

<sup>a</sup>Datos expresados en horas y minutos

El MANCOVA para los datos de TCP en función del tipo de tratamiento en los grupos con consumo (tabla 18) mostró diferencias entre los grupos ambulatorio y residencial en el mínimo y el mesor de TCP, siendo ambos menores en el grupo residencial. También hallamos diferencias en la amplitud y la RA\_10, en ambos casos con valores más elevados en el grupo residencial, así como en P1 y P12 que presentaron valores inferiores en el grupo ambulatorio. Por último, encontramos diferencias en el valor de L10, siendo éste más bajo en el grupo residencial.

**Tabla 18.** Resultados de los análisis de la temperatura corporal periférica (TCP) en función del tipo de tratamiento en los grupos con consumo (TUS y SZ+). Descriptivos (media y error estándar) y datos del MANCOVA (F y  $\eta p^2$ ).

Parámetros de TCP	Ambulatorio (N=66)	Residencial (N=44)	MANCOVA	
			$F_{(1,107)}$	$\eta p^2$
Máximo	35,95±0,06	35,89±0,08	0,31	0,00
Mínimo	30,87±0,18	29,67±0,22	18,65***	0,15
Mesor	33,79±0,16	33,19±0,14	10,66***	0,09
Amplitud	0,87±0,08	1,24±0,09	10,01**	0,09
Acrofase <sup>a</sup>	01:44±00:26	00:48±00:32	1,82	0,02
Vector Rayleigh	0,88±0,03	0,91±0,03	0,61	0,01
P1	0,51±0,09	1,00±0,12	10,83***	0,09
P12	1,13±0,14	2,01±0,17	17,25***	0,14
IC	38,93±2,54	42,91±3,11	0,99	0,01
IS	0,71±0,02	0,75±0,03	1,14	0,01
IV	0,61±0,46	0,03±0,56	0,64	0,01
RA_10	0,28±0,02	0,39±0,03	10,62***	0,09
M5	34,81±0,10	34,74±0,12	0,21	0,00
TM5 <sup>a</sup>	01:36±00:34	01:53±00:42	0,10	0,00
L10	33,05±0,15	32,18±0,18	14,44***	0,12
TL10 <sup>a</sup>	14:57±00:33	14:17±00:40	0,78	0,01

\*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$

<sup>a</sup> datos expresados en horas y minutos (media y desviación típica)

### 6.3. Características de personalidad

#### ➤ Resultados del TCI-R

La consistencia interna para el total de la muestra fue adecuada para todas las escalas del TCI-R. Los coeficientes alfa de Cronbach para las escalas de temperamento fueron de 0,745 para la escala de Búsqueda de novedad, 0,872 para Evitación del riesgo, 0,866 para Dependencia de la recompensa y 0,893 para la escala de Persistencia. Para las escalas de carácter, los coeficientes alfa fueron de 0,850 para Autodirección, 0,835 para Cooperación y 0,825 para Trascendencia.

Atendiendo al análisis de los resultados de las dimensiones del TCI-R, el MANCOVA mostró diferencias entre grupos en tres de las cuatro dimensiones de temperamento: Búsqueda de novedad, Evitación del riesgo y Persistencia (ver tabla 19).

**Tabla 19.** Resultados de las dimensiones de las escalas del TCI-R. Descriptivos (media y error estándar), datos del MANCOVA ( $F$ ,  $\eta p^2$ ) y contrastes entre grupos.

Dimensiones TCI-R	TUS (N=55)	SZ+ (N=55)	SZ- (N=55)	MANCOVA		
				$F_{(2,161)}$	$\eta p^2$	Contrastes <sup>a</sup>
Temperamento						
BN	106,88±1,86	106,06±1,86	96,23±1,88	9,86***	0,11	SZ-<SZ+,TUS
ER	95,27±2,60	112,12±2,60	111,18±2,62	13,22***	0,14	SZ+,SZ->TUS
DR	97,88±2,14	91,50±2,14	95,70±2,16	2,31	0,03	
PER	113,48±2,66	103,45±2,65	99,38±2,68	7,38***	0,08	SZ+,SZ-<TUS
Carácter						
AUT	137,82±3,08	116,54±3,08	134,64±3,11	13,90***	0,15	SZ+<TUS,SZ-
COOP	130,75±2,44	123,24±2,43	131,40±2,46	3,46*	0,04	
TRAS	58,66±2,20	77,26±2,20	69,77±2,22	18,19***	0,18	SZ+,SZ->TUS

TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia; BN: Búsqueda de novedad; ER: Evitación del riesgo; DR: Dependencia de la recompensa; PER: Persistencia; AUT: Autodirección; CO: Cooperación; TR: Trascendencia.

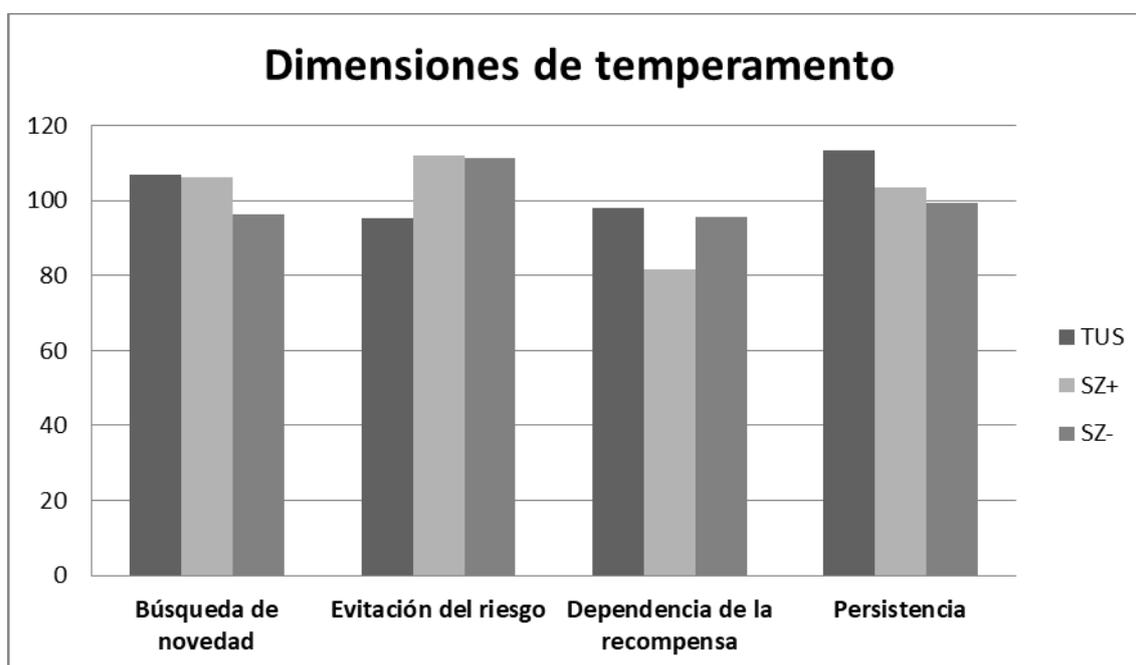
<sup>a</sup> Detallamos sólo los contrastes significativos

\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$

Los contrastes a posteriori mostraron que, en la escala de Búsqueda de novedad, el grupo SZ- presentó puntuaciones menores con respecto al grupo SZ+ ( $p=0,001$ ) y al grupo TUS ( $p < 0,001$ ), mientras que no se observaron diferencias entre los dos grupos con consumo. Por otra parte, en la escala de Evitación del riesgo, el grupo TUS presentó una puntuación más baja que los grupos SZ+ y SZ- ( $p < 0,001$ , en ambos casos) y no se

encontraron diferencias entre los dos grupos con diagnóstico de SZ. Finalmente, el grupo TUS presentó puntuaciones más elevadas en la escala de Persistencia en comparación con el grupo SZ+ ( $p=0,024$ ) y el grupo SZ- ( $p=0,001$ ). Aunque no se encontraron diferencias entre los grupos SZ+ y SZ- en la dimensión de Persistencia, este último fue el que presentó las puntuaciones más bajas en la escala. En la figura 13 se reflejan los resultados de las puntuaciones medias en las dimensiones de temperamento para los tres grupos.

**Figura 13.** Puntuaciones medias directas en las escalas de temperamento del TCI-R.

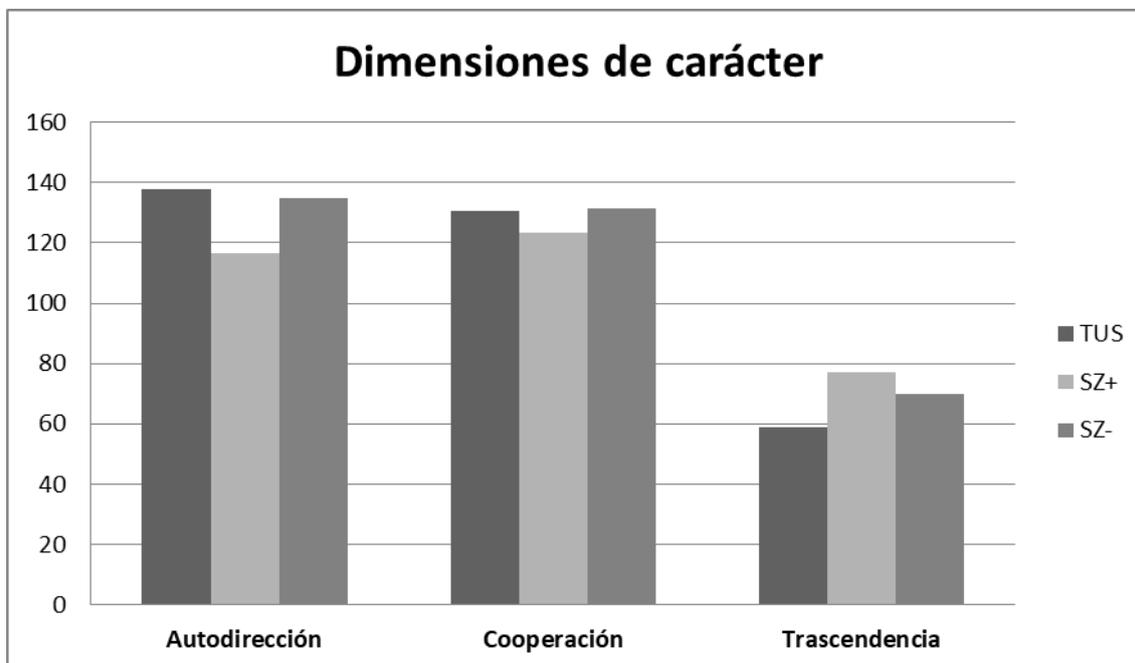


TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia.

Por otra parte, considerando las escalas de carácter encontramos diferencias entre grupos en las tres dimensiones, Autodirección, Cooperación y Trascendencia (ver tabla 19). Los contrastes a posteriori mostraron que el grupo SZ+ presentó las puntuaciones más bajas en Autodirección ( $p<0,001$ , en ambos casos), mientras que no se observaron diferencias entre los grupos SZ- y TUS. Por otra parte, el MANCOVA aportó diferencias entre grupos en la escala de Cooperación, aunque ninguno de los contrastes a posteriori alcanzó diferencias. Así, realizamos contrastes con la  $t$  de Student para comparar las medias en esta escala y encontramos diferencias sólo entre los grupos SZ+ y SZ- ( $p=0,006$ ), con puntuaciones más bajas que los segundos. Finalmente, en la escala de Trascendencia, el grupo TUS obtuvo puntuaciones inferiores respecto al grupo SZ+

( $p < 0,001$ ) y al grupo SZ- ( $p = 0,002$ ). Si bien no encontramos diferencias entre los grupos SZ- y SZ+, este último presentó las mayores puntuaciones. La figura 14 ilustra las puntuaciones medias de los grupos en las dimensiones de carácter.

**Figura 14.** Puntuaciones medias directas en las escalas de carácter del TCI-R.



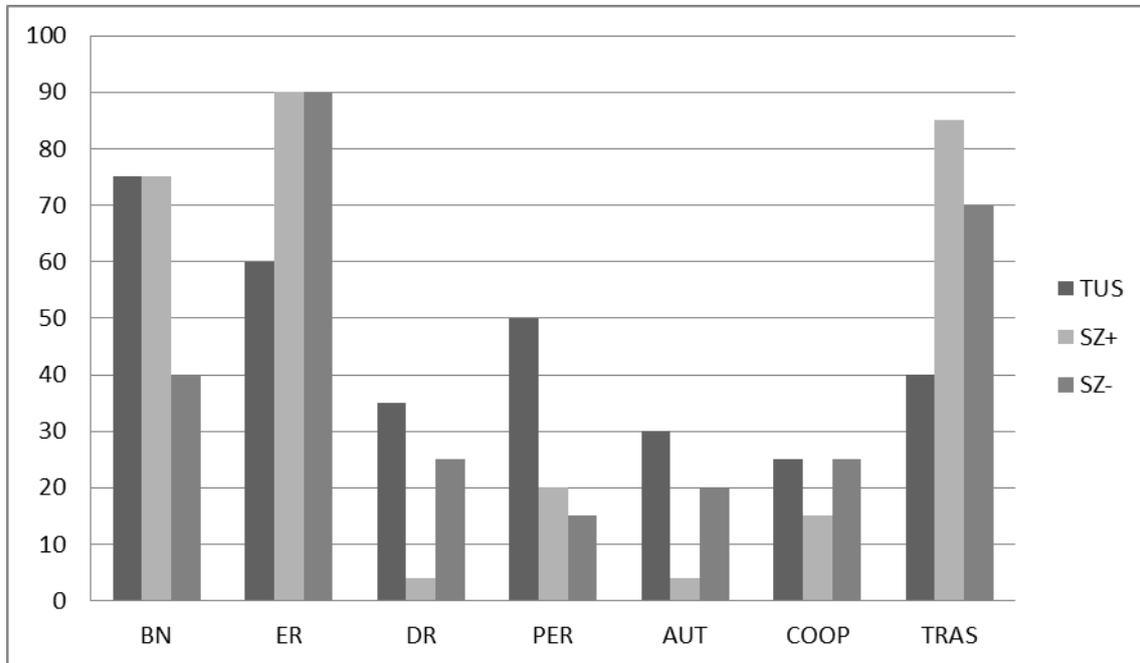
TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia

Adicionalmente, calculamos los percentiles para las escalas de temperamento y carácter para los tres grupos basándonos en los baremos que aporta el propio instrumento (ver figura 15). Así, observamos que los grupos TUS y SZ+ puntuaron alto en Búsqueda de novedad, mientras que el grupo SZ- obtuvo una puntuación ligeramente baja. En Evitación del riesgo, la puntuación del grupo TUS sería ligeramente elevada, mientras que las de los grupos SZ+ y SZ- fueron muy altas. En la dimensión de Dependencia de la recompensa, los tres grupos obtuvieron puntuaciones bajas, pero destaca especialmente la puntuación muy baja del grupo SZ+. En cuanto a la escala de Persistencia, el grupo TUS obtuvo una puntuación media, mientras que los grupos SZ+ y SZ- se situaron en un rango bajo.

En cuanto a las dimensiones de carácter, los tres grupos puntuaron bajo en Autodirección y Cooperación, siendo las puntuaciones del grupo SZ+ especialmente bajas. Finalmente, el grupo TUS obtuvo una puntuación media-baja en Trascendencia,

mientras que los grupos SZ+ y SZ- se situaron en un rango alto, especialmente el grupo SZ+.

**Figura 15.** Percentiles obtenidos por los tres grupos para las dimensiones de temperamento y carácter del TCI-R.



TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia; BN: Búsqueda de novedad; ER: Evitación del riesgo; DR: Dependencia de la recompensa; PER: Persistencia; AUT: Autodirección; COOP: Cooperación; TRAS: Trascendencia.

### ➤ Resultados del ZKPQ

La consistencia interna para el total de la muestra fue adecuada para todas las escalas del ZKPQ. Así, los valores de alfa de Cronbach fueron de 0,872 para la escala de Neuroticismo-Ansiedad, 0,742 para la escala de Actividad, 0,762 para la de Sociabilidad, 0,829 para la de Impulsividad-Búsqueda de sensaciones y 0,751 para la escala de Agresividad-Hostilidad.

Los resultados para el modelo de personalidad de los cinco factores alternativos se basan en la muestra de pacientes con puntuaciones adecuadas en la escala de Infrecuencia. Así, tras excluir aquellos pacientes que obtuvieron una puntuación igual o

superior a cuatro, los pacientes válidos fueron una muestra total de 49 pacientes con diagnóstico de TUS, de 46 con diagnóstico de SZ+ y de 41 con diagnóstico de SZ-.

El MANCOVA (tabla 20) mostró diferencias entre grupos en las siguientes escalas generales del ZKPQ: Neuroticismo-Ansiedad, Actividad, Impulsividad-Búsqueda de sensaciones y Agresividad-Hostilidad (ver figura 16). Atendiendo a los resultados de las subescalas, observamos diferencias entre grupos en Actividad general, Esfuerzo por el trabajo, Impulsividad y Búsqueda de sensaciones (ver figura 17).

**Tabla 20.** Resultados de las escalas y subescalas del ZKPQ. Descriptivos (media y error estándar), datos del MANCOVA (F,  $\eta p^2$ ) y contrastes entre grupos.

Resultados ZKPQ	TUS (N=49)	SZ+ (N=46)	SZ- (N=41)	MANCOVA		
				F(2,132)	$\eta p^2$	Contrastes <sup>a</sup>
N-Ans	7,51±0,69	10,99±0,71	10,33±0,76	6,97***	0,10	SZ+,SZ->TUS
Act	9,82±0,47	6,93±0,48	6,77±0,52	12,64***	0,16	SZ-,SZ+<TUS
ActGen	5,00±0,33	3,80±0,34	4,05±0,36	3,53*	0,05	SZ+<TUS
EsfTra	4,81±0,23	3,13±0,24	2,72±0,25	22,05***	0,25	SZ-,SZ+<TUS
Soc	6,63±0,51	5,65±0,53	6,44±0,56	0,98	0,02	
FyA	2,85±0,30	2,51±0,31	2,34±0,33	0,69	0,01	
Intol	3,78±0,31	3,12±0,31	4,11±0,33	2,49	0,04	
Imp-BS	10,33±0,60	9,68±0,61	6,21±0,65	12,02***	0,15	SZ-<SZ+,TUS
Imp	4,02±0,31	4,56±0,32	2,81±0,34	7,29***	0,10	SZ-<TUS,SZ+
BS	6,32±0,38	5,12±0,39	3,45±0,42	12,92***	0,16	SZ-<SZ+,TUS
Ag-Host	8,38±0,43	7,26±0,44	5,61±0,47	9,32***	0,12	SZ-<SZ+,TUS

TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia; N-Ans: Neuroticismo-Ansiedad; Act: Actividad; ActGen: Actividad general; EsfTra: Esfuerzo por el trabajo; Soc: Sociabilidad; FyA: Fiestas y amigos; Intol: Intolerancia al aislamiento; Imp-BS: Impulsividad-Búsqueda de sensaciones; Imp: Impulsividad; BS: Búsqueda de sensaciones; Ag-Host: Agresividad-Hostilidad

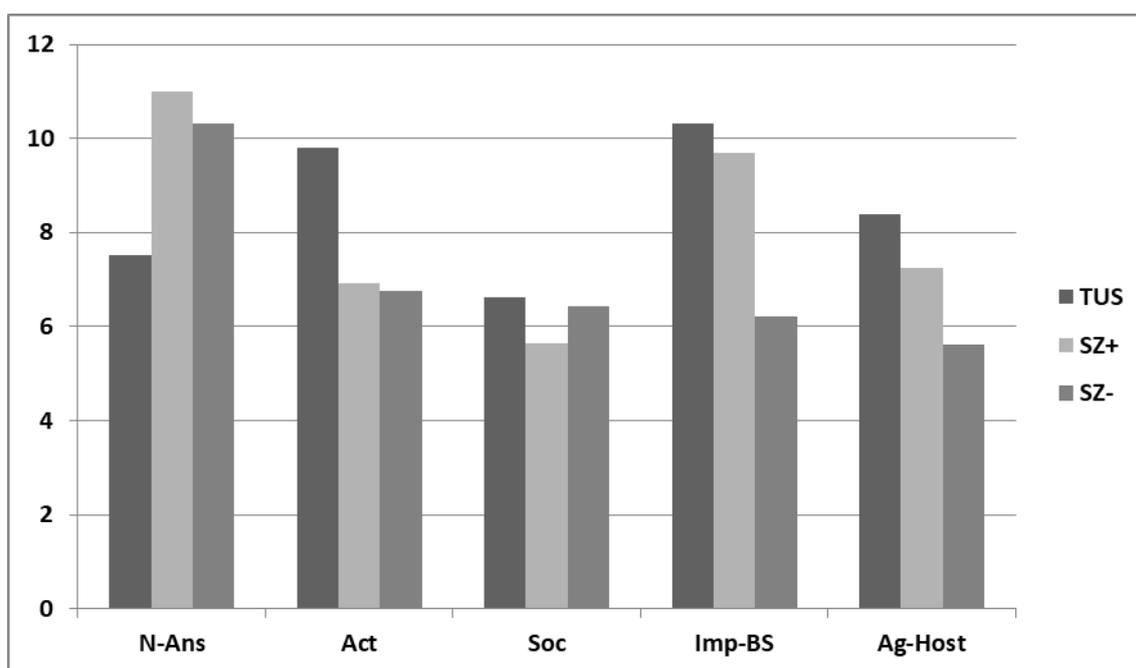
<sup>a</sup> Detallamos sólo los contrastes significativos

\*\*\*p<0,001

Los contrastes a posteriori mostraron que el grupo TUS es el que presentó las puntuaciones más bajas en Neuroticismo-Ansiedad respecto al grupo SZ- (p=0,021) y el grupo SZ+ (p=0,002) fue el que presentó las puntuaciones más elevadas, si bien no se encontraron diferencias entre los grupos con diagnóstico de SZ. En la escala de Actividad, el grupo TUS presentó puntuaciones superiores que los grupos SZ+ y SZ- (p<0,001, en ambos casos). En la subescala de Actividad general únicamente se observaron diferencias entre los grupos TUS y SZ+ (p=0,038), presentando el primero los niveles más elevados y el segundo los niveles más bajos, mientras que el grupo SZ- se situó en una posición intermedia. En la subescala de Esfuerzo por el trabajo

encontramos puntuaciones superiores en el grupo TUS con respecto a los otros dos ( $p < 0,001$ , en ambos casos). Aunque no se observaron diferencias significativas entre el grupo SZ+ y el grupo SZ-, este último presentó las puntuaciones más bajas de Esfuerzo por el trabajo.

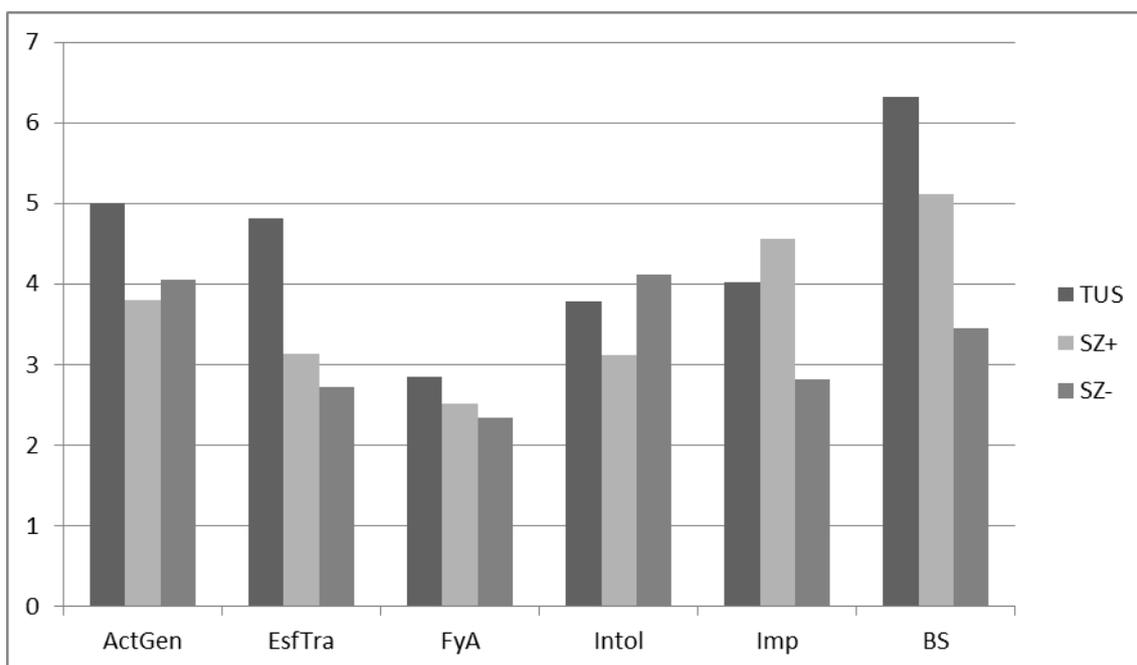
**Figura 16.** Puntuaciones medias directas de las escalas principales del ZKPQ.



TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia; N-Ans: Neuroticismo-Ansiedad; Act: Actividad; Soc: Sociabilidad; Imp-BS: Impulsividad-Búsqueda de sensaciones; Ag-Host: Agresividad-Hostilidad

En cuanto a la escala de Impulsividad-Búsqueda de sensaciones, los contrastes a posteriori mostraron que el grupo SZ- presentó puntuaciones más bajas que los grupos SZ+ ( $p=0,001$ ) y TUS ( $p < 0,001$ ). Atendiendo a las subescalas, el grupo SZ- presentó puntuaciones más bajas en Impulsividad que el grupo TUS ( $p=0,030$ ) y el grupo SZ+ ( $p=0,001$ ), siendo este último grupo el que presentó las puntuaciones más altas. En la subescala de Búsqueda de sensaciones, observamos diferencias entre el grupo SZ-, que presentó las puntuaciones más bajas, y los grupos SZ+ ( $p=0,012$ ) y TUS ( $p < 0,001$ ). Si bien no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con consumo, el grupo TUS presentó puntuaciones más elevadas que el grupo SZ+ en este rasgo. Finalmente, en la escala de Agresividad-Hostilidad el grupo SZ- obtuvo puntuaciones inferiores al grupo SZ+ ( $p=0,037$ ) y al grupo TUS ( $p < 0,001$ ), siendo el grupo TUS el que presentó las puntuaciones más altas y sin alcanzar diferencias con el grupo SZ+.

**Figura 17.** Puntuaciones medias directas de las subescalas del ZKPQ.

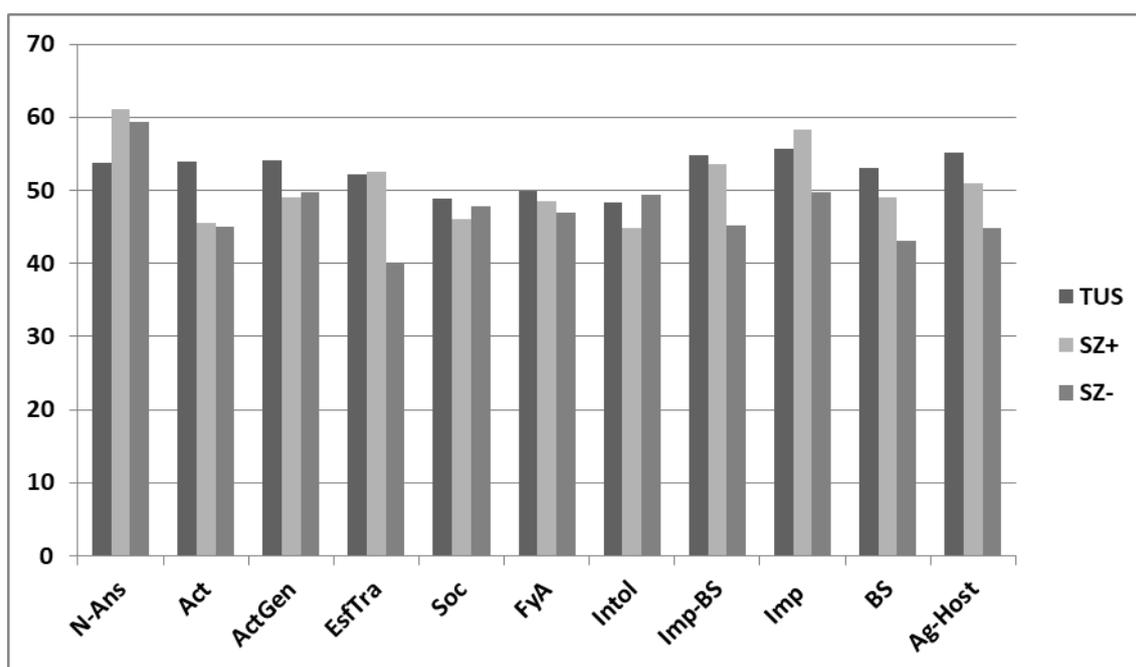


TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia; ActGen: Actividad general; EsfTra: Esfuerzo por el trabajo; FyA: Fiestas y amigos; Intol: Intolerancia al aislamiento; Imp: Impulsividad; BS: Búsqueda de sensaciones.

Además, calculamos las puntuaciones T para las escalas y subescalas del ZKPQ (figura 18) con el objetivo de comparar nuestros resultados con los baremos normativos.

Analizando las puntuaciones T, observamos que el grupo SZ+ presentó puntuaciones elevadas en Neuroticismo-Ansiedad (+1SD), patrón que también muestra el grupo SZ- quedando muy cerca del criterio de valor por encima de 1SD. Las puntuaciones del grupo SZ- fueron bajas en la subdimensión de Esfuerzo por el trabajo (-1SD). El resto de puntuaciones en las escalas y subescalas del ZKPQ se hallaron en torno a la media poblacional en los tres grupos.

**Figura 18.** Puntuaciones T para las escalas principales y subescalas del ZKPQ.



TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia; N-Ans: Neuroticismo-Ansiedad; Act: Actividad; ActGen: Actividad general; EsfTra: Esfuerzo por el trabajo; Soc: Sociabilidad; FyA: Fiestas y amigos; Intol: Intolerancia al aislamiento; Imp-BS: Impulsividad-Búsqueda de sensaciones; Imp: Impulsividad; BS: Búsqueda de sensaciones; Ag-Host: Agresividad-Hostilidad.

### ➤ Resultados en el FIDI

La consistencia interna para las escalas del FIDI considerando el total de la muestra fue de 0,709 para la escala de Impulsividad funcional y de 0,746 para la escala de Impulsividad disfuncional.

Centrándonos en el MANCOVA, los resultados mostraron diferencias entre grupos en las dos escalas que componen el FIDI (tabla 21).

**Tabla 21.** Resultados de las escalas del FIDI. Descriptivos (media y error estándar), datos del MANCOVA ( $F$ ,  $\eta p^2$ ) y contrastes entre grupos.

Resultados FIDI	TUS (N=55)	SZ+ (N=55)	SZ- (N=55)	MANCOVA		
				$F_{(2,132)}$	$\eta p^2$	Contrastes <sup>a</sup>
IF	32,29±0,94	29,48±0,94	27,85±0,95	5,57**	0,07	SZ-<TUS
ID	33,45±1,06	36,17±1,06	30,54±1,07	6,97***	0,08	SZ+>SZ-

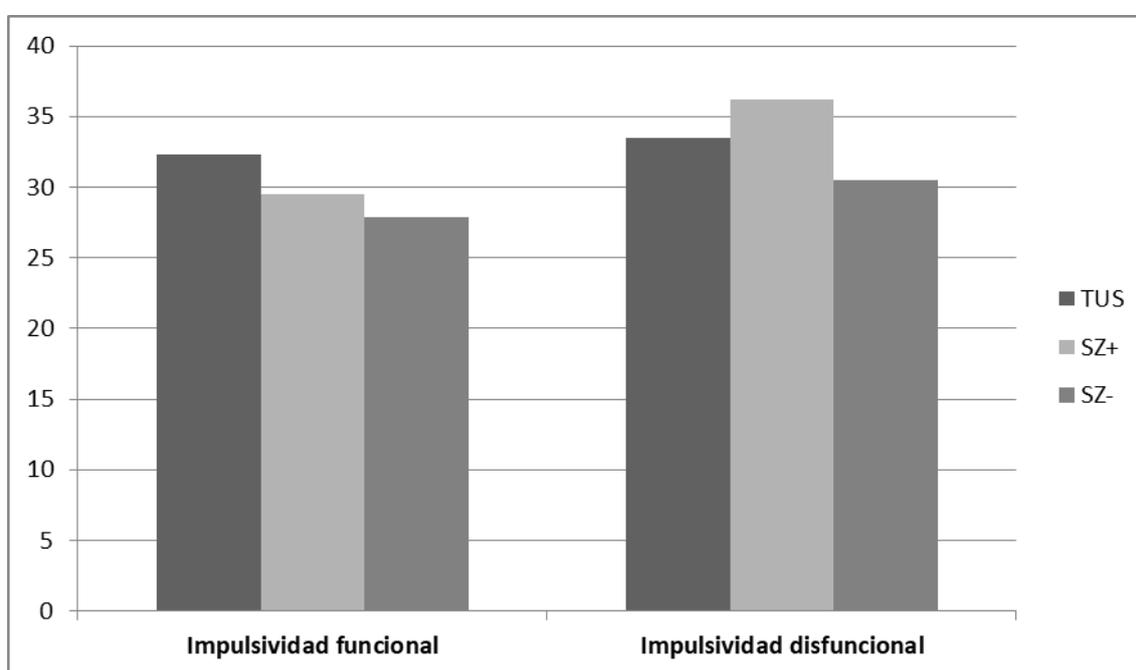
TUS: Trastorno por uso de sustancias; SZ+: Esquizofrenia dual; SZ-: Esquizofrenia; IF: Impulsividad funcional; ID: Impulsividad disfuncional

<sup>a</sup> Detallamos sólo los contrastes significativos

\*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Los contrastes a posteriori mostraron que en la escala de Impulsividad funcional el grupo TUS presentó una puntuación mayor que el grupo SZ- ( $p=0,001$ ), sin que existiesen diferencias entre los grupos TUS y SZ+, ni entre los grupos SZ+ y SZ-. El grupo SZ- presentó las puntuaciones más bajas en esta dimensión. En la escala de Impulsividad disfuncional el grupo SZ- aportó puntuaciones inferiores al grupo SZ+ ( $p=0,001$ ). No se encontraron diferencias entre el grupo TUS y los grupos SZ- ni SZ+ en Impulsividad disfuncional, aunque las puntuaciones más elevadas las aportó el grupo SZ+ y el grupo TUS se situó en una posición intermedia (ver figura 19).

**Figura 19.** Puntuaciones medias en las escalas del FIDI.



TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ+: esquizofrenia dual; SZ-: esquizofrenia

#### 6.4. Análisis de correlaciones

En las tablas 22 y 23 se presentan las correlaciones con un nivel de significación estadística inferior a 0,01 para los tres grupos clínicos. Cabe señalar que nos hemos centrado en aquellas correlaciones que implican variables clínicas y de éstas con las principales variables objeto de estudio (ritmicidad circadiana y personalidad), así como algunas entre otras de estudio variables que consideramos de especial interés.

Encontramos una asociación negativa entre los intentos de suicidio previos y las puntuaciones en las dimensiones de personalidad de Dependencia de la recompensa e Intolerancia al aislamiento en el grupo TUS. También se observó una asociación, en este caso positiva, entre el número de intentos de suicidio previos y el número de psicofármacos prescritos en el grupo SZ-.

Por otra parte, encontramos una asociación positiva entre los años de duración de la SZ y los años que los pacientes del grupo SZ+ llevaban fumando. Además, continuando con los aspectos relacionados con la SZ, hallamos una relación negativa entre la escala de síntomas negativos de la PANSS y la dimensión de personalidad de Cooperación del TCI-R en el grupo SZ-. Finalmente, una puntuación más elevada en la escala PANSS-PG se asoció con menores puntuaciones en Autodirección en los grupos SZ+ y SZ- y en Cooperación en el grupo SZ-, así como con puntuaciones más elevadas en la escala de Trascendencia en el grupo SZ-.

Centrándonos en las variables clínicas relacionadas con el TUS, los resultados del análisis correlacional indican que, a menor edad inicio de consumo mayor número de sustancias consumidas en ambos grupos, así como una mayor severidad de la adicción en el grupo TUS. Además, una menor edad de inicio del TUS se asoció con una menor edad de inicio de la SZ en el grupo SZ+ y, del mismo modo, una mayor duración del TUS en este grupo se asoció con una duración mayor de la SZ. Por otra parte, encontramos una asociación positiva entre la duración del TUS y los años que llevaban fumando los pacientes TUS y SZ+. Finalmente, hallamos una relación negativa entre la duración del TUS y la subescala de Intolerancia al aislamiento del ZKPQ en el grupo TUS.

En cuanto al número de sustancias consumidas, se establece una asociación positiva con la severidad de la adicción y con la puntuación en la escala de Agresividad-Hostilidad en el grupo TUS. Si consideramos el número de recaídas previas al inicio del tratamiento, observamos que los pacientes del grupo SZ+ con un mayor número son también quienes presentan más intentos de suicidio. Por otra parte, en este mismo grupo, los pacientes con más intentos de suicidio son lo que obtienen puntuaciones más bajas en la escala Cooperación. Si atendemos a los meses de abstinencia, hallamos

relaciones con varias variables en el grupo SZ+ (pero no en el grupo TUS). Así, encontramos una relación negativa entre los meses de abstinencia y la puntuación de las escalas PANSS-PG, las de las dimensiones de personalidad de Neuroticismo-Ansiedad, Impulsividad y Agresividad-Hostilidad (medidas con el ZKPQ), así como una relación positiva con la puntuación en la escala de Autodirección.

**Tabla 22.** Correlaciones entre variables clínicas y entre estas y variables de ritmicidad circadiana y personalidad con un nivel de significación inferior a 0,01.

Variables correlacionadas		Coeficiente de correlación de Pearson (r)		
		TUS (N=55)	SZ+(N=55)	SZ-(N=55)
<b>Intentos de suicidio</b>	Dependencia de la recompensa	-0,370*		
	Intolerancia al aislamiento	-0,429**		
	Nº psicofármacos			0,376*
<b>Años duración SZ</b>	Tiempo fumando		0,555**	
<b>PANSS-N</b>	Cooperación			-0,364*
<b>PANSS-PG</b>	Autodirección		-0,483*	-0,421*
	Cooperación			-0,494**
	Trascendencia			0,441**
<b>Edad de inicio consumo</b>	Nº de sustancias consumidas	-0,413*	-0,489**	
	Severidad de la adicción (DAST-20)	-0,454*		
	Edad inicio SZ		0,406*	
<b>Duración TUS (años)</b>	Duración SZ (años)		0,616**	
	Años fumando	0,627**	0,644**	
	Intolerancia al aislamiento	-0,347*		
<b>Nº sustancias consumidas</b>	Severidad de la adicción (DAST-20)	0,533**		
	Agresividad-Hostilidad	0,360*		
<b>Recaídas previas</b>	Intentos de suicidio		0,609**	
	Cooperación		-0,369*	

<b>Meses de abstinencia</b>	PANSS-PG	-0,407*
	Autodirección	0,407*
	Neuroticismo- Ansiedad	-0,369*
	Impulsividad	-0,462**
	Agresividad-Hostilidad	-0,377*

TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ-: esquizofrenia; SZ+: esquizofrenia dual; PANSS-N: escala de síntomas negativos de la PANSS; PANSS-PG: escala de psicopatología general de la PANSS

\*p<0,01; \*\*p<0,001

Centrándonos en los resultados de las dimensiones y subdimensiones de personalidad evaluadas con los distintos instrumentos, con una selección de aquellos que consideramos de mayor interés (tabla 23), encontramos asociaciones significativas entre las diferentes escalas y subescalas de impulsividad y Búsqueda sensaciones/Búsqueda de novedad. Así, hallamos una relación positiva entre la escala de Búsqueda de novedad del TCI-R y la subescala de Impulsividad del ZKPQ y la escala de Impulsividad funcional del FIDI (en los tres grupos), la subescala de Búsqueda de sensaciones del ZKPQ (en grupos TUS y SZ-), y la escala de Impulsividad disfuncional del FIDI (solamente en el grupo TUS). También se observó una asociación positiva entre la subescala de Impulsividad y la subescala de Búsqueda de sensaciones del ZKPQ (para los dos grupos con consumo) y la escala de Impulsividad disfuncional del FIDI (para los tres grupos). Además, la subescala de Búsqueda de sensaciones mostró una relación positiva con la escala de Impulsividad disfuncional del FIDI para el grupo TUS. Finalmente, hallamos una relación positiva entre las escalas de Impulsividad funcional e Impulsividad disfuncional del FIDI sólo en el grupo SZ-.

Por otra parte, encontramos una asociación positiva entre las puntuaciones en la escala de Evitación del riesgo del TCI-R y la de Neuroticismo-Ansiedad del ZKPQ para los tres grupos. En lo referente a la escala de Dependencia de la recompensa del TCI-R, hallamos una relación positiva con las subescalas de Fiestas y amigos e Intolerancia al aislamiento del ZKPQ, pero únicamente en el grupo TUS. En la escala de Persistencia del TCI-R, encontramos asociaciones positivas con las subescalas del ZKPQ de Actividad general (en el grupo TUS) y Esfuerzo por el trabajo (en los grupos TUS y SZ-), así como una relación positiva con la escala de Impulsividad funcional del FIDI en el grupo SZ-.

Si nos centramos en las correlaciones halladas para las puntuaciones la escala de Neuroticismo-Ansiedad del ZKPQ, encontramos una correlación positiva con las de la subescala de Impulsividad y la escala de Agresividad-Hostilidad del mismo instrumento en los dos grupos con consumo, así como una relación positiva con la escala de Impulsividad disfuncional del FIDI en el grupo SZ+.

**Tabla 23.** Correlaciones entre características de personalidad de especial interés para nuestro estudio con un nivel de significación inferior a 0,01.

Variables correlacionadas		Coeficiente de correlación de Pearson (r)		
		TUS (N=55)	SZ+(N=55)	SZ-(N=55)
<b>Búsqueda de novedad</b>	Impulsividad	0,512**	0,422**	0,421**
	Búsqueda de sensaciones	0,378*		0,384*
	Impulsividad funcional	0,398*	0,512**	0,344*
	Impulsividad disfuncional	0,579**		
<b>Evitación del riesgo</b>	Neuroticismo-Ansiedad	0,477**	0,547**	0,730**
<b>Dependencia de la recompensa</b>	Fiestas y amigos	0,531*		
	Intolerancia al aislamiento	0,442**		
<b>Persistencia</b>	Actividad General	0,374*		
	Esfuerzo por el trabajo	0,458**		0,521**
	Impulsividad funcional			0,504**
<b>Neuroticismo-Ansiedad</b>	Impulsividad	0,484**	0,485**	
	Agresividad-Hostilidad	0,376*	0,608**	
	Impulsividad disfuncional		0,354*	
<b>Impulsividad</b>	Búsqueda de sensaciones	0,562**	0,422**	
	Impulsividad disfuncional	0,685**	0,480**	0,370**
	Agresividad-Hostilidad	0,482**	0,566**	0,428**
<b>Búsqueda de sensaciones</b>	Impulsividad disfuncional	0,440**		
	Agresividad-Hostilidad	0,382*	0,454**	
<b>Agresividad-Hostilidad</b>	Impulsividad disfuncional	0,420**		

<b>Impulsividad funcional</b>	Impulsividad disfuncional	0,354*
	Esfuerzo por el trabajo	0,427**

TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ-: esquizofrenia; SZ+: esquizofrenia dual

\*p<0,01; \*\*p<0,001

Respecto a la escala de Agresividad-Hostilidad, encontramos una relación positiva con la subescala de Impulsividad (en los tres grupos), y la subescala de Búsqueda de sensaciones en los dos grupos con consumo (TUS y SZ+), así como con la escala de Impulsividad disfuncional (sólo en el grupo TUS). Finalmente, hallamos una asociación positiva entre la escala de Impulsividad funcional y la subescala de Esfuerzo por el trabajo, únicamente en el grupo SZ-.



## **Capítulo 7**

# **DISCUSIÓN**



## 7.1. Características sociodemográficas y clínicas

El primer objetivo de esta tesis fue el de estudiar las características sociodemográficas y clínicas de una muestra de pacientes compuesta por un grupo con diagnóstico de TUS, un grupo con SZ- y un tercer grupo de pacientes con SZ+, así como el de comparar las posibles diferencias entre los tres grupos. Además, comparamos las características clínicas relativas al TUS entre los grupos TUS y SZ+, por una parte, y las relativas a la SZ entre los grupos SZ+ y SZ-, por otra.

A nivel sociodemográfico, el sexo del total de la muestra vino definido por los criterios de inclusión en el estudio, de forma que ésta estuvo formada íntegramente por varones. Esta elección vino determinada por el diseño inicial del estudio de investigación en el cual se enmarca esta tesis, que se fundamentó en las tasas de prevalencia del consumo de sustancias y los TUS (APA, 2013a; EMCDDA, 2018; OEDA & DGPNSD, 2018, 2019; UNODC, 2017), así como en los perfiles diferenciales de consumo entre sexos, que determinan que las admisiones a tratamiento sean menores en las mujeres (OEDA & DGPNSD, 2018). Ello se cumplía en todos los centros derivadores de nuestro estudio, lo que junto a los criterios de inclusión referentes a hallarse adheridos al tratamiento y con un mínimo de tres meses de abstinencia, todavía reducía más la existencia de muestra femenina para conformar un grupo con un número suficiente de participantes. Además, todos los pacientes con SZ debían estar estabilizados en el momento de la evaluación, y la prevalencia de este trastorno también es superior entre el sexo masculino (APA, 2013a).

Centrándonos ya en las características de cada grupo, no hallamos diferencias en la edad entre ninguno de ellos, siendo la edad media de la muestra total de 37 años, congruente con la edad en la que los pacientes con TUS suelen solicitar ayuda terapéutica (OEDA & DGPNSD, 2018) y los pacientes SZ se hallan en tratamiento continuado en los centros de salud mental (Faberge et al., 2016) sin cumplir criterios de un primer episodio. Además, en los tres grupos se observa una mayoría de personas solteras o sin pareja estable, sin hijos, que viven con sus familias de origen, han finalizado los estudios primarios pero no los secundarios y se encuentran laboralmente inactivos. Estos datos se asemejan a los de estudios precedentes en pacientes con TUS

(Antúñez et al., 2016; Capella et al., 2018), SZ- (Benaiges et al., 2013b; Adan et al., 2017b) y SZ+ (Arias et al., 2015; Marquez-Arrico & Adan, 2016). Sin embargo, en todos los casos (con la excepción del dato de convivencia), el grupo TUS presentó características más adaptativas con respecto a los grupos SZ+ y SZ-, que presentaron perfiles muy similares, en consonancia con los datos aportados por estudios previos (Benaiges et al., 2013a,b; Fernández-Mondragón & Adan, 2015). Así, los resultados corroboran nuestra hipótesis de partida.

Entre los datos que hemos mencionado destaca un nivel de estudios bajo que, en el caso de los hombres, se ha asociado a un mayor riesgo de consumo de sustancias (Becoña, 2002; Teixidó et al., 2018), mientras que un mayor nivel de estudios se asocia con mejor perfil clínico y una mayor probabilidad de completar el tratamiento para el TUS (Christensen et al., 2017; Daigre et al., 2019). También se ha constatado que los pacientes con un diagnóstico de SZ (ya sea con o sin consumo de sustancias), no suelen finalizar los estudios secundarios (Hakulinen et al., 2019; Vreeker et al., 2016). Especialmente relevante nos parecen los datos sobre inactividad laboral. Así, en todos los grupos más de la mitad de los pacientes se encontraban inactivos en el momento de la evaluación. Sin embargo, en el grupo TUS encontramos un porcentaje muy superior de personas que estaban trabajando o de baja laboral con respecto a los grupos SZ+ y SZ-, en los que encontramos un mayor porcentaje de pacientes cobrando una pensión por incapacitación, siendo esta cifra especialmente elevada en el grupo SZ-. Esto es coherente con los datos aportados por trabajos anteriores sobre las tasas de desempleo en pacientes con consumo de sustancias (Laudet, 2012; Teixidó et al., 2018), SZ- (Hakulinen et al., 2019) y SZ+ (Benaiges et al., 2013a; Marquez-Arrico et al., 2015). Además, como hemos visto en los resultados sobre las variables clínicas, la mayor parte los participantes de los grupos SZ+ y TUS declararon haber tenido problemas laborales a causa del consumo. Ello va en consonancia con estudios previos, que señalan, además, la importancia de la reinserción laboral para la recuperación de estos pacientes y la relación entre una pobre adherencia al tratamiento y el desempleo (Daigre et al., 2019; Laudet, 2012; Kim et al., 2019). También se ha señalado que la inclusión de los pacientes SZ- en programas destinados a su integración laboral, habilidades para la vida diaria y fomento de la independencia, entre otros aspectos, puede mejorar los resultados terapéuticos en estos pacientes (Wykes et al., 2011). Finalmente, incrementar (y

mejorar) la inversión sociosanitaria a corto plazo puede ayudar a reducir el impacto que la SZ genera en las personas diagnosticadas y su entorno, así como los gastos asociados a los elevados niveles de discapacidad que genera esta enfermedad (Bernardo & Mezquita, 2014).

A nivel clínico hallamos diferencias entre grupos en el tipo de tratamiento, con mayor porcentaje de pacientes que seguían un régimen residencial en el grupo TUS con respecto a los grupos SZ+ y SZ-, en los que predomina de forma muy marcada el tratamiento ambulatorio. Este dato podría explicarse por dos aspectos. El primero es que, si bien intentamos equilibrar la muestra en cuanto al tipo de tratamiento para poder analizar su efecto sobre algunas de las variables a estudiar, ello no fue posible por las propias características de las poblaciones y de las redes asistenciales (Moore et al., 2018). Así, los pacientes TUS y SZ+ que seguían un régimen de tratamiento residencial lo hacían mayoritariamente en comunidades terapéuticas. En este sentido, es frecuente que el diagnóstico de SZ sea un criterio de exclusión en las comunidades, por razones de manejo terapéutico y convivencia. El segundo aspecto es el de que la mayor parte de los pacientes con un diagnóstico de SZ estabilizados siguen un tratamiento ambulatorio con la excepción de aquellos que, por motivos familiares o personales, viven en recursos residenciales, en los que no suelen admitir pacientes con problemas relacionados con el consumo de sustancias. Además, en nuestra muestra no hubo ningún caso de paciente SZ+ que recibiese un tratamiento integral en el mismo centro para la SZ y el TUS, a pesar de que la evidencia científica señala la necesidad de unidades especializadas para el abordaje integral de la PD (Bergly et al., 2014; San et al., 2016; Szerman et al., 2014).

Atendiendo a los antecedentes personales de TM diferentes al diagnóstico principal (autoinformados en la mayor parte de los casos), el grupo SZ- fue el que menos antecedentes presentó frente a los otros dos grupos, siendo el grupo TUS el que aportó un mayor porcentaje de ellos. Teniendo en cuenta que la mayoría de los antecedentes en todos los grupos eran diagnósticos de las esferas afectiva y ansiosa, cabe la posibilidad de que, en el caso de las personas con un diagnóstico de SZ (esto es, los grupos SZ+ y SZ-), dicha sintomatología pasase desapercibida frente a la gravedad del diagnóstico principal. Así la sintomatología podría haberse atribuido a la SZ o confundido con

síntomas propios de la fase prodrómica, que puede incluir problemas emocionales o de funcionamiento social, entre otros (Addington & Heinssen, 2012; Altamura et al., 2014). En este sentido, cabe enfatizar la importancia de prestar atención a la sintomatología afectiva y ansiosa, ya que se ha señalado como un posible factor de mantenimiento del consumo en la SZ+ (Frajo-Apor et al., 2016), y se ha observado que la presencia de más sintomatología ansioso-depresiva incrementa la probabilidad de abandono del tratamiento del TUS en pacientes con TUS y PD (Daigre et al., 2019). Además, es posible que los pacientes del grupo SZ+ identifiquen mejor esta sintomatología debido al tratamiento para el TUS, que suele incluir habilidades para el manejo emocional, de comunicación, etc. (Cortés-Tomás & Fernández-Artamendi, 2018).

A nivel de antecedentes familiares de TM, los grupos SZ+ y SZ- fueron los que presentaron mayor incidencia, si bien no alcanzaron diferencias significativas respecto al grupo TUS. Por otra parte, los grupos TUS y SZ+ presentaron más antecedentes familiares de TUS con respecto al grupo SZ-. Este último dato confirma la evidencia que señala que los antecedentes familiares de TUS son uno de los principales factores de riesgo para desarrollar un trastorno de este tipo (Haller et al., 2010; Prom-Wormley et al., 2017; Verhulst et al., 2015).

Atendiendo al número de intentos de suicidio, más de la mitad de los pacientes del grupo SZ+ había tenido algún intento previo, y esta cifra fue significativamente superior respecto a la del grupo TUS, cuyos integrantes presentaron el menor número de intentos. Esto es coherente con estudios previos que indican que los pacientes con un TMS comórbido a un TUS presentan más intentos de suicidio que aquellos que presentan sólo uno de los dos diagnósticos (Araos et al., 2014; Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Rodríguez-Cintas et al., 2018; Youseff et al., 2016; Zhornitsky et al., 2012). Además, en el grupo SZ+, los intentos de suicidio se relacionaron con un mayor número de recaídas previas. Este dato, que se recaba en la inclusión al tratamiento, debe ser tenido muy en cuenta por los profesionales como elemento a trabajar en el abordaje terapéutico (Adan et al., 2017b) para promover tanto la adherencia al tratamiento como la prevención de recaídas.

Por otra parte, el grupo TUS presentó una mejor puntuación en el funcionamiento global (EEAG), así como un menor número de psicofármacos prescritos. En este sentido, al grupo TUS se le prescribieron, por este orden, estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos y fármacos interdectores por igual, ansiolíticos y, finalmente, dos personas recibieron antipsicóticos atípicos (probablemente buscando una acción reguladora o sedante), siendo esta última opción farmacológica muy minoritaria. Respecto a los fármacos interdectores, el grupo SZ+ recibió más prescripciones en comparación con el grupo TUS. En relación a los fármacos indicados en los grupos SZ+ y SZ-, no encontramos diferencias en el número de psicofármacos prescritos, con una media de algo más de tres por persona y día (ver tabla 9). Sin embargo, cabe destacar que al grupo SZ- se le prescribieron casi el doble miligramos de fármacos antipsicóticos convertidos a miligramos de clorpromacina (Andreasen et al., 2010; Woods, 2003) que al grupo SZ+. Este dato no va en la línea de los estudios que indican una mayor prescripción de antipsicóticos en los pacientes SZ+ (Batel, 2000; Laudet et al., 2000), si bien éstos se publicaron hace ya dos décadas y todavía no se manejaban algunas de las opciones más eficaces y seguras de tratamiento antipsicótico. Además, en el grupo SZ-, encontramos una asociación entre una cantidad mayor de psicofármacos prescritos y más intentos de suicidio previos, en sintonía con la gravedad clínica evaluada en los pacientes por el prescriptor.

El consumo de nicotina es otro dato clínico general de interés. Así, hallamos un menor número de fumadores en el grupo SZ- con respecto a los otros dos grupos. Sin embargo, considerando los pacientes fumadores, son los de grupos SZ+ y SZ- los que aportan una mayor cantidad diaria de cigarrillos consumidos y presentan una mayor dependencia a la nicotina comparados con los pacientes del grupo TUS. En general, las tasas de prevalencia de personas fumadoras entre aquellas con diagnóstico de TUS, SZ- o SZ+ son elevadas (Benaiges et al., 2013a,b; Roncero et al., 2016a). En nuestra muestra, más del 90 % de los pacientes SZ+ eran fumadores. Ello es coherente con la idea de que los pacientes con un diagnóstico de SZ consumen nicotina con el objetivo de reducir la sintomatología o los efectos de la medicación antipsicótica (López et al., 2011).

Por otra parte, si nos centramos en las características clínicas relativas al diagnóstico de TUS, encontramos una edad de inicio del trastorno anterior en el grupo SZ+, así como una mayor duración del mismo. Este dato es congruente con los resultados de estudios previos (Arias et al., 2015; Benaiges et al., 2013a; Jiménez-Castro et al., 2010). Además, una menor edad de inicio de consumo se asoció al consumo de un mayor número de sustancias tanto en el grupo TUS como en el SZ+ y con una mayor severidad de la adicción en el grupo TUS, en línea con los datos aportados por otros trabajos (Benaiges et al., 2013b; Capella & Adan, 2017; Capella et al., 2015). Asimismo, una menor edad de inicio se asocia con la presencia de más consecuencias sociales negativas y un peor curso clínico (Alameda-Bailén et al., 2018; Sagar et al., 2015). Además, la duración del trastorno fue de 15 años en el grupo TUS, y de 18 en el grupo SZ+. En ambos casos, si bien algunos participantes habían realizado intentos previos de tratamiento, en general el tiempo desde el inicio del trastorno hasta que se solicitó la ayuda fue largo, lo que es un factor reconocido de mal pronóstico (Madoz-Gúrpide et al., 2011; Sofin et al., 2017). En este sentido, cabe señalar la importancia de realizar una detección precoz del problema, para lo que podrían resultar de utilidad los datos obtenidos en investigaciones como las incluidas en la presente tesis doctoral, relativos a factores de riesgo fácilmente detectables, como son determinadas alteraciones circadianas o rasgos de personalidad.

En cuanto a las sustancias consumidas, los pacientes del grupo SZ+ consumían un mayor número en comparación con el grupo TUS. Además, la mayor parte de los pacientes TUS y SZ+ eran policonsumidores (si bien este patrón fue más marcado en el grupo SZ+), en línea con los datos previos existentes (Benaiges et al., 2013a,b; Casares-López et al., 2011; OEDA & DGPNSD, 2019), y este factor se ha asociado con una mayor ideación e intentos de suicidio en personas consumidoras (Rodríguez-Cintas et al., 2018). Las sustancias más consumidas fueron la cocaína, el alcohol y el cannabis (estas dos últimas por igual en el grupo SZ+) y, en menor medida, alucinógenos, opioides e hipnóticos o ansiolíticos, en concordancia con estudios precedentes (Araos et al., 2014; EMCDDA, 2018; Roncero et al., 2016a). Encontramos diferencias entre grupos únicamente en el consumo de cannabis e hipnóticos y ansiolíticos siendo éste, en ambos casos, superior en el grupo SZ+. En este sentido, las diferencias halladas en cuanto al consumo de cannabis resultan de especial interés dada las elevadas tasas de

prevalencia de su consumo entre la población SZ+ (Arias et al., 2015; Roncero et al., 2016a) y la relevancia de la relación entre esta sustancia y la SZ, como comentaremos más adelante.

Continuando con las características clínicas relativas al consumo de sustancias, la severidad de la adicción no aportó diferencias significativas entre grupos, aunque el porcentaje de pacientes con una severidad alta fue superior en el grupo SZ+, tal y como han señalado investigaciones precedentes (Krawczyk et al., 2017; Najt et al., 2011). Además, en el grupo TUS, el consumo de un mayor número de sustancias se asoció a una mayor severidad de la adicción. Dada la necesidad de mantener la abstinencia en estos pacientes, y atendiendo a los datos sobre recaídas y abandono de los tratamientos en las personas con TUS (Daigre et al., 2019; Deane et al., 2012; Gilchrist et al., 2012; González-Saiz et al., 2014), es importante tener en cuenta la necesidad de contar con tratamientos a largo plazo que incidan especialmente en prevención de recaídas (NIDA, 2018). Finalmente, respecto a los problemas ocasionados por el consumo, los pacientes con TUS declaran haber sufrido más consecuencias en general, alcanzando diferencias significativas en el caso de los problemas laborales. Estas diferencias podrían deberse a una mayor capacidad de *insight* y autocrítica en el grupo TUS (Marquez-Arrico et al., 2015) y al hecho de que muchos de los pacientes SZ+ reciben una pensión de incapacidad por el diagnóstico de SZ, lo que elimina o reduce la posibilidad de que atribuyan dichos problemas al consumo de sustancias.

Por otra parte, atendiendo al diagnóstico de SZ, encontramos una edad de inicio en torno a los 23 años en los dos grupos, coherente con los datos disponibles (APA, 2013a; Charlson et al., 2018), sin que hallásemos diferencias entre grupos, contradiciendo así los resultados de otros estudios que indican que se da un inicio anterior de la SZ en los pacientes SZ+ respecto a los SZ- (Donoghe et al., 2014; Gearon & Bellack, 2000). La duración del trastorno fue de entre 12 y 15 años, siendo superior en el grupo SZ-, aunque sin alcanzar diferencias significativas. Por otra parte, tanto el grupo SZ+ como el SZ- aportaron puntuaciones bajas en todas las escalas de la PANSS según los baremos normativos, confirmándose así el criterio de situación de estabilización de la patología para la inclusión en el estudio. Además, ambos grupos presentaron más sintomatología negativa en comparación con la sintomatología positiva. Este dato es

coherente con los aportados por estudios anteriores (Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Marquez-Arrico & Adan, 2015; Zhornitsky et al., 2012) y podría relacionarse con el hecho de que la sintomatología positiva responde mejor al tratamiento con antipsicóticos que la sintomatología negativa, incluso con las opciones de segunda y tercera generación (Adan & Prat, 2017). No encontramos diferencias en las escalas de síntomas positivos ni negativos de la PANSS entre los dos grupos, en consonancia con los datos aportados por trabajos previos (James et al., 2011; Malchow et al., 2013a,b). Sin embargo, sí hallamos más participantes pertenecientes al subtipo positivo según el sistema inclusivo de la PANSS en el grupo SZ-, tal y como concluyó el meta-análisis de Tálamo et al. (2006) en este grupo de pacientes. Además, la escala PANSS\_PG aportó una puntuación superior en el grupo SZ+, siendo ello compatible con el hecho de que los pacientes SZ+ presentan una mayor morbilidad (Jeste et al., 2011).

Para finalizar este apartado, es importante hablar de la relación entre la SZ y los TUS. Presentar un diagnóstico de SZ es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de un TUS (Adan et al., 2017a; Lev-Ran et al., 2013; Swendsen et al., 2011) y, además, el consumo de sustancias en pacientes con SZ tiene consecuencias sobre el curso de la enfermedad y el resultado de los tratamientos (Crocker & Tibbo, 2018; Lynn-Starr et al., 2017; Smith et al., 2014). En este sentido, resulta de especial relevancia conseguir la abstinencia en estos pacientes. Por otra parte, el consumo de sustancias es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de SZ (Wobrock et al., 2009), habiéndose estudiado especialmente en el caso del cannabis (Belbais et al., 2018; Cooney et al., 2014; Libuy et al., 2018). El cannabis es precisamente una de las sustancias para las que encontramos diferencias entre los grupos TUS y SZ+, siendo el consumo mucho más elevado en este último grupo. El consumo de cannabis se ha relacionado también con un inicio anterior de la sintomatología psicótica (Tosato et al., 2013) y un consumo temprano de cannabis se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar sintomatología psicótica en la edad adulta (Ibarra-Lecue et al., 2018). Si bien ésta no es una variable que hayamos analizado exhaustivamente, en nuestra muestra el cannabis fue una de las sustancias con una edad de inicio de consumo más temprana. Como ya hemos señalado, en línea con estudios previos (Benaiges et al., a,b; Marquez-Arrico et al., 2016), en el grupo SZ+ la edad de inicio del TUS fue anterior a la edad de inicio de la SZ. El estudio correlacional nos indica, además, que a menor edad de inicio

del consumo menor es también la edad de inicio de la SZ y que existe una relación positiva entre duración del TUS y de la SZ. Estos datos serían congruentes, nuevamente, con la hipótesis de que el consumo de sustancias es un factor de riesgo para el desarrollo de la SZ (Di Forti et al., 2015; Rognli et al., 2017). Por otra parte, encontramos que a mayor tiempo de abstinencia en el grupo SZ+, menor puntuación en la escala PANSS\_PG. Este último dato podría deberse a que esta escala evalúa aspectos como la sintomatología ansiosa o depresiva, así como tensión motora o dificultades para mantener la atención, que podrían estar relacionados con el consumo de sustancias e irían disminuyendo a medida que el paciente se recupera.

En resumen, nuestros resultados corroboran la hipótesis inicial de que el grupo TUS presenta unas características sociodemográficas más adaptativas frente a los grupos SZ+ y SZ- y un mejor perfil clínico, mientras que el grupo SZ+ es el que muestra un peor estado clínico con más intentos de suicidio, un inicio anterior del TUS y una mayor duración del mismo, más consumo de sustancias, mayores tasas de policonsumo, más recaídas y más presencia de sintomatología en la escala PANSS\_PG. Por el contrario, el grupo SZ- presenta una mayor prescripción de antipsicóticos convertidos a miligramos de clorpromacina.

## **7.2. Ritmicidad circadiana**

El segundo grupo de objetivos de esta tesis doctoral se centró en la descripción y evaluación de los hábitos de sueño y de ritmicidad circadiana en pacientes con TUS, SZ- y SZ+ que se hallaban bajo tratamiento, estabilizados para la SZ y abstinentes de consumo. Además, exploramos y analizamos las diferencias entre estos tres grupos en la estacionalidad y comparamos los resultados de su patrón de TCP con el de un grupo de CS, así como las diferencias en hábitos horarios, tipología circadiana y TCP considerando si los pacientes que seguían un tratamiento ambulatorio o un tratamiento residencial. Ello nos ha mostrado diferencias entre los grupos clínicos y entre éstos y el grupo de CS, así como entre los grupos ambulatorio y residencial que en su mayoría suponen información no evaluada con anterioridad en investigaciones precedentes.

La inclusión del grupo CS para el estudio de la ritmicidad circadiana requería comparar los datos sociodemográficos básicos de los participantes con los de tres grupos clínicos. No se hallaron diferencias significativas en la edad entre ningún grupo, dato relevante dado que la ritmicidad circadiana y, en concreto, la TCP (Batinga et al., 2015) y la tipología circadiana (Adan et al., 2012; Jankowski, 2015), presentan importantes variaciones asociadas a la edad. En cambio, en el grupo CS encontramos más personas con pareja y características sociales más adaptativas en lo relativo a los años de estudios y la situación laboral, de manera que estos participantes contaban de media con estudios secundarios completos, y se hallaban en su mayoría trabajando en comparación con los grupos clínicos. Estos datos confirman el perfil sociodemográfico más adaptativo en personas sanas respecto a aquellas con diagnóstico clínico por problemas de salud mental, como indican los datos epidemiológicos disponibles (APA, 2013a).

La comparación de los datos procedentes del SPAQ no aportó diferencias entre los tres grupos clínicos, pudiéndose destacar que en ninguno de ellos se aprecian variaciones estacionales relevantes. Además, si comparamos las puntuaciones con los datos poblacionales (Adan et al., 2006), los tres grupos se hallan en torno a la media, si bien hallamos unos porcentajes algo superiores de individuos con sTAE y TAE entre nuestros grupos. Estas diferencias se acentúan ligeramente en los grupos con diagnóstico de SZ, pero nuestros resultados no muestran una influencia significativa del cambio de estación en el estado de nuestros pacientes.

Atendiendo a los horarios habituales de sueño encontramos que los del grupo TUS son compatibles con una tipología circadiana matutina (levantándose y acostándose temprano), mientras que los horarios de los grupos SZ+ y SZ- son más propios de una tipología intermedia (especialmente en el grupo SZ-, que se levanta más tarde). Además, mientras que el grupo TUS duerme de media un número adecuado de horas (en torno a las 8 horas), los grupos SZ+ y SZ- duermen más de nueve horas y media al día que, atendiendo a la edad de los pacientes, es una duración larga. Estos datos coinciden con los aportados por las puntuaciones y categorización de grupos del CSM, reflejando que la tipología circadiana es una medida útil y fácil de evaluar (Adan et al., 2012; Di Milia et al., 2013), que en pacientes en tratamiento de TUS y SZ+ parece

reflejar más la realidad horaria de su ciclo sueño-vigila en lugar de los horarios de preferencia que recoge en población normal o pacientes con trastorno mental sin tratar.

Los resultados del CSM aportan puntuaciones más matutinas en el grupo TUS respecto a los grupos SZ+ y SZ-. Además, en el grupo TUS encontramos una amplia mayoría de personas que pertenecen a la tipología matutina, mientras que en los grupos SZ+ y SZ- encontramos más personas pertenecientes a la tipología intermedia (si bien en el grupo SZ+ la proporción de personas matutinas e intermedias es similar). Ello nos indica que el ritmo circadiano de los pacientes TUS está más sincronizado con el ciclo luz-oscuridad, de forma que presentarían un mejor rendimiento por la mañana, tanto físico como cognitivo, mientras que los pacientes SZ+ y SZ- no presentan una preferencia horaria tan marcada y estarían menos sincronizados con el ciclo luz-oscuridad, en especial en el caso del grupo SZ- (Adan et al., 2012). Si atendemos a la distribución de los pacientes en las tipologías circadianas, únicamente la distribución del grupo SZ- se asemeja a la que indican los datos poblacionales, con un 20 % de las personas en cada una de los extremos y el 60 % de la población se situaría en puntuaciones intermedias (Adan & Natale, 2002; Adan et al., 2012). Este dato relativo a la tipología del grupo SZ- se corresponde con los resultados de Ahn et al. (2008) pero difiere del trabajo de Thomas et al., (2018) que encuentra puntuaciones más vespertinas en estos pacientes con respecto a controles sanos. En este segundo trabajo desconocemos el estado clínico de los pacientes ya que no se realizó una evaluación extensa y los propios autores señalan que no registraron variables como la medicación, de manera que el resultado puede hallarse sesgado por múltiples factores. No conocemos ninguna investigación que haya analizado la tipología circadiana en población SZ+ con la que comparar nuestros datos.

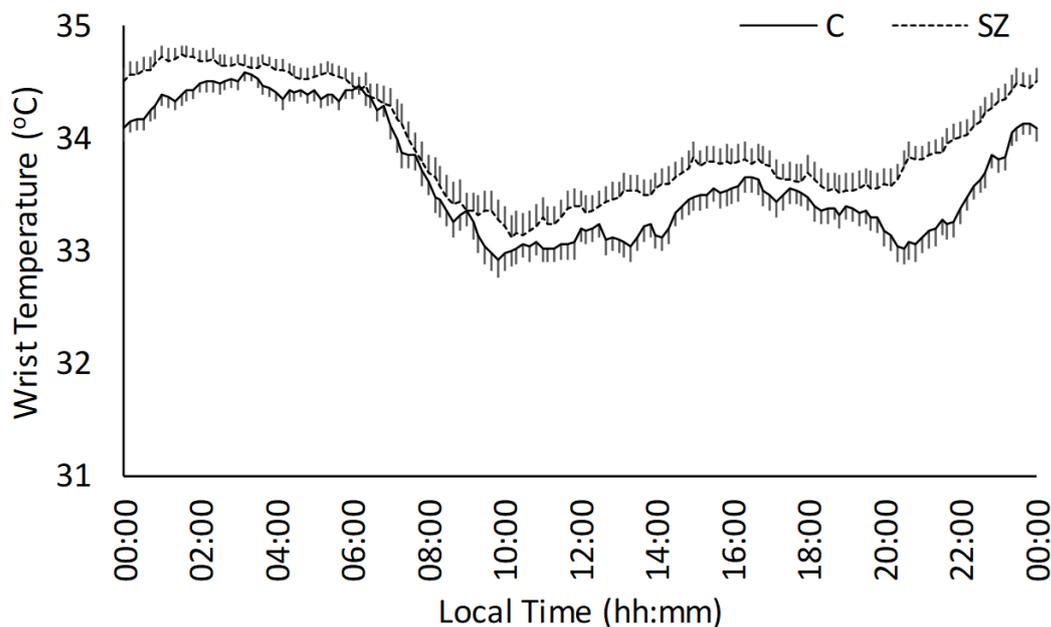
Por otra parte, nuestros resultados contrastan con los de numerosos estudios que apuntan a que la tipología vespertina es un factor de riesgo para el consumo de sustancias y el desarrollo y mantenimiento de un TUS, mientras que la tipología matutina sería un factor protector (Adan, 1994; Adan, 2013; Adan et al., 2010a; Hasler et al., 2017b; Logan et al., 2018; Prat & Adan, 2011). Sin embargo cabe señalar que, generalmente, estos estudios trabajan con muestras de personas que se hallan en una fase de consumo activo y que no están bajo tratamiento. Otros estudios han encontrado

datos similares a los nuestros, con una mayoría de pacientes con TUS pertenecientes a la tipología circadiana matutina y una mínima proporción pertenecientes a la tipología vespertina (Antúnez et al., 2016; Capella et al., 2018). Éstos fueron llevados a cabo con pacientes que se hallaban bajo tratamiento para el TUS y con períodos de abstinencia relativamente largos. Así, Capella et al. (2018) proponen que la tipología circadiana podría ser modificable mediante tratamientos dirigidos al mantenimiento de la abstinencia y la instauración de hábitos de vida saludables. Nuestro estudio en el que, además de un grupo TUS, incorporamos un grupo con un diagnóstico adicional de SZ, y un grupo con SZ-, parecen respaldar esta propuesta.

El análisis del patrón de TCP mostró diferencias en numerosos parámetros entre los grupos TUS y CS (mínimo, mesor, amplitud, vector Rayleigh, potencia del primer armónico y potencia acumulada del doceavo armónico, IS, RA\_10 y L10), reflejando un mejor funcionamiento circadiano del grupo TUS. Estos resultados indicarían una activación diurna superior y/o menor somnolencia diurna, un mayor control endógeno del ritmo circadiano y una mayor estabilidad del ritmo que, por tanto, presentaría una menor fragmentación, así como una menor dependencia de las señales externas (Adan & Sánchez-Turet, 2001; Martínez-Nicolás et al., 2017; Sarabia et al., 2008). Nuevamente, nuestros resultados contradicen los de los trabajos que apuntan a una peor ritmicidad circadiana en pacientes con TUS (Adan, 2010, 2013; Conroy et al., 2012; Perreau-Lenz & Spanaguel, 2015), y van en la línea de los estudios que encuentran un mejor funcionamiento rítmico en estos pacientes (Antúnez et al., 2016; Capella et al., 2018). Estas diferencias, como apuntamos antes, pueden deberse a las características de las muestras estudiadas. En relación a la muestra de CS a pesar de haber hecho una selección de las personas incluidas (tratando de que tuviesen una media de edad similar, haciendo hincapié en que no tuviesen trabajos a turnos, etc.), desconocemos sus hábitos de vida, incluyendo sus horarios de sueño-vigilia. Así, las diferencias encontradas podrían deberse a unos hábitos de vida más sedentarios, unos hábitos horarios en consonancia con los de gran parte de la población española (que tienden a ser tardíos), una inadecuada exposición a la luz nocturna (móviles y pantallas en general), etc. Por todo ello, los resultados deben ser interpretados con cautela.

Continuando con la descripción del patrón de TCP, en los grupos con diagnóstico de SZ (SZ+ y SZ-), observamos resultados mixtos al compararlos con el grupo CS. En el grupo SZ+, si bien encontramos datos que apuntan a una mayor estabilidad del ritmo y un mejor reposo nocturno (mayor IS y mayor M5), también hallamos un menor IC, que se ha relacionado con un sistema circadiano más inmaduro (Batinga et al., 2015). Lo mismo sucede con el grupo SZ-, en el que encontramos una mayor IS y M5, así como un menor IC y, adicionalmente, un mayor mesor. Todo ello indica una peor activación diurna y, por tanto, una menor calidad de la vigilia (Sarabia et al., 2008). No contamos con estudios previos realizados en este campo para comparar o fundamentar nuestros resultados, los cuales creemos que son de gran interés. En la figura 20 recogemos las funciones de TCP para los dos grupos con diagnóstico de SZ en comparación con el grupo CS que nos permitirá seguir mejor lo que a continuación se comenta. Los grupos con SZ presentan un sueño más profundo y menos fragmentado, en consonancia con los índices encontrados. En este sentido, proponemos que el valor más elevado de M5 podría estar relacionado con la medicación prescrita a los grupos SZ+ y SZ-, si bien en el análisis correlacional no encontramos asociaciones entre el número de psicofármacos prescritos o los miligramos de clorpromacina con los parámetros de la TCP, y hay estudios que han evidenciado alteraciones circadianas en pacientes con SZ sin medicar (ver Chouniard et al., 2004). Atendiendo a las horas de vigilia, el grupo CS presenta valores inferiores de temperatura diurna, una bajada más pronunciada de la TCP por la mañana, una menor elevación post-pandrial, una zona de mantenimiento de vigilia más marcada junto a una subida posterior más progresiva de la TCP y, por tanto, una calidad de vigilia superior (Ortiz-Tudela et al., 2014).

**Figura 20.** Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los dos grupos con SZ (SZ+ y SZ-) y el grupo CS (media y error estándar).



C: grupo control; SZ: esquizofrenia

Dadas las alteraciones circadianas existentes en los pacientes SZ-, siendo las del ciclo sueño-vigilia las más documentadas (Coulon et al., 2016; Ka-Fai et al., 2018; Krysta et al., 2017; Wulff et al., 2012), y que la TCP ha mostrado ser un marcador válido de este ritmo (Ortiz-Tudela et al., 2014), consideramos relevante profundizar en esta línea de investigación en el futuro.

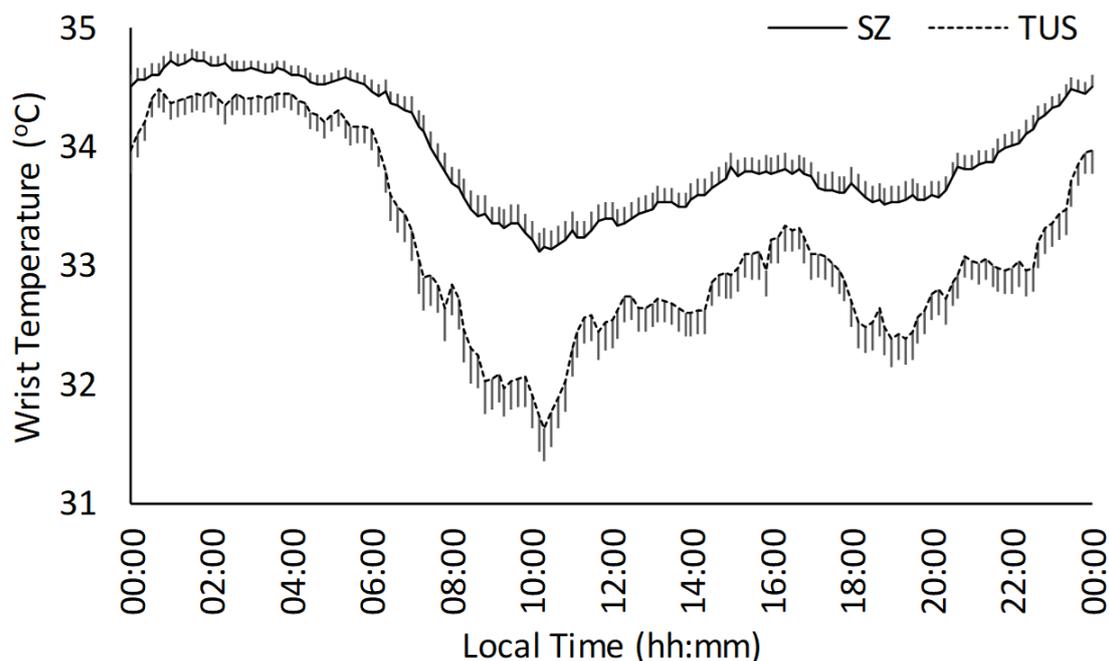
Si analizamos el patrón de TCP entre los tres grupos de pacientes, todas las diferencias encontradas apuntan a la existencia de un patrón más robusto en el grupo TUS (ver la figura 8 de la sección de resultados). Así, este grupo presentó un ritmo de TCP que reflejaría una mayor activación diurna y una mejor calidad de la vigilia, un mayor control endógeno del ritmo, una estabilidad mayor del mismo y una menor fragmentación, así como una potencia mayor del componente circadiano con respecto a los otros dos grupos (Batinga et al., 2015; Sarabia et al., 2008). En el grupo TUS, una vez pasada la zona de mantenimiento de vigilia, la TCP comienza a subir rápida y progresivamente a diferencia de lo que sucede en los grupos con SZ, que presentan una TCP elevada con anterioridad, y la subida presenta una pendiente mejor, de manera que reflejaría un estado previo y duradero de somnolencia.

Por otra parte, encontramos un valor superior de M5 en el grupo SZ-, que indicaría un reposo más profundo y que podría estar asociado a la medicación, si bien sería necesario profundizar en esta hipótesis. Además, como ya se ha comentado, no encontramos diferencias significativas en los índices analizados entre los grupos SZ+ y SZ-, si bien se apreciaban tendencia (ver figura 8 del apartado de resultados). La primera es un descenso de la TCP anterior y más pronunciado en el grupo SZ+, lo que indicaría que estos pacientes se despertarían con menor dificultad (más activados). La segunda diferencia que apreciamos es alrededor de las 16 horas, que se correspondería con la depresión post-pandrial, donde podemos ver una mayor elevación de la TCP en el grupo SZ-, lo que indicaría una menor activación o la presencia de más somnolencia. La tercera diferencia que mejor se aprecia a nivel visual, es que el grupo SZ- presenta un ritmo de TCP más aplanado y, por tanto, de peor calidad (Martinez-Nicolas et al., 2013; Sarabia et al., 2008).

Tomados en conjunto, nuestros resultados apoyan parcialmente las hipótesis propuestas. Así, en el caso del grupo TUS, encontramos unos horarios de sueño sincronizados con el ciclo de luz-oscuridad y una tipología circadiana predominantemente matutina, además de un patrón de TCP más robusto tanto comparado con el grupo CS como con los dos grupos SZ. El grupo SZ+ presentó unos resultados intermedios entre el TUS y el SZ-, con una mayor tendencia a la tipología circadiana matutina respecto a los baremos poblacionales (Adan, 2012; Adan et al., 2005) y al grupo SZ-, y un patrón de TCP que, si bien no podemos afirmar que se encuentre alterado, si presenta un menor IC frente al grupo CS y una función de TCP visualmente más adecuada que el grupo SZ-. En este sentido, sería necesario realizar investigaciones futuras que amplíen el tamaño de las muestras y estudien más en profundidad los hábitos de sueño-vigilia y actividad-reposo mediante, por ejemplo, la incorporación de otras mediciones objetivas (Ortiz-Tudela et al., 2010). Finalmente, el grupo SZ- presentó unos horarios de sueño menos adecuados en lo relativo a la hora de levantarse, una distribución similar a la poblacional de tipología circadiana y un patrón de TCP con algunos indicadores negativos respecto al grupo CS. Así, analizando estos resultados proponemos que la SZ (SZ+ y SZ-) se relaciona con una ritmicidad circadiana menos adecuada que el TUS (comparación ilustrada en la figura 21), si bien

nuestro diseño no nos permite dilucidar si ello se halla presente ya premórbidamente o se produce y/o agrava con el debut y el curso de la SZ.

**Figura 21.** Funciones de temperatura corporal periférica (TCP) de los dos grupos con SZ (SZ+ y SZ-) y el grupo TUS (media y error estándar).



SZ: esquizofrenia; TUS: trastorno por uso de sustancias

Consideramos necesario profundizar en esta línea de investigación controlando posibles factores moduladores como puede ser el tiempo de abstinencia, la edad de inicio de consumo, la duración de la SZ, la sintomatología psicótica o la medicación. Este último factor nos parece de especial relevancia, ya que se ha constatado que los fármacos antipsicóticos producen somnolencia y/o sedación en mayor o menor medida (Adan & Prat, 2017; Cohrs, 2008) y los fármacos anticolinérgicos pueden elevar la temperatura corporal (Stahl, 2014). La hipótesis de que la medicación antipsicótica está implicada en la desregulación de la temperatura en pacientes SZ- necesita más investigación futura (Hermesh et al., 2000), y su influencia en la regularidad del ciclo sueño vigilia todavía no está clara (Ka-fai et al., 2018).

Finalmente los resultados obtenidos mediante el CSM parecen corresponderse con los observados en el patrón de TCP, siendo coherentes con trabajos anteriores que

indican que la tipología circadiana correlaciona con la expresión rítmica de marcadores biológicos (Bullock et al., 2017; Capella et al., 2018; Martínez-Nicolas et al., 2013; Roveda et al., 2017), así como la presencia de una menor somnolencia diurna en pacientes matutinos (Bakotic et al., 2017) en especial en la primera mitad del periodo diurno.

Por otra parte, centrándonos en los dos grupos con consumo, consideramos de especial relevancia tener en cuenta el tiempo de abstinencia de estos pacientes. Así, hay estudios que apuntan a que las alteraciones rítmicas causadas por el TUS se mantienen tras meses sin consumir (Hasler et al., 2014b; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015), pero otros sostienen que, en pacientes bajo tratamiento, la expresión rítmica muestra indicadores de recuperación (mayor amplitud y vector Rayleigh, adelanto horario de la acrofase) incluso en pacientes con períodos de abstinencia de entre 3 y 5 meses, y que esta recuperación es superior conforme mayor es este período (Antúnez et al., 2016; Capella et al., 2018). Nuestros resultados, basados en pacientes que contaban con un período medio superior a los 6 meses de abstinencia, parece ir en esta línea, respaldando la idea de que el ritmo de TCP podría ser un marcador biológico de adherencia al tratamiento y prevención de recaídas.

Un aspecto relevante, en línea por lo planteado por Antúnez et al. (2016), es el tipo de tratamiento. Así, dadas las características diferenciales del tipo de tratamiento residencial que reciben los pacientes con TUS (con o sin SZ) en comunidades terapéuticas respecto al grupo SZ- que viven en recursos residenciales, analizamos las variables rítmicas en los grupos con consumo en función del tipo de tratamiento. En consonancia con estos autores, no encontramos diferencias en la tipología circadiana. Sin embargo, los pacientes con tratamiento residencial presentaban unos horarios más propios de una tipología matutina, levantándose y acostándose antes, durmiendo menos horas y con menor presencia de siestas. Además, los pacientes residenciales presentaron un patrón de TCP más robusto que los ambulatorios (con valores inferiores en el mínimo, el mesor y L10, y valores superiores de amplitud, RA\_10, P1 y P12). Estos resultados confirman la hipótesis de que los tratamientos intensivos dirigidos específicamente al TUS mejoran la ritmicidad circadiana ya que, si realizamos los mismos análisis en el grupo SZ-, no encontramos diferencias entre los pacientes

ambulatorios y los residenciales. Por tanto, el tipo de tratamiento es fundamental para la recuperación de la ritmicidad circadiana, subyaciendo en éste la posibilidad de implementar una mejora en la capacidad de adaptación al entorno (Adan, 2004; Barnard & Nolan, 2008). Así, los tratamientos que fomentan unos hábitos de vida sincronizados con el ciclo de luz-oscuridad, la exposición a la luz durante las mañanas, la realización de actividad física al aire libre y horarios de alimentación estables, favorecen una buena expresión rítmica e influyen también en la tipología circadiana (Adan et al., 2012, 2013; Asher & Sassone-Corsi, 2015; Lee et al., 2017; Lucas et al., 2014; Martínez-Nicolas et al., 2011) siendo factores protectores para el inicio del consumo y el desarrollo de un TUS (Adan, 2013; Hasler et al., 2014b). En línea con la propuesta de Antúnez et al. (2016), nuestros resultados abalan la hipótesis de que una recuperación de la ritmicidad circadiana puede considerarse un factor protector que favorezca la adherencia al tratamiento y la prevención de recaídas en los pacientes con TUS, en consonancia con la idea de que algunos de ellos consumen sustancias para adaptarse a las demandas sociales o a modo de automedicación (Adan, 2010). Por ello, consideramos de especial relevancia ahondar en esta línea de investigación realizando seguimientos de los pacientes que permitan contrastar esta hipótesis (como se ha comentado en otro apartado, actualmente nos encontramos realizando dichos seguimientos que, esperamos, contribuyan a mejorar el conocimiento en esta área).

Abundando en el tipo de tratamiento y las características diferenciales de los grupos queremos señalar que los pacientes SZ- recibían, en términos generales, tratamientos menos intensivos y menos dirigidos a desarrollar y mantener hábitos adecuados. Así, si bien éstos vivían en residencias y mantenían unos horarios estables de alimentación, muchos de ellos pasaban horas en el interior de la residencia y las actividades que realizaban eran mayoritariamente en espacios interiores, sin que se fomentase la práctica de actividad física ni la exposición a la luz natural, a diferencia de los tratamientos dirigidos al TUS, especialmente en aquellos casos de tratamiento residencial, que fomentan horarios estables de sueño vigilia, una sincronización con el ciclo de luz-oscuridad y una vida activa (Davies et al., 2015). Los pacientes que acudían a comunidades terapéuticas, además realizaban actividades físicas al aire libre durante la mañana exponiéndose a la luz natural, que se conoce promueve el avance de fase en la TCP (Martínez-Nicolás et al., 2017) y, en general, de la expresión rítmica circadiana.

Por otra parte, la sintomatología propia de la SZ favorece una vida más sedentaria y una exposición no adecuada a los sincronizadores externos, factores que se han asociado con una peor expresión rítmica, incluyendo un sueño más fragmentado y de menor calidad (Ka-Fai et al., 2018; Martínez-Nicolas et al., 2011). Esta desincronización con los ritmos externos se ha asociado también con un peor estado clínico (Lunsford-Avery et al., 2017). Además, el hecho de que se hayan encontrado alteraciones circadianas en fases prodrómicas de la SZ apunta a la posibilidad de que éstas sean un mecanismo clave en la patología (Castro et al., 2015; Manoach et al., 2016), contribuyendo además a un estado clínico y resultados terapéuticos peores (Li et al., 2016; Mulligan et al., 2016), por lo que cobra especial relevancia la implementación de estrategias dirigidas a mejorar la expresión rítmica en estos pacientes.

A diferencia del estudio conducido por Antúnez et al. (2016), que incluía un grupo de pacientes con TUS y otro con depresión comórbida al TUS, y en el que encontraron una mayor eficacia del tratamiento residencial en la recuperación de la ritmicidad circadiana, nosotros presentamos resultados en la misma línea relativos a personas con SZ+. Estos pacientes, como hemos comentado, no son fácilmente admitidos en comunidades terapéuticas, por lo que la muestra de este grupo que seguían un tratamiento residencial en nuestro estudio fue pequeña. Pero los resultados nos permiten sugerir el interés de continuar en esta línea de investigación a fin de dilucidar los posibles beneficios que un tratamiento intensivo para el TUS puede tener en el estado global de las personas con SZ+, así como la implantación de tratamientos en la misma dirección en pacientes sin consumo (SZ-). Así, las estrategias de intervención basadas en la cronobiología han resultado eficaces en el tratamiento de algunos TM (Al-Karawi & Jubair, 2016; Kragh et al., 2017), por lo que proponemos implementarlas en el tratamiento de la SZ, incluso a la hora de pautar la medicación, en línea con las estrategias propuestas desde la cronofarmacología (Koizumi et al., 2019).

Dada la relevancia de las alteraciones en la ritmicidad circadiana en los TUS y la SZ, y la relativa facilidad para medir la TCP que, además, refleja adecuadamente el orden temporal interno y el ciclo sueño-vigilia (Bonmati-Carrion et al., 2014; Martínez-Nicolas et al., 2013; Ortiz-Tudela et al., 2014), consideramos interesante proponer estudios que evalúen este parámetro al inicio del tratamiento y al final del mismo, como

un posible marcador biológico de eficacia terapéutica. Pudiéndose efectuar medidas repetidas durante el tratamiento para, además, poder matizar periodos críticos de afectación circadiana y el tiempo de respuesta necesario que podrá hallarse modulado por factores individuales y/o ambientales cuya determinación en próximos estudios es de indudable interés tanto teórico como aplicado. Además, basándonos en los datos que señalan la importancia del sueño en el desarrollo de problemas de consumo (Hasler et al., 2014a, 2016; Mike et al., 2016), consideramos relevante tener más en cuenta estas medidas como parte de estrategias preventivas.

Para finalizar este apartado, cabe señalar que nuestros resultados muestran un menor deterioro en la expresión rítmica en el grupo SZ+ frente al grupo SZ-. Estos datos van en la línea de los aportados por otros estudios realizados en otras áreas, que señalan un mejor funcionamiento premórbido, un mejor funcionamiento ejecutivo o mejores habilidades sociales en el grupo SZ+ respecto al grupo SZ-. Ello ha llevado a sugerir que el grupo SZ+ podría ser un subgrupo con una menor vulnerabilidad para el desarrollo de la SZ (Arndt et al., 1992; Loberg et al., 2012; Rodríguez-Sánchez et al., 2011) aunque, sin embargo, se ve incrementada por el consumo de sustancias. Así, hay trabajos que apuntan a la influencia de la edad en este perfil, de manera que las diferencias en el sentido de un peor estado general del grupo SZ+ se acentuarían con los años (Benaiges et al, 2013). En nuestro caso, no hemos realizado análisis por grupos de edad o en pacientes con distinta duración de la SZ lo que impide dilucidar si el menor deterioro de la expresión rítmica hallado en los pacientes SZ+ respecto a los SZ- se debe a los hábitos implementados durante el tratamiento para el TUS o a un mejor estado previo. Por ello, consideramos relevante realizar investigaciones futuras en esta línea y profundizar en el estudio de la expresión rítmica en esta población de forma ideal con abordajes longitudinales.

### **7.3. Características de personalidad**

Como tercer objetivo nos propusimos evaluar y describir las características de personalidad en pacientes con TUS, SZ- y SZ+, así como analizar las diferencias entre estos tres grupos y comparar sus características con los datos normativos de referencia. El estudio de la personalidad desde una perspectiva dimensional se ha mostrado útil

para mejorar el conocimiento tanto de los TUS como de la SZ (Compton et al., 2015; Heath et al., 2018; Ridgewell et al., 2017; Zilberman et al., 2018), pero son escasos los datos en pacientes con SZ+ ya que, como se ha comentado, la mayoría de estudios incluyen muestras de pacientes que únicamente tienen un diagnóstico de TUS o únicamente de SZ-. Asimismo, apenas encontramos trabajos que traten de relacionar los rasgos de personalidad con características clínicas en la SZ+. En esta tesis hemos intentado profundizar en estos aspectos siguiendo los modelos psicobiológicos de personalidad de Cloninger y Zuckerman, junto con el modelo de impulsividad de Dickman.

Las diferencias halladas entre los tres grupos clínicos, así como entre cada uno de ellos y los baremos poblacionales, nos permiten apuntar a la existencia de un perfil o conjunto de rasgos de personalidad más asociado al TUS y otro más asociado a la SZ. Para el desarrollo del tema nos centraremos primero en aquellas características de personalidad a las que la comunidad científica ha prestado más atención por su relevancia en la adicción y/o en la SZ y, posteriormente, pasaremos a comentar los resultados relativos al perfil de carácter y temperamento siguiendo el modelo de Cloninger.

Uno de los rasgos que ha recibido más atención en el estudio de las adicciones es la impulsividad (Adan, 2012; Taylor et al., 2016; Daigre et al. 2019). En nuestro trabajo, a partir de la evaluación con el modelo de los cinco factores alternativos de Zuckerman, encontramos que los dos grupos con consumo (TUS y SZ+) presentaron puntuaciones significativamente superiores en esta dimensión con respecto al grupo SZ-. El resultado va en la línea de lo hallado por estudios anteriores, en los que se ha destacado la relevancia de la impulsividad en el desarrollo y mantenimiento de los TUS (Dalley & Ersche, 2019; Taylor et al., 2016; VanderVeen et al., 2016), habiéndose señalado que este rasgo supone un factor de riesgo (Hamdan-Mansour et al., 2018; Hwang et al., 2014) e, incluso, un endofenotipo para la adicción (Adan et al., 2016; Khemiri et al., 2016). Además, si bien hay trabajos que encuentran puntuaciones elevadas en impulsividad en pacientes SZ- (Jepsen et al., 2018; Nolan et al., 2011), en general los datos apuntan a que este rasgo se halla más marcado en los pacientes con SZ+ (Dervaux et al., 2001, 2010) y a que puntuaciones elevadas en esta dimensión en pacientes con SZ

suponen un factor de riesgo para el consumo de sustancias (Ouzir, 2013). Ello implicaría que las personas con problemas de consumo tienen una tendencia a actuar sin pensar y sin sopesar las posibles consecuencias negativas de sus acciones.

Sin embargo, la impulsividad es un constructo amplio y complejo en el cual hemos querido profundizar a través de la diferenciación entre un componente más funcional, que resulta adaptativo en determinadas situaciones, y un componente disfuncional, entendido como la tendencia a actuar sin pensar y sin tener en cuenta las posibles consecuencias negativas (Dickman, 1990). En este sentido y, en consonancia con los resultados obtenidos con el modelo de Zuckerman, hallamos puntuaciones más elevadas en la dimensión disfuncional en los grupos con consumo (TUS y SZ+) respecto al grupo SZ-. Este resultado concuerda con estudios previos que encontraron el rasgo disfuncional presente en personas con consumo de sustancias y con diagnóstico de TUS (Adan, 2012; Pedrero-Pérez, 2009) en las que, además, se observó una asociación con un mayor *craving* (Roozen et al., 2011). Ello, nuevamente, apunta a una tendencia en las personas consumidoras a actuar de manera irreflexiva y sin medir las posibles consecuencias, lo cual, como ya se ha comentado, incrementaría la probabilidad de desarrollar una adicción. Además, puntuaciones elevadas en impulsividad disfuncional se han asociado con mayores tasas de abandono del tratamiento para el TUS en pacientes con TUS y PD y, en este último caso, ello sucedía independientemente del TM comórbido al TUS (Daigre et al., 2019).

Por otra parte, se ha constatado que una elevada Impulsividad disfuncional autoinformada, tiene un correlato conductual medido mediante pruebas neuropsicológica, así como un sustrato neuronal que se ha observado en personas sanas y en pacientes con TUS y SZ- (Colzato et al., 2010; Kumari et al., 2011; Pedrero-Pérez et al., 2012). Finalmente, la Impulsividad disfuncional también podría resultar relevante en los pacientes con SZ-, ya que se ha asociado con un mayor número de conductas violentas en éstos (Kumari et al., 2009, 2011).

En el caso de la Impulsividad funcional, los resultados muestran puntuaciones significativamente más altas en el grupo TUS respecto al grupo SZ-. Además, no encontramos diferencias entre el grupo SZ+ y ninguno de los otros dos grupos. Ello

implicaría que los pacientes del grupo TUS presentan una capacidad de reacción más rápida a la hora de tomar decisiones o actuar con tiempos de reacción cortos cuando la situación así lo requiere, y esta dimensión se ha asociado con una mejor ejecución en tareas neuropsicológicas, así como un mayor mantenimiento de planes u objetivos en esta población (Pedrero-Pérez et al., 2012). Dado que este instrumento no se ha aplicado con anterioridad siguiendo este diseño de investigación proponemos que, a pesar del componente impulsivo disfuncional presente en el grupo SZ+, la SZ podría actuar rebajando el nivel de agilidad mental de estos pacientes, de modo reduzca su capacidad de reacción o velocidad de decisión. Estos datos han de ser interpretados con cautela ya que, si bien se han encontrado puntuaciones superiores en Impulsividad funcional en pacientes con TUS respecto a un grupo control (Roozen et al., 2011), no conocemos ningún trabajo precedente que estudie esta faceta en otros grupos. Por todo ello, consideramos de especial interés profundizar en esta línea de investigación, considerando los tres grupos clínicos que hemos estudiado así como pacientes con PD con otros trastornos comórbidos.

Atendiendo al rasgo de personalidad de Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad (evaluado tanto con el ZKPQ como con el TCI-R), nuestros resultados aportan puntuaciones superiores en los dos grupos con consumo (TUS y SZ+) respecto al grupo SZ- , sin que se hallasen diferencias entre ambos grupos. Ello concuerda con los datos de estudios previos, tanto en relación a los pacientes con diagnóstico de TUS (Andó et al., 2014; Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Vladimirov et al., 2018) como con aquellos con SZ+ y sus diferencias respecto a los pacientes SZ- (Dervaux et al., 2001, 2010; Kim et al., 2007; Zhornitsky et al., 2012). Así, esta dimensión se halla asociada al consumo de forma robusta (Bardo et al., 2013; Jupp & Dalley, 2014) y en la actualidad se está debatiendo si puede considerarse no sólo un factor de riesgo sino un endofenotipo para la adicción (Arenas et al., 2016). Además, puntuaciones elevadas en Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad se han relacionado con una mayor severidad de la adicción (Marquez-Arrico & Adan, 2016) y una tasa más elevada de abandono del tratamiento (Ávila-Escribano et al., 2016). Todo ello nos lleva a considerar que evaluar y trabajar este rasgo en las intervenciones terapéuticas dirigidas al TUS sería de enorme utilidad en la adherencia al tratamiento y la prevención tanto de

abandonos como de recaídas, aspecto que debe ser estudiado en el futuro mediante diseños longitudinales.

Analizando la posible participación de las dimensiones tanto de impulsividad como de Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad en la adicción, queremos destacar aspectos diferenciales en función del instrumento utilizado para su medición. El primero es que en la escala de Impulsividad del ZKPQ observamos puntuaciones superiores en los grupos con consumo respecto al grupo SZ-, si bien fue el grupo SZ+ el que obtuvo las puntuaciones más altas mientras que el grupo TUS se situó en una posición intermedia. Si atendemos a la dimensión de Impulsividad disfuncional del FIDI, sólo existen diferencias entre los grupos SZ+ y SZ- en el mismo sentido que aporta el ZKPQ, ocupando el grupo TUS también una posición intermedia. Ello apunta a una mayor sensibilidad de la dimensión del ZKPQ para evaluar diferencias entre los grupos clínicos TUS y SZ- y la existencia de su comorbilidad (SZ+). En segundo lugar, si atendemos a las escalas de Búsqueda de sensaciones (ZKPQ) y Búsqueda de novedad (TCI-R), en ambos casos encontramos puntuaciones superiores en los grupos con consumo respecto al grupo SZ-. Aunque aquí es el grupo TUS el que aporta las puntuaciones más altas, en línea con lo hallado por Zhornitsky et al. (2012) en uno de los pocos estudios que analiza la personalidad con un diseño similar al nuestro. Dado que se ha señalado que tanto la Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad como la impulsividad están ligadas a la adicción, pero es esta última la que supone un rasgo más desadaptativo, estos resultados abalarían la idea de que los pacientes con SZ+ presentan un perfil de personalidad más extremo con un predominio del componente impulsivo, mientras que en el grupo TUS predominaría el componente de Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad. Esta idea concuerda con el planteamiento de Zhornitsky et al. (2012) de que la Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad es elevada en personas con consumo independientemente de si éstas presentan un diagnóstico de SZ o no, mientras que la impulsividad sería elevada en los TUS, la SZ- y la SZ+ (si bien sería más alta en los grupos con consumo). Sin embargo, ambas dimensiones se hallan relacionadas y hemos hallado correlaciones entre las escalas con independencia del cuál de los tres modelos teóricos se haya utilizado, especialmente en los grupos con consumo. Así, tanto el rasgo de Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad como de impulsividad pueden actuar como variables moduladoras en el TUS,

habiéndose observado que puntuaciones elevadas en ambas se han asociado a un peor curso clínico (Evren et al., 2012; Roncero et al., 2016a; Wellman et al., 2014) y peores resultados terapéuticos (Hershberger et al., 2017; Staiger et al., 2014). Para progresar en el conocimiento de este campo de trabajo, parece esencial no limitarse a evaluar aspectos de personalidad y de características clínicas de los pacientes, sino incorporar mediciones objetivas biológicas.

Centrándonos en la dimensión de neuroticismo, estudios previos han señalado puntuaciones más elevadas en este rasgo en personas con diagnóstico tanto de TUS (Marquez-Arrico et al., 2019; Zilberman et al., 2018) como de SZ+ (Reno, 2004). Sin embargo, nosotros sólo hemos encontrado este resultado en los dos grupos con SZ (midiendo el Neuroticismo-Ansiedad con el ZKPQ y tomando como referencia +1SD), si bien en el grupo SZ- la puntuación apenas alcanza la significación clínica. Puntuaciones extremas en este rasgo se han señalado como un factor de riesgo para el desarrollo y el mantenimiento de adicción (Hamdan-Mansour et al., 2018; Hwang et al., 2014) y, por otra parte, se han hallado en pacientes SZ- comparados con grupos control (Herran et al., 2006; Ohi et al., 2016), habiéndose propuesto que este rasgo podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de SZ (Boyette et al., 2013; Lonqvist et al., 2011). Nuestros resultados podrían corroborar ambas hipótesis, ya que encontramos puntuaciones más elevadas en los dos grupos con SZ con respecto al grupo TUS. Sin embargo, estas puntuaciones fueron más altas en el grupo SZ+ que también presentó las puntuaciones más elevadas en impulsividad. Así, es posible que un neuroticismo elevado tenga una especial relevancia cuando se asocia con una impulsividad elevada actuando, como ya se ha señalado, como endofenotipo de la adicción (Adan et al., 2016; Valero et al., 2014). Nuestros resultados parecen apuntar a que el Neuroticismo-Ansiedad se asocia más a la SZ que al TUS, aunque ello podría ser explicado parcialmente por el afecto negativo que provoca la vivencia de la propia enfermedad y las características desadaptativas asociadas.

Para la interpretación de los resultados de Neuroticismo-Ansiedad cabe señalar varios elementos. Por una parte, el ZKPQ no mide exclusivamente neuroticismo, sino Neuroticismo-Ansiedad. Si consideramos los datos la dimensión principal junto con los hallados en la escala de Impulsividad de este mismo instrumento, la asociación positiva

entre ambas únicamente aparece en el caso de los dos grupos con consumo (pero no en el grupo SZ-). Además, encontramos esta misma asociación entre las puntuaciones en Neuroticismo-Ansiedad y la escala de Impulsividad disfuncional del FIDI para el grupo SZ+. Ello concuerdan con los hallazgos de estudios que apuntan a que es la interacción entre una elevada impulsividad y un neuroticismo alto, o la interacción entre impulsividad y una personalidad ansiosa lo que supone un factor de riesgo o un endofenotipo para la adicción (Adan et al., 2016; Ersche et al., 2012; Valero et al., 2014). La consideración de la dimensión de Impulsividad disfuncional de Dickman junto con la de Neuroticismo-Ansiedad de Zuckerman podría ser específicamente sensible a la caracterización de la SZ+, aspecto que se deberá investigar con mayor profundidad en el futuro. El progreso en este campo puede resultar esencial en dotar de evaluaciones sencillas para encaminar a un el tratamiento individualizado de dichos pacientes en el futuro.

Por otra parte, nuestros resultados van en la línea de los trabajos que observan una relación positiva entre las dimensiones de neuroticismo y Evitación del riesgo (Fagerberg et al., 2016), lo que resulta congruente ya que ambas hacen referencia a la inestabilidad emocional y al afecto negativo (asociación que nosotros hemos encontrado en los tres grupos). Si atendemos a la dimensión de Evitación del riesgo del TCI-R hallamos, al igual que en el caso del Neuroticismo-Ansiedad, puntuaciones superiores en los grupos SZ+ y SZ- con respecto al grupo TUS (siendo, nuevamente, el grupo SZ+ el que obtuvo las puntuaciones más extremas). Además, la consideración de los percentiles corrobora la posición extrema de los dos grupos con SZ (con un percentil de 90, en ambos casos), mientras que el grupo TUS se sitúa en un percentil más moderado (aunque también elevado respecto a los valores normativos). Estos resultados concuerdan con aquellos hallados por otros trabajos en los que se han comparado SZ con participantes controles (Miskovic et al., 2018). Además, cabe añadir que, si bien las puntuaciones en Neuroticismo-Ansiedad y Evitación del riesgo son elevadas en personas con adicciones, estas dimensiones se hallarían más asociadas a la SZ, en línea con los trabajos que proponen la dimensión de Evitación del riesgo, por si sola, como un factor de riesgo o un endofenotipo para la SZ (Bora & Veznedaroglu, 2017; Fresán et al., 2015; Galindo et al., 2016). Ello implicaría que las personas con este diagnóstico presentan una tendencia a experimentar afecto negativo, a experimentar miedo ante

múltiples situaciones, mostrar un elevado pesimismo y una escasa tolerancia a la incertidumbre.

Otra dimensión que, consideramos, merece atención, es la de Agresividad-Hostilidad, dado que en nuestros resultados ésta presentó una asociación positiva con la Impulsividad en los tres grupos, así como con la Búsqueda de sensaciones y el Neuroticismo-Ansiedad medidos con el ZKPQ en los grupos TUS y SZ+, y con la Impulsividad disfuncional medida con el FIDI en el grupo TUS. Además, una elevada impulsividad en personas con un diagnóstico de SZ se ha relacionado en estudios previos con la presencia de conductas violentas (Hopman, 2015), y nosotros encontramos que los pacientes del grupo TUS que presentaban puntuaciones superiores en esta dimensión consumían un mayor número de sustancias. En este sentido, queremos señalar la posibilidad de que, en pacientes con TUS, un patrón de policonsumo pueda estar asociado a una conducta más agresiva, o que unos mayores niveles de agresividad impliquen un perfil más desadaptativo. Nuestros resultados aportan diferencias entre grupos en Agresividad-Hostilidad, de manera que los pacientes con TUS y SZ+ puntuaron significativamente más alto que los pacientes con SZ-. Cabe señalar, sin embargo que, en ningún caso, estas puntuaciones alcanzaron la significación clínica cuando se consideraron baremos normativos.

Retomando las dimensiones evaluadas por el modelo de Cloninger, la evidencia apunta a la presencia de un perfil de personalidad particular en las personas con un diagnóstico de SZ con respecto al de la población general (Ohi et al., 2012). Este perfil consistiría en puntuaciones elevadas en Evitación del riesgo y Trascendencia, junto a puntuaciones bajas en Dependencia de la recompensa, Autodirección y Cooperación (Galindo et al., 2016; Miralles et al., 2014; Miskovic et al., 2018). Nuestros resultados concuerdan con los de dichos trabajos, hallando este perfil en los dos grupos con SZ y, de manera mucho más marcada, en el grupo SZ+, en línea con lo encontrado por Marquez-Arrico et al. (2016). En este sentido, Smith et al. (2008) propusieron que este perfil implica, por una parte, un componente antisocial con una Evitación del riesgo alta y una Dependencia de la recompensa baja y, por otra, un componente esquizotípico reflejado en las dimensiones de carácter, con puntuaciones altas en Trascendencia y bajas en Autodirección y Cooperación. En otra línea de investigación, se ha propuesto

que la presencia de rasgos de personalidad propios del cluster B, especialmente de componente antisocial, se asociaron con un mayor riesgo de presentar sintomatología psicótica inducida en pacientes con TUS (Roncero et al., 2013; Zhornitsky et al., 2015). Por todo ello, consideramos que profundizar en estos aspectos nos permitirá conocer mejor la relación entre el consumo de sustancias y la SZ.

Ahondando en los resultados de cada una de las dimensiones de personalidad de Cloninger por separado, las puntuaciones elevadas en Evitación del riesgo implicarían una tendencia al pesimismo y la anticipación de sucesos negativos, acompañada por una inhibición conductual, lo que parece más ligado a la SZ. En cambio, el grupo TUS obtuvo puntuaciones más bajas en Evitación del riesgo respecto a los grupos con SZ, aunque sus puntuaciones no fueron bajas tomando como referencia los datos normativos. Consideramos que este hecho puede deberse, en parte, al tratamiento para el TUS, en el que los pacientes toman conciencia de que determinadas conductas de riesgo, más asociadas al elevado componente de Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad que presentan, acarrear consecuencias negativas. Por otra parte, presentar un diagnóstico de SZ conlleva una serie de consecuencias a nivel de contenido y forma del pensamiento que también podrían estar modulando este rasgo de personalidad, así como la forma en que estos pacientes afrontan la realidad.

Continuando con las dimensiones de temperamento, observamos la presencia de una baja Dependencia de la recompensa en los grupos con diagnóstico de SZ, que se asocia a una tendencia a la independencia o la soledad y a mostrarse poco sensible a la opinión social, aunque sin alcanzar diferencias con las del grupo TUS. Nuestro grupo TUS obtuvo puntuaciones de Dependencia de la recompensa próximas a las encontradas en la población general, en línea con estudios precedentes (Hartman et al., 2013; Pedrero-Pérez & Rojo-Mota, 2009), y las puntuaciones en esta dimensión del TCI-R en este grupo se asociaron positivamente con las puntuaciones en las subescalas de Fiestas y amigos e Intolerancia al aislamiento del ZKPQ, de manera que aquellos pacientes que se mostraban más dependientes y sensibles a las opiniones de los demás, así como más cariñosos, tendían a invertir más tiempo en actividades sociales y toleraban peor el aislamiento. Por el contrario, las puntuaciones en esta dimensión en el grupo TUS se relacionaron negativamente con el número de intentos de suicidio previos, de manera

que los pacientes con puntuaciones más bajas eran los que habían presentado un más intentos. Ello podría deberse a que las personas que permanecen más aisladas suelen contar con un menor apoyo social, de forma que no cuentan con éste como factor protector ante una posible ideación o conducta suicida. Continuando con esta dimensión, el estudio de Fernández-Mondragón & Adan (2015) sí halló diferencias en Dependencia de la recompensa entre los pacientes SZ+ y SZ-, aunque contaba con una muestra mucho más reducida pudiendo resultar en una correlación significativa no robusta. Consideramos que trabajos futuros deberían clarificar la implicación de este rasgo tanto en el TUS como en la SZ.

Atendiendo a las dimensiones del modelo de Cloninger que conformarían el perfil esquizotípico, hallamos una Trascendencia elevada en los dos grupos con SZ (más marcada en el grupo SZ+), mientras que la puntuación en el grupo TUS fue ligeramente baja respecto a los baremos normativos. Esto nos estaría indicando que los pacientes con SZ presentan una tendencia a la espiritualidad y el pensamiento mágico, así como a dejarse llevar por las emociones. En cierto modo, es esperable que el diagnóstico de un trastorno psicótico como la SZ se encuentre vinculado a ideas más espirituales, con menor base de realidad y mayor contenido emocional. En cambio, el grupo TUS presenta un perfil con tendencia a mostrarse más racional. Por otra parte, encontramos puntuaciones bajas en Autodirección en los tres grupos con respecto a los baremos poblacionales, así como diferencias entre el grupo SZ+, con las puntuaciones más bajas, y los grupos SZ- y TUS con puntuaciones más elevadas, especialmente este último. Ya se han comentado los trabajos previos con la dimensión de Autodirección en pacientes con SZ, pero cabe señalar aquí que existen estudios que observan puntuaciones bajas en esta dimensión en pacientes con TUS sin comorbilidad, en línea con nuestros resultados (Ávila-Escribano et al., 2016; Pedrero-Pérez & Rojo Mota, 2008; Pedrero-Pérez & Ruiz-Sánchez de León, 2012). La baja Autodirección, presente en los tres grupos pacientes, indica una sensación común de que su conducta no está guiada por uno mismo, sino que hay una gran influencia de los demás y de las circunstancias, de manera que cuesta responsabilizarse de la propia conducta y de establecer metas a largo plazo. Finalmente, las puntuaciones bajas en Cooperación obtenidas en los tres grupos, difieren entre los grupos SZ+ y SZ-, presentando los primeros las puntuaciones más bajas (y extremas comparadas con la población general). Todos nuestros pacientes, con

independencia del diagnóstico, tienden a tener dificultades en su capacidad de adaptación a la sociedad, y a ignorar las necesidades de los demás mostrando poco interés en las relaciones sociales. Ello va en la línea de los trabajos ya citados que aportan el perfil de carácter y temperamento en personas con SZ- y también con el estudio de Andó et al. (2014) que encontró puntuaciones bajas en Cooperación en pacientes con TUS sin comorbilidad. Además, todos los integrantes de la muestra pertenecen a grupos que de una u otra manera presentan más dificultades para adaptarse a la sociedad, ya que existe un importante estigma hacia ellos. Esto podría revestir especial relevancia en el caso de los grupos con SZ, ya que los pacientes con TEE presentan con frecuencia dificultades a nivel social (Dodell-Feder et al., 2015), y se ha demostrado la existencia de déficits en la cognición social de personas con este diagnóstico. Dichos déficits influyen en su funcionamiento general (Fett et al., 2011; Martínez-Domínguez et al., 2015), habiéndose conseguido buenos resultados en estos pacientes con intervenciones basadas en el entrenamiento en habilidades sociales (Almerie et al., 2015; Inchausti et al., 2017a,b). Por todo ello, consideramos que intervenciones dirigidas a mejorar las habilidades sociales y la empatía en estos grupos de pacientes, contribuiría a una mejor integración en la terapia (considerando que en el caso del TUS existe una importante parte realizada en grupo) y a una mejor adaptación social en la fase de inserción.

Para finalizar con las dimensiones que evalúa el modelo de Cloninger, la puntuación del grupo TUS en la escala de Persistencia se situó en la media poblacional, a diferencia de lo que encontraron estudios previos en pacientes en tratamiento (Pedrero-Pérez et al., 2011), en los que estos pacientes obtuvieron puntuaciones bajas en esta dimensión. Consideramos que nuestros resultados pueden explicarse parcialmente por el tratamiento del TUS, que incide especialmente en la necesidad de perseverar para lograr una meta (en este caso la recuperación y la reinserción). Además, hallamos puntuaciones superiores en el grupo TUS con respecto a los grupos con SZ, cuyas puntuaciones fueron bajas con respecto a los baremos, especialmente en el caso del grupo SZ-. Este resultado, similar al encontrado por Marquez-Arrico et al. (2016), que hallaron puntuaciones bajas en Persistencia en pacientes con SZ+, parece apuntar que, en este caso, es la SZ (y no tanto el TUS), la que se relacionaría con una tendencia a abandonar tareas o metas ante la frustración o el fracaso, así como a una cierta

inestabilidad e inactividad. Esto es, este rasgo extremo en los pacientes puede perjudicar su implicación activa en el tratamiento y producir abandonos con mayor facilidad.

Tratando de relacionar la dimensión de Persistencia con la escala de Actividad del ZKPQ, encontramos resultados similares en ambas. Así, hallamos una asociación positiva entre las escalas de Persistencia y Actividad en el grupo TUS, y éste presentó puntuaciones más elevadas en Actividad que los grupos SZ+ y SZ-. Además, en el caso de la subescala de Esfuerzo por el trabajo, las puntuaciones bajas alcanzan la significación clínica en el grupo SZ-, en el que encontramos también una asociación positiva entre la escala de Persistencia y esta subescala del ZKPQ. Ello podría deberse a una asociación entre un mayor nivel de actividad y una mayor motivación para perseverar en la conducta, y consideramos que éste es un dato relevante a tener en cuenta para de diseñar intervenciones que potencien la activación conductual en estos grupos de pacientes. Por otra parte, parece lógico esperar que un diagnóstico de SZ se asocie con un menor nivel de actividad, tanto por los efectos de la propia enfermedad como por los posibles efectos del tratamiento farmacológico. Sin embargo, en el grupo SZ+, la presencia de un TUS podría mitigar parcialmente estos efectos debido, en parte, a la elevada Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad, que conllevan un cierto grado de activación conductual.

Además, nos parece interesante señalar que únicamente en el grupo SZ- se observa una asociación positiva entre la subescala Esfuerzo por el trabajo y la escala de Impulsividad funcional. Teniendo en cuenta las bajas puntuaciones obtenidas en ambas escalas por este grupo, consideramos relevante profundizar en esta línea de investigación. Así, proponemos una posible influencia de la sintomatología psicótica (especialmente de la sintomatología negativa que, como se ha comentado en el apartado relativo a las variables clínicas, es la que predomina en nuestros pacientes) en la motivación a la hora de perseverar en conductas y metas.

Nuestros resultados confirman la hipótesis de que los tres grupos presentan características de personalidad más desadaptativas en comparación con la población general, en especial si atendemos a los resultados del TCI-R. En el ZKPQ no hallamos, salvo en los casos comentados, puntuaciones que alcancen la significación clínica. En

este sentido queremos señalar que, si bien son numerosos los trabajos que exploran las diferencias de personalidad mediante el ZKPQ en pacientes con distintos diagnósticos, son muchos menos aquellos que analizan las diferencias con respecto a la población general empleando este instrumento. Así, nos parece interesante ahondar en esta línea de investigación comparando diferentes grupos clínicos. En referencia a nuestra segunda hipótesis, los resultados confirman la presencia de puntuaciones más elevadas en las escalas que miden impulsividad y Búsqueda de sensaciones/Búsqueda de novedad en los grupos con consumo respecto al grupo SZ-, en línea con la extensa evidencia disponible sobre la relevancia de estas dos dimensiones en la adicción. Además los resultados, también en línea con la evidencia previa, confirman la hipótesis de que los grupos SZ+ y SZ- presentan un perfil de carácter y temperamento similar. Por último, confirmamos la hipótesis de que, en línea con los escasos trabajos previos que siguen un diseño similar al nuestro, el grupo SZ+ presenta un perfil de personalidad más extremo con respecto a los otros dos grupos (Reno, 2004; Zhornitski et al., 2012).

No queremos finalizar este apartado sin insistir en la relevancia de la personalidad en el diseño de planes de prevención y tratamiento para las adicciones y la SZ. Dado que los rasgos de personalidad son modificables y, a su vez, pueden actuar como variables moduladoras en la evolución tanto del consumo (Rodríguez-Cintas et al., 2016; Stevens et al., 2015; Wellman et al., 2014) como de la SZ (Boyette et al., 2015; Hori et al., 2014), intervenir sobre ellos puede contribuir a mejorar la eficacia de los tratamientos como han apuntado ya algunos estudios que evalúan resultados terapéuticos en pacientes con TUS (Hershberger et al., 2017; Loree et al., 2015).

Las características personalidad se han mostrado relevantes en la prevención y tratamiento de las adicciones (Ashenhurst et al., 2015; Conrod, 2016; Lammers et al., 2017; Orelan et al., 2018; Taylor et al., 2016). Por ejemplo, Hartman et al. (2013) encontraron que puntuaciones elevadas en Búsqueda de novedad y bajas en Evitación del riesgo y Persistencia predecían un inicio temprano del consumo. Sabemos, además, que la impulsividad presente en personas consumidoras es, al menos parcialmente, reversible, asociándose a una mejoría en el estado del paciente relacionada con diversos aspectos del TUS como, por ejemplo, el tiempo de abstinencia (Bankston et al., 2009; Bates et al., 2005; Forcada et al., 2006). Por otra parte, si tenemos en cuenta los datos

que apuntan a que el perfil de temperamento en la SZ tiene un impacto diferente sobre las funciones ejecutivas de las personas con este diagnóstico en comparación con el que tiene en la población general, sería interesante tener en cuenta dicho perfil e integrar su manejo a la hora de diseñar intervenciones cognitivas (Guillem et al., 2008).

Así, si bien el modelo de Cloninger defiende que las dimensiones de temperamento vienen determinadas biológicamente y son difícilmente modificables, hay trabajos que apuntan a que debemos tener una conceptualización más flexible de las mismas, ya que no existe una base genética que justifique una clara distinción entre carácter y temperamento (Ando et al., 2004; Isen et al., 2009), de manera que las intervenciones dirigidas a modificar estos rasgos pueden resultar eficaces (Tomita et al., 2015). En esta línea conceptual, nuestros resultados indican que en el grupo SZ+ los pacientes con más meses de abstinencia presentan puntuaciones más bajas en Neuroticismo-Ansiedad, Impulsividad y Agresividad-Hostilidad, así como puntuaciones más elevadas en Autodirección. Es necesario profundizar en esta línea que requiere de mediciones repetidas desde la inclusión al tratamiento, y de forma ideal desde antes de desarrollar la patología, para dilucidar la presencia premórbida de perfiles de personalidad y la influencia del tratamiento en sus ajustes.

Por otra parte, la presencia de un perfil de temperamento y carácter similar al hallado en personas con SZ en pacientes en fase prodrómica o con un primer brote psicótico (Fresán et al., 2015; Song et al., 2013) apunta a que estos rasgos están presentes antes del desarrollo de la enfermedad, y que una intervención temprana podría reducir el impacto de la misma (Shing et al., 2012). Song et al. (2013) encontraron que puntuaciones bajas en Cooperación predecían un diagnóstico posterior de un TEE en pacientes en fase prodrómica o un primer brote psicótico, de manera que intervenciones dirigidas a fomentar las habilidades sociales y la empatía podrían resultar útiles en este sentido. Nosotros hemos encontrado una asociación negativa entre las puntuaciones en la escala de Cooperación y las escalas PANSS-N y PANSS-PG, de manera que los pacientes con puntuaciones más bajas en Cooperación son los que presentan más sintomatología negativa y más psicopatología general medidas con la PANSS, pero únicamente en el grupo SZ-. Por otra parte, los pacientes con un menor número de recaídas en el grupo SZ+ presentaron puntuaciones más altas en Cooperación. Así,

nuevamente, parece que aquellos pacientes para los que resulta más difícil empatizar con otras personas y adaptarse al entorno, muestran un peor perfil clínico, por lo que sería de especial relevancia profundizar en esta línea de investigación y trabajar estos aspectos en las intervenciones terapéuticas. Además, en el grupo SZ-, los pacientes con mayores puntuaciones en PANSS-PG presentaron puntuaciones superiores en Trascendencia e inferiores en Autodirección. Esta misma asociación negativa entre la PANSS-PG y la Autodirección la encontramos en el grupo SZ+. Ello estaría apuntando a una posible asociación entre una baja autoestima, baja percepción de autoeficacia y una tendencia a no responsabilizarse de la propia conducta y dirigirla hacia una meta, por una parte, y elevados niveles de espiritualidad y pensamiento mágico por otra, con un mayor nivel de psicopatología general en pacientes con un diagnóstico de SZ. Finalmente, puntuaciones bajas en Cooperación y Persistencia en el grupo TUS se han relacionado con mayores tasas de abandono del tratamiento en estudios previos (Zoccali et al., 2007). Todos estos resultados merecen ser estudiados con mayor profundidad ya que pueden resultar útiles, por ejemplo, en la prevención en las fases prodrómicas de la SZ (Addington & Heisen, 2012).

Consideramos que nuestros resultados refuerzan y amplían la evidencia disponible en el estudio de los rasgos de personalidad en pacientes con TUS, SZ- y SZ+. Prestando especial atención a este último grupo, pensamos que el diseño de investigación utilizado nos ha permitido profundizar en el conocimiento de la SZ+, sin tener que extrapolar datos de estudios realizados con pacientes TUS y SZ sin comorbilidad. Diseñar intervenciones basadas en los rasgos de personalidad dirigidas específicamente a pacientes con TUS, SZ- y SZ+ iría en la línea de lo propuesto por los enfoques basados en medicina de precisión (Szerman & Peris, 2019) y estaría en consonancia con la evidencia que apunta a la necesidad de implantar tratamientos integrales en los pacientes con PD (Crockford & Addington, 2017; Szerman et al., 2014).

## **Capítulo 8**

# **FORTALEZAS, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN**



## 8.1. Fortalezas y limitaciones

El trabajo realizado en esta tesis doctoral presenta, a nuestro juicio, varias fortalezas. Una de ellas es el diseño de investigación, que trata de estudiar la ritmicidad circadiana y las características de personalidad, así como sus posibles relaciones con variables clínicas, incluyendo un grupo con TUS, un grupo con SZ- y un grupo con SZ+. Ello permite, al menos parcialmente, dilucidar qué aspectos de las variables objeto de estudio se relacionan con cada uno de los trastornos por separado (TUS y SZ) y con la relación que se establece entre ambos cuando una misma persona presente los dos diagnósticos simultáneamente. Así, para la comprensión de la SZ+, tratamos de superar la limitación que supone extrapolar los resultados de trabajos que estudian únicamente los TUS o la SZ por separado, o se limitan a considerar sólo dos de los grupos (TUS vs SZ+ o SZ- vs SZ+). Como hemos comentado en varias ocasiones, a pesar de las elevadas tasas de prevalencia de la SZ+ (Hunt et al., 2018; Lai et al., 2015) y de la gravedad clínica que reviste esta condición (Crocker & Tibbo, 2018; Smith et al., 2014), son múltiples los estudios centrados en la SZ que tienen como criterio de exclusión la presencia de un TUS y viceversa. Otro punto fuerte de nuestro trabajo es que nos hemos ceñido a la SZ como diagnóstico de TMS, a diferencia de muchos trabajos precedentes que incluyen en el grupo de PD diversos diagnósticos del TEE (trastorno esquizoafectivo, etc.), en número reducido y sin efectuar posteriores análisis entre ellos.

Respecto al consumo de sustancias, el patrón principal de los pacientes incluidos fue el de policonsumo, con una mayoría que consumían como mínimo dos sustancias y siendo minoría aquellos que presentaban un TUS para una única sustancia. Esto implica que nuestra muestra es representativa de la población de personas admitidas a tratamiento tanto para un TUS como con diagnóstico SZ+ (Araos et al., 2014; OEDA & DGPNSD, 2018; Roncero et al., 2016a). Sin embargo, este mismo aspecto constituye también una limitación, dado que no permite estudiar los efectos diferenciales de cada una de las sustancias en las variables objeto de nuestro interés ni establecer, por ejemplo, perfiles de personalidad que constituyan factores de riesgo para el consumo de alguna sustancia específica, en línea con las propuestas de trabajos previos (Belin et al., 2016; Orengo-Caus et al., 2007). Sin embargo, los grupos TUS y SZ+ presentaron un perfil de consumo similar en cuanto al tipo de sustancias, a excepción del cannabis y los

hipnosedantes. La diferencia encontrada en el consumo de cannabis, con mayor prevalencia en el grupo SZ+, resulta de especial relevancia dada la relación existente entre su consumo y la SZ (Hamilton et al., 2015; Hunt et al., 2018; Large et al., 2014). Su posible implicación en los resultados deberá ser explorada en el futuro, con muestras más amplias de pacientes SZ+ que permitan analizar diferencias entre aquellos con y sin consumo de cannabis y entre las principales combinaciones de consumo con otras sustancias (alcohol, cocaína, etc.).

Otro de los aspectos que supone al mismo tiempo una fortaleza y una limitación es el sexo de la muestra, íntegramente constituida por hombres. Esto nos permite, por una parte, descartar que los resultados encontrados se hallen sesgados por esta variable, dadas las diferencias asociadas al sexo bien conocidas tanto en la ritmicidad circadiana (Adan & Natale, 2002; Fabbian et al., 2016; Martinez-Nicolas et al., 2015) como en las características de personalidad (Adan et al., 2016; Gutiérrez-Zotes et al., 2015; Habersaat et al., 2018). Sin embargo, este hecho nos impide generalizar los resultados al sexo femenino lo que en el caso de la adicción y especialmente en la patología dual se asocia a un perfil clínico diferencial aunque poco estudiado (Frem et al., 2017; Garcia-Guix et al., 2018). La edad es otro factor que influye sobremanera en la ritmicidad circadiana (Adan et al., 2012; Batinga et al., 2015) y también en las características de personalidad (Al-Halabí et al., 2010; Milojev et al., 2014). En nuestro estudio, el hecho de que no existiesen diferencias significativas en la edad entre ninguno de los grupos clínicos (y tampoco con respecto al grupo control incluido en el estudio de la ritmicidad circadiana), unido a que empleamos la edad como covariable en todos nuestros MANCOVAs, nos permite afirmar que hemos controlado parcialmente este factor en la medida de conciliar con las posibilidades y ritmo de inclusión de los pacientes.

Por otra parte, los pacientes procedían de diversos centros con diferentes características de población diana y protocolo de manejo terapéutico, lo cual aporta a nuestros resultados cierto grado de validez externa (siempre y cuando se extrapolen a personas que se hallan bajo tratamiento). La posible implicación del tipo de tratamiento fue analizada en los datos relativos a la ritmicidad circadiana, dada la existencia de datos precedentes (Antúnez et al., 2016) que han demostrado su influencia, en pacientes con características similares a los nuestros, en lo referente al tratamiento del TUS. Sin

embargo, los grupos no estaban equilibrados en cuanto a los pacientes que recibían un tipo de tratamiento u otro, especialmente en el caso del grupo SZ+, en el que la mayor parte de los pacientes seguían un régimen de tratamiento ambulatorio. Ello nos decantó por no analizar el efecto de este factor en las características de personalidad, sustentado también por no existir datos de precedentes que acrediten su influencia en los diagnósticos clínicos considerados, si bien ello debe ser un elemento de estudio en el futuro.

Para la evaluación de las características clínicas, a pesar de que el diagnóstico se había realizado en los centros derivadores, administramos la versión española de la SCID-I (First et al., 1999) con el fin de confirmar no sólo el diagnóstico, sino también el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio. Además, administramos la PANSS (Kay et al., 1987) a los pacientes de los grupos SZ+ y SZ- con el objetivo de realizar una exploración, más allá del mero diagnóstico, tanto la sintomatología psicótica como de la sintomatología general asociada frecuentemente a la SZ. Por otra parte, se administró la DAST-20 (Skinner & Goldberg, 1986) a los participantes de los grupos TUS y SZ+ para evaluar la severidad de la adicción. En relación al consumo de sustancias, el mínimo establecido como tiempo de abstinencia nos permite constatar que los resultados no están influidos por el efecto agudo de las sustancias ni del síndrome de abstinencia. Sin embargo, en este sentido, nuestros resultados sólo son extrapolables a personas con un TUS en fase de remisión inicial y bajo tratamiento. Esto es, los resultados, de haber decidido realizar las evaluaciones en el momento de admisión al tratamiento o a los pocos días de ésta, podrían ser muy distintos. Tampoco hemos controlamos el posible efecto del tiempo de abstinencia que algunos resultados correlacionales obtenidos apuntan como relevante.

Atendiendo a los análisis estadísticos, cabe mencionar que en los ANCOVAs y MANCOVAs aplicamos el ajuste de Bonferroni, considerado incluso de excesiva exigencia para el tipo de datos conductuales como los que manejamos en nuestro caso. Junto a ello, se calculó la obligada estimación del tamaño del efecto, mediante el estadístico eta al cuadrado parcial ( $\eta_p^2$ ), que permite evaluar la probabilidad de cometer error tipo I en los resultados significativos. Finalmente, decidimos sólo considerar las correlaciones con un nivel de significación superior a 0,01, para minimizar el riesgo de

destacar resultados espúreos, máxime cuando no se ha realizado un posterior análisis de regresión lineal. En el futuro inmediato nos planteamos profundizar en estos análisis, así como en la aplicación de regresiones logísticas entre aspectos cualitativos clínicos y las características de personalidad y de ritmicidad circadiana que, sin duda, mejorarán nuestra capacidad de fundamentación teórica y de robustez en las propuestas de aplicabilidad clínica.

Cabe hacer mención a las limitaciones generales del diseño utilizado de este trabajo, siendo una de las principales que se trata de un estudio transversal que no nos permite establecer relaciones causales ni secuenciales, de manera que desconocemos si los resultados en las variables medidas serían los mismos antes del tratamiento, al inicio del mismo, o en el momento de la evaluación. Así, dado que todos los integrantes de nuestra muestra se hallaban adscritos a tratamiento durante varios meses, debemos aceptar que los resultados reflejan, en parte, la influencia de la intervención terapéutica. Además, una parte de los datos se recogió de forma retrospectiva. Así, si bien la historia clínica fue contrastada con los profesionales de referencia en los centros derivadores dilucidar, por ejemplo, la edad de inicio del TUS, no fue una tarea fácil. Ello se debe por una parte a la influencia del recuerdo y, por otra, a la necesaria distinción entre el momento en que se inicia el consumo (que puede ser un uso experimental o, por ejemplo, un consumo de alcohol no problemático) y el de inicio del TUS. Además, en muchas ocasiones, como muestran nuestros resultados, el tiempo transcurrido desde el inicio del trastorno hasta que la persona inicia el tratamiento es muy largo. Estas dificultades, sin embargo, son comunes a la mayor parte de trabajos en el ámbito de estudio de las adicciones.

En lo referente a las variables objeto de estudio, nuestro trabajo aporta datos novedosos sobre la ritmicidad circadiana en pacientes con SZ- y SZ+, y amplía el conocimiento disponible en pacientes con TUS. Además, empleamos la medición objetiva del ritmo de TCP (con un intervalo de muestreo de 2 min), que se ha mostrado un marcador biológico válido para la evaluación del ritmo de sueño-vigilia (Ortiz-Tudela et al., 2014), así como un buen indicador del orden temporal interno (Bonmati-Carrion et al., 2014; Martínez-Nicolas et al., 2013). Hasta el momento, únicamente dos estudios de nuestro grupo habían empleado la TCP en pacientes con TUS y, hasta donde

nosotros sabemos, ningún trabajo lo había hecho con pacientes SZ- ni SZ+. La inclusión de un grupo control para el análisis de este parámetro aporta mayor robustez a los resultados de ritmicidad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las variables consideradas en los controles fueron muy limitadas y no nos permiten conocer sus hábitos de vida respecto a nivel de actividad, horarios o exposición lumínica, factores que pueden estar afectando a la TCP (Martinez-Nicolas et al., 2013). Otra limitación en este sentido es que, mientras que los integrantes del grupo control llevaron el dispositivo de medición de la TCP colocado durante 7 días, los de los grupos clínicos lo llevaron únicamente durante 48 horas, lo cual puede afectar a índices como la IS o la IV, o a aquellos que son menos robustos como la amplitud (Martinez-Nicolas et al., 2013). La decisión de limitar los días de registro se fundamentó en las características de nuestra muestra, especialmente en el caso de los grupos con un diagnóstico de SZ, en la que no resultaba fácil que mantuvieran colocado el dispositivo por más tiempo.

Atendiendo a la ritmicidad circadiana, es importante tener en cuenta la posible influencia de la medicación psicofarmacológica (Adan & Prat, 2017; Cohrs, 2008; Krysta et al., 2017), la cual que no controlamos y sólo fue recogida exhaustivamente. Sin embargo, el hecho de no haber hallado ninguna asociación entre los parámetros de ritmicidad circadiana y el número de psicofármacos prescritos, los miligramos de antipsicóticos convertidos a clorpromacina ni los miligramos de anticolinérgicos, confieren cierta robustez a nuestros resultados. Otra limitación en lo relativo a esta área es el no haber empleado otras medidas ritmicidad circadiana como la actividad o la exposición a la luz para ver si todas ellas se hallaban sincronizadas (Martinez-Nicolas et al., 2013, Ortiz-Tudela et al., 2010). Tampoco registramos los horarios de sueño-vigilia del grupo CS, ni los horarios de alimentación o ingesta de líquidos de ninguno de los grupos, pudiendo influir todo ello en los datos del ritmo de TCP (Sarabia et al., 2008). Nuevamente aquí, cabe mencionar que conseguir de los pacientes esta información auto-informada pone muy en entredicho su fiabilidad y, tanto en régimen de tratamiento ambulatorio como, en menor medida, residencial hubiera requerido una mayor presencia de los investigadores en los centros derivadores a la ya demandada por el presente estudio (queremos recordar que todos los participantes se hallaban bajo tratamiento y, que en todo momento, tratamos de interferir lo mínimo posible en el mismo). Finalmente, a nivel de implicaciones terapéuticas, el hecho de contar con una medida

objetiva y ambulatoria como la TCP que pueda ser utilizada como indicador de la adherencia al tratamiento nos parece de gran utilidad, en especial en pacientes ambulatorios.

Centrándonos ahora en las características de personalidad, nuestro trabajo contribuye a ampliar el conocimiento del perfil de personalidad de los pacientes con TUS, SZ- y SZ+ desde una perspectiva dimensional. Si bien en esta parte del estudio no contamos con datos de un grupo CS, comparamos nuestros datos con los baremos normativos aportados por los diferentes instrumentos, lo que nos permitió ubicar a los grupos con respecto a la población general. Además, hemos recabado resultados procedentes de diferentes instrumentos, siguiendo varios modelos teóricos de personalidad. La mayoría de trabajos precedentes que estudian la personalidad se limitan a un único modelo y, que sepamos, ninguno de ellos ha explorado en pacientes SZ- y SZ+ la impulsividad siguiendo el modelo de Dickman. Ello nos ha permitido ahondar en el estudio de la IF, que fue más baja en los grupos con SZ, especialmente en el grupo SZ-. Este dato que podría ser relevante de cara al diseño de intervenciones que contemplen el trabajarla, máxime si tenemos en cuenta su asociación positiva con la subdimensión de EsfTra hallada en el grupo SZ-, en el que las puntuaciones además se hallan por debajo de la media de los datos normativos.

Sin embargo, el estudio de la personalidad conlleva las limitaciones propias de las medidas de autoinforme. En esta área, cobra especial relevancia el carácter transversal de nuestro estudio ya que, por ejemplo, existen trabajos que apuntan a que determinados rasgos de personalidad son endofenotipos tanto para la adicción (Adan et al., 2016; Heinrich et al., 2016) como para la SZ (Fresán et al., 2015; Sim et al., 2012), por lo que resultaría de especial interés realizar evaluaciones longitudinales. Además, la evaluación retrospectiva no permite dilucidar si el perfil de personalidad existía ya a nivel premórbido o si refleja las consecuencias del consumo (Perry & Carroll, 2008; de Witt, 2009), del tratamiento, o supone una combinación de todos estos factores. En este sentido, era muy frecuente que al cumplimentar los autoinformes los pacientes que se hallaban realizando un tratamiento para el TUS aludiesen a cambios significativos a lo largo del proceso terapéutico, precisando que respondían cómo funcionaban en la actualidad y no antes del tratamiento.

## 8.2. Líneas futuras de investigación

En cuanto al establecimiento de líneas futuras de investigación que puedan superar (al menos parcialmente) las limitaciones de nuestro trabajo, así como contribuir a ampliar el conocimiento en estas áreas, consideramos de especial interés replicar los estudios en población femenina, de manera que los resultados se puedan generalizar a ambos sexos. Por otra parte, dado que el rango de edad de nuestra muestra fue bastante amplio, proponemos realizar estudios que acoten el mismo, o que amplíen el tamaño de la muestra de manera que se puedan establecer tramos de edad que permitan analizar las variables objeto de estudio en diferentes etapas de la vida (como por ejemplo por décadas).

En lo relativo al consumo de sustancias, sería interesante poder profundizar en el efecto diferencial que cada una de ellas ejerce sobre las variables de interés y, para ello, sería necesaria la selección de muestras más homogéneas a ese nivel para poder controlar esa variable, o incrementar de forma considerable el número de pacientes incluidos para poder considerar submuestras según sustancia principal de consumo o combinación de ellas. Por otra parte, ahondar en el estudio de las características clínicas y su relación con las variables de ritmicidad circadiana y las características de personalidad realizando seguimientos a medio-largo plazo de nuestros pacientes, nos permitiría conocer predictores de recaídas, tanto para el TUS, como para la SZ.

Para el estudio de la ritmicidad circadiana, sería necesario ampliar el tamaño de los grupos diagnósticos en función del tipo de tratamiento, especialmente en el caso de los grupos con SZ que sigan un tratamiento residencial, para poder analizar sus efectos en los parámetros rítmicos de estos pacientes. Además, consideramos interesante contar con un grupo control que siga unas pautas horarias y de actividad-reposo similares a las que siguen los pacientes en tratamiento residencial para el TUS, para analizar así la influencia de estas pautas sobre la ritmicidad circadiana y poder determinar de forma fehaciente si los resultados se deben al tratamiento. Además, ampliar el estudio de la ritmicidad integrando otras medidas que aporten mayor información (exposición a la luz, actividad del individuo) o evaluar con más detalle la satisfacción subjetiva con la calidad del sueño aportaría datos de gran relevancia clínica. Asimismo, a nivel de

implicaciones clínicas, emplear la TCP junto con otras medidas objetivas en el tratamiento de estos pacientes podría resultar de gran utilidad, ya que se trata de datos que son fácilmente representables en una gráfica, y que los pacientes pueden observar directamente.

En el caso de las características de personalidad, consideramos relevante realizar estudios con un grupo control de características sociodemográficas similares a las de nuestros pacientes. Más allá del estudio endofenotípico con implicación de los rasgos de personalidad, sería muy adecuado incorporar una tarea de rendimiento objetivo de inhibición, de entre las existentes, para explorar las relaciones con los distintos rasgos de personalidad y así poder valorar qué medición puede ser la más sensible a la impulsividad en estos pacientes, para detectarla de manera precoz y empezar a trabajarla en los inicios del tratamiento. Los clínicos se sentirían cómodos con una evaluación objetiva o tipo cuestionario de pocos minutos. En este sentido se ha avanzado considerablemente para el cribado del patrón de consumo intensivo de alcohol en adolescentes a los que se indican programas de prevención selectiva, un avance que no ha corrido paralelo ni en la clínica de los TUS ni en la de la SZ.

Además, plantear estudios longitudinales, especialmente en poblaciones de alto riesgo para padecer un TUS o una SZ, permitiría analizar la posible existencia de marcadores de vulnerabilidad, así como implementar estrategias de prevención. Continuando con la línea del interés de incorporar mediciones repetidas, realizar una evaluación de la ritmicidad circadiana y el perfil de personalidad antes del inicio del tratamiento, en algún punto -como mínimo- a lo largo del mismo y al finalizarlo, podría aportarnos marcadores de adherencia y eficacia terapéutica.

## **Capítulo 9**

# **CONCLUSIONES**



Nuestro trabajo aporta información relevante y datos novedosos sobre características clínicas, ritmicidad circadiana y características de personalidad en pacientes con TUS, SZ- y SZ+. La consideración en el diseño de investigación de los tres grupos de pacientes permite, además, su comparación para mejorar el conocimiento actual de la implicación de cada uno de los trastornos por separado (TUS y SZ) y su peso específico en la SZ+, así como de la relación entre los mismos en las variables objeto de estudio. Si bien es necesario continuar profundizando en estas líneas de investigación, los resultados obtenidos apuntan a que existen diferencias en las variables estudiadas en función del diagnóstico de interés tanto teórico como clínico.

A nivel sociodemográfico, hemos constatado que los pacientes de los tres grupos clínicos presentan características más desadaptativas si los comparamos con la población general y con el grupo CS. Así, con independencia del diagnóstico, los integrantes de los grupos clínicos presentaron un nivel educativo bajo y, la mayoría, no se encontraba trabajando en el momento de la evaluación. Además, la presencia de un diagnóstico de SZ se asoció con un porcentaje superior de personas cobrando una pensión por incapacitación y unas características de menor soporte social comparado con el de TUS.

A nivel clínico, el grupo SZ+ presentó un perfil peor, con un número más elevado de intentos de suicidio, más psicopatología general asociada a la SZ, una edad de inicio del TUS anterior, así como una mayor duración del mismo, un mayor número de sustancias consumidas y más recaídas previas al inicio del tratamiento en comparación con el grupo TUS. Además, presentar un diagnóstico de SZ se asoció con un peor funcionamiento global, un mayor número de psicofármacos prescritos y mayor dependencia a la nicotina. Este dato es coherente con la idea de que las personas con SZ presentan tasas elevadas de tabaquismo y dependencia a la nicotina, en un intento de paliar los efectos de la enfermedad y la medicación antipsicótica. En cuanto a las sustancias consumidas por los grupos con consumo (TUS y SZ+) fueron, por este orden, cocaína, alcohol y cannabis (en el caso del grupo SZ+, el consumo de cannabis se igualó al de alcohol).

En lo referente a la ritmicidad circadiana, se ha constatado la presencia de unos horarios de sueño-vigilia y una tipología circadiana matutina en los pacientes con TUS en tratamiento para el mismo, que se refleja además en su patrón de TCP, más robusto incluso que el del grupo CS. Este hecho se explicaría, al menos parcialmente, porque nuestros pacientes llevaban meses abstinentes y realizando un tratamiento para el TUS. Tomando en consideración estos resultados, junto con la evidencia previa disponible que apunta a la tipología circadiana vespertina como un factor de riesgo para el consumo de sustancias, así como a la presencia de alteraciones circadianas como consecuencia de dicho consumo, proponemos que la ritmicidad circadiana de estos pacientes puede mejorar mediante un tratamiento centrado en el mantenimiento de la abstinencia y en el que se promueva el establecimiento de hábitos horarios estables y sincronizados al ritmo luz-oscuridad. La constatación de que aquellos pacientes que siguen un tratamiento más intensivo y residencial para el TUS presentan una mayor tendencia a la matutinidad y un mejor patrón de TCP que aquellos que siguen un régimen de tratamiento ambulatorio sustenta esta hipótesis. La inclusión en el abordaje terapéutico del TUS de las recomendaciones conductuales basadas en la cronobiología parecen tener un peso específico en potenciar las posibilidades de éxito del tratamiento de estos trastornos.

Por otra parte, nuestros resultados evidencian que la presencia de un diagnóstico de SZ se asocia a un patrón peor de TCP. Consideramos que uno de los factores que influyen en estos resultados son los hábitos de vida de los pacientes con este trastorno, especialmente en lo relativo al bajo nivel de actividad y la menor exposición a la luz. En cambio, en los pacientes SZ+ que siguen un tratamiento para el TUS, hemos encontrado una mayor presencia de matutinidad junto a un patrón de TCP que apunta a una mejor calidad de la vigilia con respecto a los pacientes SZ-. Nuevamente consideramos que estos resultados están influidos por las pautas marcadas en el tratamiento del TUS, si bien existe también la posibilidad de que los pacientes SZ+ presentasen una ritmicidad circadiana premórbida de mayor calidad, en línea con las propuestas que hablan de una menor vulnerabilidad de los pacientes SZ+ frente a los SZ-. La promoción de hábitos horarios en el trabajo terapéutico con los pacientes SZ-, no siempre tenida en cuenta, también podría mejorar su funcionamiento diurno y su calidad de vida, tanto si en éstos

existía como si no una alteración premórbida, ya que la expresión rítmica circadiana es modificable.

Centrándonos en las características de personalidad, constatamos la existencia de un perfil de personalidad más asociado al TUS y otro más asociado a la SZ. Así, los grupos con consumo de sustancias presentaron puntuaciones elevadas en las escalas de impulsividad, Búsqueda de sensaciones y de novedad y Agresividad-Hostilidad. En cambio, los grupos con SZ presentaron puntuaciones más elevadas en Neuroticismo-Ansiedad, Evitación del riesgo y Trascendencia, junto a niveles más bajos de Actividad, Persistencia y Autodirección. Además, el grupo SZ+ mostró un perfil de personalidad más extremo respecto a los otros dos grupos. La asociación del perfil de personalidad con algunas características clínicas distinta según el diagnóstico de los pacientes debe considerarse en estudios futuros por su potencial de aplicabilidad clínica.

Para concluir, consideramos que los datos obtenidos de este trabajo son en gran parte pioneros y aportan elementos de relevancia, tanto a nivel teórico como de cara a posibles implicaciones para la práctica clínica. Esto es, un punto de partida para investigaciones futuras que superen las limitaciones de este estudio y permitan avanzar en este campo. La incorporación de una evaluación longitudinal, tanto en personas con factores de riesgo para el desarrollo de los trastornos estudiados, como a lo largo de los tratamientos dirigidos a los mismos, junto con la inclusión de más medidas objetivas que, en conjunto, nos permitan establecer factores de vulnerabilidad así como marcadores de adherencia y eficacia terapéutica nos parecen la agenda más inmediata a seguir.



## REFERENCIAS

- Abarca, C., Albrecht, U., & Spanagel, R. (2002). Cocaine sensitization and reward are under the influence of circadian genes and rhythm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 9026-9030.
- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 417-428.
- 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.
- Adan, A. (1994). Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychoestimulants. *Addiction*, 89, 455-462.
- Adan, A. (2004). Cronobiología. Aspecto olvidado en el estudio de la conducta. *Psiquiatría Biológica*, 11(2), 33-40.
- Adan, A. (2010). Ritmicidad circadiana y adicción. Editorial. *Adicciones*, 22(1), 5-10.
- Adan, A. (2012). Impulsividad funcional y disfuncional en jóvenes con consumo intensivo de alcohol (binge drinking). *Adicciones*, 24(1), 17-22.
- Adan, A. (2013). A cronobiological approach to addiction. *Journal of Substance Use*, 18(3), 171-183.
- 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., Arredondo, A.Y., Capella, M.M., Prat, G., Forero, D.A., & Navarro, J.F. (2017a). Neurobiological underpinnings and modulating factors in schizophrenia spectrum disorders with a comorbid substance use disorder: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 75, 361-377.
- Adan, A., Caci, H., & Prat, G. (2005). Reliability of the Spanish version of the Composite Scale of Morningness. *European Psychiatry*, 20, 503-509.

- Adan, A., Capella, M.M., Prat, G., Forero, D.A., López-Vera, S. & Navarro, J.F. (2017b). Executive functioning in men with schizophrenia and substance use disorders. Influence of lifetime suicide attempts. *PLoS One*, 12(1), 1-16.
- Adan, A., & Natale, V. (2002). Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiology International*, 19(4), 709-720.
- Adan, A., Natale, V., & Caci, H. (2008). Cognitive strategies and circadian typology. In: Léglise, A.L. (Ed.). *Progress in circadian rhythms research* (pp. 141-161). Nova Biomedical Books, New York: Nova Science Publishers, Inc.
- Adan, A., Natale, V., Caci, H., & Prat, G. (2010). Relationship between circadian typology and functional and dysfunctional impulsivity. *Chronobiology International*, 27(3), 606-619.
- Adan, A., Natale, V., & Fabbri, M. (2006). Propiedades psicométricas de la versión castellana del Cuestionario de Evaluación del Patrón Estacional (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire, (SPAQ)). *Revista Latinoamericana de Psicología*, 38(1), 59-69.
- Adan, A., Navarro, J. F., & Forero, D. A. (2016). Personality profile of binge drinking in university students is modulated by sex. A study using the Alternative Five Factor Model. *Drug and Alcohol Dependence*, 165, 120-125.
- Adan, A., & Prat, G. (2017). *Psicofarmacología: mecanismos de acción, efecto y manejo terapéutico*. 2ª edición. Barcelona: Marge Médica Book.
- Addington, J., & Heinsen, R. (2012). Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 269-289.
- Adityanjee, A., Aderibigbe, Y. A., Theodoridis, D., & Vieweg, V. R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 437-448.
- Afonso, P., Brissos, S., Cañas, F., Bobes, J., & Bernardo-Fernandez, I. (2014). Treatment adherence and quality of sleep in schizophrenia outpatients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 18, 70-76.
- Afonso, P., Brissos, S., Figueira, M. L., & Paiva, T. (2011b). Schizophrenia patients with predominantly positive symptoms have more disturbed sleep-wake cycles measured by actigraphy. *Psychiatry Research*, 189(1), 62-66.

- Afonso, P., Figueira, M. L., & Paiva, T. (2011a). Sleep-promoting action of the endogenous melatonin in schizophrenia compared to healthy controls. *International Journal of Psychiatric and Clinical Practice*, 15(4), 311-315.
- Ahn, Y. M., Chang, J., Joo, Y. H., Kim, S. C., Lee, K. Y., & Kim, Y. S. (2008). Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disorders*, 10, 271-275.
- 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.
- Albayrak, Y., Ekinçi, O., & Çayköylü, A. (2012). Temperament and character personality profile in relation to suicide attempts in patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 53, 1130-1136.
- Albrecht, U. (2012). Timming to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 742, 246-260.
- Al-Halabí, S., Herrero, R., Saiz, P. A., Garcia-Portilla, M. P., Corcoran, P., Bascaran, M. T., ... Bobes, J. (2010). Sociodemographic factors associated with personality traits assessed through the TCI. *Personality and Individual Differences*, 48(7), 809-814.
- Al-Karawi D., & Jubair L. (2016). Bright light therapy for nonseasonal depression: Meta-analysis of clinical trials. *Journal of Affective Disorders*, 198, 64-71.
- Allison, K. C., Goel, N., & Ahima, R. S. (2014). Delayed timing of eating: impact on weight and metabolism. *Current Obesity Reports*, 3(1), 91-100.
- Almerie, M. Q., Okba Al Marhi, M., Jawoosh, M., Alsabbagh, M., Matar, H. E., Maayan, N., & Bergman, H. (2015). Social skills programmes for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (6), Cd009006.
- Altamura, C., Fagiolini, A., Galderisi, S., Rocca, P., & Rossi, A. (2014). Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care. *Journal of Psychopathology*, 20, 223-243.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text revised). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association (2013a). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association (2013b). Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-5. *American Psychiatric Publishing*, 1-19. Disponible en <http://www.psychiatry.org/dsm5>
- Andersen, A. M., & Bienvenu, O. J. (2011). Personality and psychopathology. *International Review of Psychiatry*, 23, 234-247.
- Andó, B., Rózsa, S., Kurgyis, E., Szkaliczki, A., Demeter, I., Szikszay, P., Demetrovics, Z., Janca, Z., & Álmos, P. (2014). Direct and indirect symptom severity indicators of alcohol dependence and the personality concept of the biosocial model. *Substance Use & Misuse*, 49, 418-426.
- Andorko, N. D., Mittal, V., Thompson, E., Denenny, D., Epstein, G., Demro, C.,... Schiffman, J. (2017). The association between sleep dysfunction and psychosis-like experiences among college students. *Psychiatry Research*, 248, 6-12.
- Andreasen, N. C., Pressler, M., Nopoulos, P., Miller, D., & Ho, B. C. (2010). Antipsychotic Dose Equivalents and Dose-Years: A Standardized Method for Comparing Exposure to Different Drugs. *Biological Psychiatry*, 67(3), 255-262. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.040
- Angarita, G. A., Emadi, N., Hodges, S., & Morgan, P. T. (2016). Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: A comprehensive review. *Addiction Science & Clinical Practice*, 11:9.
- 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. (2014). Tipología circadiana y problemas de salud mental. Introducción. *Anales de Psicología*, 30, 971-984.

- 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.
- Araos, P., Vergara-Moragues, E., Pedraz, M., Pavón, F. J., Campos, R., Calado, M.,... Rodríguez, F. (2014). Comorbilidad psicopatológica en consumidores de cocaína en tratamiento ambulatorio. *Adicciones*, 26(1), 15-26.
- Archer, S. N., Schmidt, C., Vandewalle, G., & Dijk, D.-J. (2018). Phenotyping of PER3 variants reveals widespread effects on circadian preference, sleep regulation, and health. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 109-126.
- Arenas, M. C., Aguilar, M. A., Monteagud-Romero, S., Mateos-García, A., Navarro-Francés, C. I., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2016). Influence of the novelty-seeking endophenotype on the rewarding effects of psychoestimulant drugs in animal models. *Current Neuropharmacology*, 14(1), 87-100.
- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesías, B., & Basurte, I. (2015). Psicosis y drogas. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual. *Revista de Patología Dual*, 2(1): 4.
- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesías, B., Basurte, I., Morant, C., Ochoa, E., Poyo, F., & Babín, F. (2013a). Estudio Madrid sobre prevalencia y características de los pacientes con patología dual en tratamiento de las redes de salud mental y de atención al drogodependiente. *Adicciones*, 25(2), 118-127.
- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesías, B., Basurte, I., Morant, C., Ochoa, E., Poyo, F., & Babín, F. (2013b). Abuso o dependencia a la cocaína y otros trastornos psiquiátricos. Estudio Madrid sobre la prevalencia de la patología dual. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 6(3), 121-128.
- Arndt, S., Tyrrell, G., Flaum, M., & Andreasen, N. C. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: The role of pre-morbid adjustment. *Psychological Medicine*, 22, 379-388.
- Ashenhurst, J. R., Harden, K. P., Corbin, V. R., & Fromme, K. (2015). Trajectories of binge drinking and personality change across emerging adulthood. *Psychology of Addictive Behaviors*, 29, 978-991.

- Asher, G., & Seassone-Corsi, P. (2015). The intimate interplay between nutrition, metabolism and the circadian clock. *Cell*, 1611, 84-92.
- Assanangkornchai, S., & Edwards, J. G. (2012). Clinical and epidemiological assessment of substance misuse and psychiatric comorbidity. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(3), 187-193.
- Ávila-Escribano, J. J., Sánchez-Barba, M., Álvarez-Pedrero, A., López-Villarreal, A., Recio-Pérez, J., Rodríguez-Rodilla, M., & Fraile-García, E. (2016). Capacidad de predicción del inventario de temperamento y carácter de Cloninger (TCI-R) en la evolución de los trastornos por uso de alcohol. *Adicciones*, 28(3), 136-143.
- Bahorik, A. L., Newhill, C. E., Queen, C. C., & Eack, S. M. (2014). Under reporting of drug use among individuals with schizophrenia: prevalence and predictors. *Psychological Medicine*, 44(1), 61-69.
- Bakotic M, Radosevic-Vidacek B. & Bjelajac AK. (2017). Morningness-eveningness and day time functioning in university students: The mediating role of sleep characteristics. *Journal of Sleep Research*, 26(2), 210-218.
- Balderston, R., & Crockford, D. (2014). Management of the psychotic substance using patient. *Canadian Journal of Addiction*, 5(2), 5-9.
- Baler, R., & Volkow, N. (2011). Addiction as a system failure: Focus on adolescence and smoking. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(4), 329-339.
- Balestri, M., Calati, R., Serretti, A., & De Ronchi, D. (2014). Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature. *International Clinical Psychopharmacology*, 29, 1-15.
- Balestri, M., Porcelli, S., Soveri, D., Kasper, S., Dikeos, D., Ferentinos, P.,... Serretti, A. (2019). Temperament and character influence on depression treatment outcome. *Journal of Affective Disorders*, 252, 464-474.
- Bangalore, S. S., Prasad, K. M. R., Montrose, D. M., Goradia, D. D., Diwadkar, V. A., & Keshavan, M. S. (2008). Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia – A region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophrenia Research*, 99, 1-6.

- Bankston, S. M., Carroll, D. D., Cron, S. G., Granmayeh, L. K., Marcus, M. T., Moeller, F. G., ... Liehr P. R. (2009). Substance abuser impulsivity decreases with a nine-month stay in a therapeutic community. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 35, 417-420.
- Barclay, N. L., & Gregory, A. M. (2013). Quantitative genetic research on sleep: A review of normal sleep, sleep disturbances and associated emotional, behavioural, and health-related difficulties. *Sleep Medicine Reviews*, 17, 29-40.
- Bardo, M. T., Neisewander, J. L., & Kelly, T. H. (2013). Individual differences and social influences on the neurobehavioral pharmacology of abused drugs. *Pharmacological Reviews*, 65, 255-290.
- Barkus, E., & Murray, R. M. (2010). Substance use in adolescence and psychosis: clarifying the relationship. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 365-389.
- Barnard, A. R., & Nolan, P. M. (2008). When clocks go bad: Neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. *PLoS Genetics*, 4(5). <http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000040>
- Baron, K. G., & Reid, K. J. (2014). Circadian misalignment and health. *International Review of Psychiatry*, 26, 139-154.
- Barrowclough, C., Eisnet, E., Bucci, S., & Emsley, R. (2014). The impact of alcohol on clinical outcomes in established psychosis: A longitudinal study. *Addiction*, 109(8), 1297-1305.
- Batel, P. (2000). Addiction and schizophrenia. *European Psychiatry*, 15(2), 115-122.
- Bates, M. E., Voelbel, G. T., Buckman, J. F., Labouvie, E. W., & Barry D. (2005). Short-term neuropsychological recovery in clients with substance use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 367-377.
- Batinga, H., Martínez-Nicolas, A., Zornoza-Moreno, M., Sánchez-Solís, 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. doi: 10.1007/s11357-015-9768-y
- 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., Glenn, T., Alda, M., Aleksandrovich, M. A., Andreassen, O. A., Angelopoulos, E.,... Whybrow, P. C. (2017). Solar insolation in springtime influences age of onset of bipolar I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136, 571-582.
- Becker-Krail, D., & McClung, C. (2016). Implications of circadian rhythm and stress in addiction vulnerability. *F1000Research*, 5, 59-69.
- Becoña, E. (2002). *Bases científicas de la prevención de las drogodependencias*. Madrid: Plan Nacional sobre drogas.
- Becoña, E., & Cortés, M. (Eds) (2011). *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación*. Madrid: Socidrogalcohol. Plan Nacional sobre drogas.
- Becoña, E., & Vázquez, F. L. (1998). The Fagerström Test for Nicotine Dependence in a Spanish sample. *Psychological Reports*, 83, 1455-1458.
- Belbasis, L., Köhler, C. A., Stefanis, N., Stubbs, B., van OS, J., Vieta, E.,... Evangelou, E. (2018). Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137, 88-97.
- Belcher, A. M., Volkow, N. D., Moeller, F. G., & Ferré, S. (2014). Personality traits and vulnerability or resilience to substance use disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 211-217.
- Belin, D., Belin-Rauscent, A., Everitt, B. J., & Dalley, J. W. (2016). In search of predictive endophenotypes in addiction: Insights from preclinical research. *Genes, Brain and Behavior*, 15(1), 74-88.
- Benaiges, I., Prat, G., & Adan, A. (2010). Neuropsychology aspects of dual diagnosis. *Current Drug Abuse Review*, 3, 175-188.
- Benaiges, I., Prat, G., & Adan, A. (2012). Health-related quality of life in patients with dual diagnosis: Clinical correlates. *Health and Quality of Life Outcomes*, 10(1), 1-11.
- Benaiges, I., Serra-Grabulosa, J. M., Prat, G., & Adan, A. (2013a). Executive functioning in individuals with schizophrenia and/or cocaine dependence. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28, 29-39.

- Benaiges, I., Serra-Grabulosa, J. M., Prat, G., & Adan, A. (2013b). Neuropsychological functioning and age-related changes in schizophrenia and/or cocaine dependence. *Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 40, 298-305.
- Bennett, M. E., Bellack, A. S., Brown, C. H., & DiClemente, C. (2009). Substance dependence and remission in schizophrenia: a comparison of schizophrenia and affective disorders. *Addictive Behaviors*, 34(10), 806-814.
- Benotsch, E. G., Jeffers, A. J., Snipes, D. J., Martin, A. M., & Koester, S. (2013). The five factor model of personality and the non-medical use of prescription drugs: Associations in a young adult sample. *Personality and Individual Differences*, 55(7), 852-855.
- Bergly, T. H., Grawe, R. W., & Hagen, R. (2014). Domains and perceived benefits of treatment among patients with and without co-occurring disorders in inpatient substance use treatment. *Journal of Dual Diagnosis*, 10(2), 91-97.
- Bergheim, M., Yang, P. B., Burau, K. D., & Dafny, N. (2012). Adolescent rat circadian activity is modulated by psychostimulants. *Brain Research*, 1431, 35-45.
- Bernardo, M., & Mezquita, G. (2014). *Disease burden. Schizophrenia: A costly illness, in Insights in the management of Schizophrenia*. Hospital Pharmacy Europe. Otsuka Pharmaceuticals.
- Berrios, G. E. (2011). Eugen Bleuler's place in the history of psychiatry. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 1095-1098.
- Bhadra, U., Thakkar, N., Das, P., & Pal-Bhadra, M. (2017). Evolution of circadian rhythms: From bacteria to human. *Sleep Medicine*, 35, 49-61.
- Bhati, M. T. (2013). Defining psychosis: The evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders. *Current Psychiatry Reports*, 15:409.
- Blazquez, A., Martinez-Nicolas, A., Salazar, F. J., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2012). Wrist temperature, motor activity and body position as determinants of the circadian pattern of blood pressure. *Cronobiology International*, 29, 747-756.
- Blume, F., Kuehnhausen, J., Reinelt, T., Wirth, A., Rauch, W. A., Schwenck, C., & Gawrilow, C. (2019). The interplay of delay aversion, timing skills, and impulsivity in children experiencing attention deficit/hyperactivity disorder

(ADHD) symptoms. *Attention Deficit Hiperactivity Disorder*, DOI: 10.1007/s12402-019-00298-4.

- Bonmati-Carrion, M. A., Arguelles-Prieto, R., Martinez-Madrid, M. J., Reiter, R., Harderland, R., Rol, M.A., & Madrid, J.A. (2014). Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 23448-23500.
- Bonmati-Carrion, M. A., Middleton, B., Revell, V., Skene, D. J., Rol, M. A., & Madrid, J.A. (2013). Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: Correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiology International*, 31, 37-51.
- Bonney, S. Hughes, K., Harter, P. N., Mittelbronn, M., Walker, L., & Eckle, T. (2013). Cardiac Period 2 in myocardial ischemia: Clinical implications of a light dependent protein. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 45(3), 667-671.
- Bora, E., & Veznedaroglu, B. (2007). Temperament and character dimensions of the relatives of schizophrenia patients and controls: The relationship between schizotypal features and personality. *European Psychiatry*, 22, 27-31
- Botha, U. A., Koen, L., Joska, J. A., Parker, J. S., Horn, N., Hering, L. M., & Oosthuizen, P. P. (2009). The revolving door phenomenon in psychiatry: comparing low-frequency and high-frequency users of psychiatry inpatient services in a developing country. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 45(4), 461-468.
- Bourque, J., Mendrek, A., Durand, M., Lakis, N., Lipp, O., Stip, E., Lalonde, P., Grignon, S., & Potvin, S. (2013). Cannabis use is associated with better emotional memory in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 214(1), 24-32.
- Bowie, C. R., Bell, M. D., Fiszdon, J. M., Johannesen, J. K., Lindenmayer, J.P., McGurk, S. R.,... Wykes, T. (2019). Cognitive remediation for schizophrenia: An expert working group white paper on core techniques. *Schizophrenia Research*, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.047>.
- Boyette, L.-L., Korver-Nieberg, N., Verweij, K., Meijer, C., Dingemans, P., Cahn, W., & for GROUP. (2013). Associations between the Five-Factor Model personality

traits and psychotic experiences in patients with psychotic disorders, their siblings and controls. *Psychiatry Research*, 210, 491-497.

Boyette, L.-L., Nederlof, J., Meijer, C., de Boer, F., de Haan, L., & for GROUP (2015). Three-year stability of Five-Factor Model of personality traits in relation to change in symptom levels in patients with schizophrenia or related disorders. *Psychiatry Research*, 229(1-2), 539-544.

Brager, A. J., Stowie, A. C., Prosser, R. A., & Glass, J. D. (2013). The mPer2 clock gene modulates cocaine actions in the mouse circadian system. *Behavioural Brain Research*, 243, 255-260.

Bromundt, V., Köster, M., Georgiev-Kill, A., Opwis, K., Wirz-Justice, A., Stoppe, G., & Cajochen, C. (2011). Sleep-wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 198, 269-276.

Brunette, M. F., Mueser, K. T., Babbin, S., Meyer-Kalos, P., Rosenheck, R., Correll, C. U.,... Kane, J. M. (2018). Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 194, 4-12.

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.

Caci, H., Robert, P., & Boyer, P. (2004). Novelty seekers and impulsive subjects are low in morningness. *European Psychiatry*, 19, 79-84.

Cajochen, C. (2007). Alerting effects of light. *Sleep Medicine Review*, 11, 453-464.

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.

Calvo, N., Valero, S., Ferrer, M., Barral, C., & Casas, M. (2016). Impulsive clinical profile of borderline personality disorder with comorbid substance use disorder. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 44(4), 145-152.

Cambras, T., & Díez-Noguera, A. (2014). *Els ritmes de la vida*. Edicions i Publicacions de la Universitat de Barcelona.

- Cambras, T., & Díez-Noguera, A. (2018). The social role of chronobiology. *Biological Rhythm Research*, 50(1), 1-10.
- Capella, M. M. (2018). *Influencia de la edad de inicio del consumo en el rendimiento cognitivo, ritmicidad circadiana y afrotamiento al tratamiento en pacientes con trastorno por consumo de sustancias* (tesis doctoral). Universitat de Barcelona, Barcelona.
- 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 disorders. *Peer J*, 5:e3660.
- 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, 1-10.
- Capella, M. M., Martínez-Nicolás, 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.
- Carrà, G., Crocamo, C., Borrelli, P., Popa, I., Ornaghi, A., Montomoli, C., & Clerici, M. (2015). Correlates of dependence and treatment for substance use among people with comorbid severe mental and substance use disorders: Findings from the “Psychiatric and Addictive Dual Disorder in Italy (PADDI)” Study. *Comprehensive Psychiatry*, 58, 152-159.
- Carrà, G., Johnson, S., Bebbington, P., Angermeyer, M. C., Heiderk, D., Brugha, T., Azorin, J., & Toumi, M. (2012). The lifetime and past-year prevalence of dual diagnosis in people with schizophrenia across Europe: findings from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 262, 607-616.
- Carroll, J. F. X., & McGinley, J. J. (2001). A screening form for identifying mental health problems in alcohol/other drug dependent persons. *Alcoholism Treatment Quarterly*, 19(4), 33-47.
- Casares-López, M. J., González-Menéndez, A., Bobes-Bascarán, M. T., Secades, R., Martínez-Cordero, A., & Bobes, J. (2011). Necesidad de evaluación de la patología dual en contexto penitenciario. *Adicciones*, 23, 37-44.

- Casas, M., Roncero, C., Castells, X., & Ramos, J. (2006). En G. Cervera, J. C. Valderrama, J. Perez de los Cobos, G. Rubio, & L. San (Eds.). *Tratado de SET de trastornos adictivos* (pp. 315-320). Madrid: Panamericana.
- Castaneda, T. R., de Prado, B. M., Prieto, D., & Mora, F. (2004). Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light. *Journal of Pineal Research*, 36 (3), 177-185.
- Castellanos-Ryan, N., Struve, M., Whelan, R., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A.L.,... Consortium I. Neural and cognitive correlates of the common specific variance across externalizing problems in young adolescence. *American Journal of Psychiatry*, 171, 1310-1319.
- Castelnovo, A., D'Agostino, A., Casetta, Sarasso, S., & Ferrarelli, F. (2016). Sleep spindle deficit in schizophrenia: Contextualization of recent findings. *Current Psychiatry Reports*, 18:72.
- Castro, J., Zanini, M., Gonçalves, Bda S., Coelho, F. M., Bressan, R., Bittencourt, L.,... Tufik, S. (2015). Circadian rest-activity rhythm in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 168, 50-55.
- Centers for Disease Control and Prevention (2014). *Fatal injury data*. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/injury/wisqars/fatal.html>
- Cercos, M. G., Galvan-Arrieta, T., Valdes-Tovar, M., Solis-Chagoyan, H., Argueta, J., Benitez-King, G., & Trueta, C. (2017). Abnormally increased secretion in olfactory neuronal precursors from a case of schizophrenia is modulated by melatonin: A pilot study. *International Journal of Medical Sciences*, 18(7): 1439.
- Chakround, N., Johnson, E. I., & Swendsen, J. (2010). Mood and personality-based models of substance use. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24, 129-136.
- Chan, M. S., Chung, K. F., Yung, K. P., & Yeung, W. F. (2017). Sleep in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies. *Sleep Medicine Review*, 32, 69-84.
- Chang, A-M, Duffy JF, Buxton OM, Lane JM, Aeschbach D, Anderson C,... Saxena R. (2019). Chronotype genetic variant in PER2 is associated with intrinsic circadian period in humans. *Scientific Reports*, 9: 5350.

- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, M., Scott, G. J., McGrath, J. J., & Whiteford, H. A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings of the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1195-1203.
- Chesney, E., Goodwin, G. M., & Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*, 13, 153-160.
- Chong, T. W. H., & Castle, D. J. (2004). Layer upon layer: Thermoregulation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 69, 149-157.
- Chouinard, S., Poulin, J., Stip, E., & Godbout, R. (2004). Sleep in untreated patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 957-967.
- Christensen, H. N., Diderichsen, F., Hvidtfeldt, U. A., Lange, T., Andersen, P. K., Osler, M.,... Andersen, I. (2017). Joint effect of alcohol consumption and educational level on alcohol-related medical events: a Danish register-based cohort study. *Epidemiology*, 28, 872-879.
- Cloninger, C. R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Child Psychiatry and Human Development*, 3, 167-226.
- Cloninger, C. R. (1987a). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry*, 44, 573-588.
- Cloninger, C. R. (1987b). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 236, 410-416.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., & Svrakic, D. M. (1999). *The Temperament and Character Inventory-Revised*. St Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R. & Svrakic, D. M., & Wetzel, R. D. (1994). *The Temperament and Character Inventory (TCI): a guide to its development and use*. St Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University.

- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: US normative data. *Psychological Reports*, 69, 1047-1057.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50(12), 975-990.
- Cohen, J. E. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Cohrs, S. (2008). Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*, 22, 939-962.
- Colwell, C. S. (2011). Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nature Reviews Neurosciences*, 12, 553-569.
- Colzato, L. S., van der Wildenberg, W. P. N., van der Does, A. J. W., & Hommel, B. (2010). Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience*, 170(3), 782-788.
- Comparelli, A., Corigliano, V., De Carolis, A., Mancinelli, I., Trovini, G., Ottavi, G., ... Girardi, P. (2013). Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 143, 65-69.
- Compton, M. T., Bakeman, R., Alolayan, Y., Balducci, P. M., Bernardini, F., Broussard, B., ... Wan, C. R. (2015). Personality domains, duration of untreated psychosis, functioning, and symptom severity in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 168, 113-119.
- Compton, M. T., Kelley, M. E., Ramsay, C. E., Pringle, M., Goulding, S. M., Esterberg, M. L., Stewart, T. & Walker, E. F. (2009). Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first episode patients. *American Journal of Psychiatry*, 166, 1251-1257.
- Conrod, P. J. (2016). Personality-targeted interventions for substance use and misuse. *Current Addiction Reports*, 3, 426-436.
- Conroy, D. A., Hairston, I. S., Arnedt, J. T., Hoffmann, R. F., Armitage, R., & Brower, K. J. (2012). Dim light melatonin onset in alcohol-dependent men and women compared with healthy controls. *Chronobiology International*, 29(1), 35-42.

- Coogan, A. N., Baird, A. L., Popa-Wagner, A., & Thome, J. (2016). Circadian rhythms and attention deficit hiperactivity disorder: The what, the when and the why. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 67, 74-81.
- Coogan, A. N., & McGowan, N. M. (2017). A systematic review of circadian function, chronotype and chrootherapy in attention deficit hiperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 93, 129-147.
- Cookey, J., Bernier, D., & Tibbo, P. (2014). White matter changes in early phase schizophrenia and cannabis use: an update and systematic review of diffusion tensor imaging. *Schizophrenia Research*, 156, 137-142.
- 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.
- Cortés-Tomás, M. T., Fernández-Artamendi, S. F., García-Parreno, B., Martínez-Loredo, V., & Sierra-Serrano, R. (2018). Intervenciones psicológicas basadas en la evidencia en trastornos afectivos. En C. Pereiro-Gómez & J. J. Fernández-Miranda (Coords), *Guía de adicciones para especialistas en formación* (pp.389-438). Valencia: Socidrogalcohol.
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1985). *The NEO Personality Inventory*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Cosgrave, J., Wulff, K., & Gehrman, P. (2018). Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: Where we are and where we need to go. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(3), 176-182.
- Coulon, N., Brailly-Tabard, S., Walter, M., & Tordjman, S. (2016). Altered circadian patterns of salivary cortisol in individuals with schizophrenia: A literature review. *Journal of Psychophysiology*, 110, 439-447.
- Craddock, N., & Owen, M. J. (2010). The Kraepelin dichotomy-going going... but still not gone. *British Journal of Psychiatry*, 196, 92-95.
- Cridland, E., Deane, F., Hsu, C., & Kelly, P. (2012). A comparison of treatment outcomes for individuals with substance use disorder alone and individuals with

- probable dual diagnoses. *International Journal of Mental Health & Addiction*, 10, 670-683.
- Crocker, C. E., & Tibbo, P. G. (2018). The interaction of gender and cannabis in early phase psychosis. *Schizophrenia Research*, 194, 18-25.
- Crockford, D., & Addington, D. (2017). Canadian Schizophrenia Guidelines: Schizophrenia and other psychotic disorder with coexisting substance use disorders. *The Canadian Journal of Psychiatrie*, 62(9), 624-634.
- Cunha, P. J., Rosa, P. G., Ayres, A. M., Duran, F. L. S., Santos, L. C., Scazufca, M., ... Schaufelberg, M. S. (2013). Cannabis use, cognition and brain structure in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 147, 209-215.
- Daigre, C., Perea-Ortueta, M., Berenger, M., Esculies, O., Sorribes-Puertas, M., Palma-Álvarez, R.,... Grau-López, L. (2019). Psychiatric factors affecting recovery after a long term treatment program for substance use disorder. *Psychiatry Research*, 276, 283-289.
- Dalley, J. W., & Ersche, K. D. (2019). Neural circuitry and mechanisms of waiting impulsivity: relevance to addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 374: 1766. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0145>
- Dallman, R., Viola, A. U., Tarokh, L., Cajochen, C., & Brown, S. A. (2012). The human circadian metabolome. *PNAS*, 109, 2625-2629.
- 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., Ellison 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.
- Davis, S., Mirick, D. K., & Stevens, R. G. (2001). Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 93, 1557-1562.
- Deane, F. P., Wootton, D. J., Hsu, C. I., & Kelly, P. J. (2012). Predicting dropout in the first 3 months of a 12-step residential drug and alcohol treatment in an Australian sample. *Journal of Studies of Alcohol and Drugs*, 73(2), 216-225.

- de Bruin, E. J., van Run, C., Staaks, J., & Meijer, A. M. (2017). Effects of sleep manipulation on cognitive functioning of adolescents: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 32, 45-57.
- Degenhardt, L., Stockings, E., Patton, G., Hall, W. D., & Lynskey, M. (2016). The increasing global health priority of substance use in young people. *Lancet Psychiatry*, 3(3), 251-264.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2019). *Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES), 1995-2017*.
- 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.
- Derogatis, L. R., Lipman, R. S., & Covi, L. (1973). SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale. Preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin*, 9(1), 13-28.
- Dervaux, A., Baylé, F. J., Laqueille, X., Bourdel, M. Ch., Le Borgne, M. H., Olié, J. P., & Krebs, M.O. (2001). Is Substance Abuse in Schizophrenia Related to Impulsivity, Sensation Seeking, or Anhedonia? *American Journal of Psychiatry*, 158(3), 492-494.
- Dervaux, A., Laqueille, X., Bourdel, M. C., Olié, J. P. y Krebs, M. O. (2010). Impulsivity and sensation seeking in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 1, 135.
- de Witt, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: A review of underlying processes. *Addiction Biology*, 14, 22-31.
- Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of Physiology*, 72, 517-549.
- Dickman, S. J. (1985). Impulsivity and perception: Individual differences in the processing of the local and global dimensions of stimuli. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48, 133-149.
- Dickman, S. J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(1), 95-102.

- Dickman, S. J., & Meyer, D. E. (1988). Impulsivity and speed-accuracy tradeoffs information processing. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 274-290.
- Digdon, N., & Landry, K. (2013). University students' motives for drinking alcohol are related to evening preference, poor sleep, and ways of coping with stress. *Biological Rhythm Research*, 44(1), 1-11.
- Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraietta, S., Trotta, A., Bonomo, M., ... Murray, R. M. (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 2(3), 233–238.
- Di Lorenzo, R., Galliani, A., Guicciardi, A., Landi, G., & Ferri, P. (2014). A retrospective analysis focusing on a group of patients with dual diagnosis treated by both mental health and substance use services. *Neuropsychiatry Disease and Treatment*, 10, 1479-1488.
- 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.
- Dixit, A. S., Bamon, I., Byrsat, S., & Chetri, R. (2017). Human circadian rhythms and their health implications. *The NEHU Journal*, 15(1), 97-118.
- Docherty, A. R., Bigdeli, T. B., Edwards, A. C., Bacanu, S. Lee, D., Neale, M. C.,... Fanous, A. H. (2015). Genome-wide gene pathway analysis of psychotic illness symptom dimensions based on a new schizophrenia-specific model of the OPCRIT. *Schizophrenia Research*, 164, 181-186.
- Docherty, A. R., Fonseca-Pedrero, E., Debbané, N., Chan, R. C. K., Linscorr, R. J., Jonas, K. G.,... Cohen, A. S. (2018). Enhancing psychosis-spectrum nosology thought an international data sharing initiative. *Schizophrenia Bulletin*, 44(supp.2), S469-S467.
- Dodell-Feder, D., Tully, L. M., & Hooker, C. I. Social impairment in schizophrenia: new approaches for treating a persistent problem. *Current Opinion in Psychiatry*, 28, 236-242.

- Dolcet, J. (2006). *Carácter y temperamento: similitudes y diferencias entre los modelos de personalidad de 7 y 5 factores* (Tesis doctoral). Departamento de pedagogía y psicología. Universidad de Lleida, Lleida.
- Dong, L., Bilbao, A., Laucht, M., Henriksson, R., Yakovleva, T., Ridinger, M.,... Schumann, G. (2011). Effects of the circadian rhythm gene period (per1) on psychosocial stress-induced alcohol drinking. *The American Journal of Psychiatry*, 168, 1090-1098.
- Donoghue, K., Doody, G. A., Murray, R. M., Jones, P. B., Morgan, C., Dazzan, P.,... Maccabe, J. H. (2014). Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: Data from the AESOP study. *Psychiatry Research*, 215(3), 528-532.
- Doran, A.R., Labarca, R., Wolkowitz, O.M., Roy, A., Douillet, P., & Pickar, D. (1990). Circadian variation of plasma homovanillic acid levels is attenuated by fluphenazine in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47 (6), 558-563.
- Dvorak, R. D., Lamis, D. A., & Malone, P. S. (2013). Alcohol use, depressive symptoms, and impulsivity as risk factors for suicide proneness among college students. *Journal of Affective Disorders*, 149(1-3), 326-34.
- Ellis, C., Hoffman, W., Jaehnert, S., Plagge, J., Loftis, J. M., Schwartz, D., & Huckans, M. (2016). Everyday problems with executive dysfunction and impulsivity in adults recovering from methamphetamine addiction. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 15(1), 1-5.
- Enticott, P., Ogloff, J. & Bradshaw J. (2008). Response inhibition and impulsivity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 157, 251-254.
- Epstein, K. A., & Kumra, S. (2014). Executive attention impairment in adolescents with schizophrenia who have used cannabis. *Schizophrenia Research*, 157(1-3), 48-54.
- Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2009). Light hygiene: Time to make preventive use of insights-old and new-into the nexus of the drug light, melatonin, clocks, chronodisruption and public health. *Medical Hypotheses*, 73, 537-541.

- Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2013). Revisiting chronodisruption: When the physiological nexus between internal and external times splits in humans. *Naturwissenschaften*, 100, 291-298.
- Ersche, K. D., Turton, A. J., Chamberlain, S. R., Müller, U., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2012). Cognitive dysfunction and anxious-impulsive personality traits are endophenotypes for drug dependence. *American Journal of Psychiatry*, 169, 636-645.
- Ersche, K. D., Turton, A. J., Pradhan, S., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2010). Drug addiction endophenotypes: Impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biological Psychiatry*, 68, 770-773.
- Escotado, A. (1989). *Historia de las drogas* (3 vols). Madrid: Alianza.
- Esposito, E., & Cuzzocrea, S. (2010). Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Current Neuropharmacology*, 8(3), 228-242.
- European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (2018). *Informe Europeo sobre Drogas 2018: tendencias y novedades*. Luxemburgo: Oficina Publicaciones de la UE. [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816\\_TDAT\\_18001ESN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT_18001ESN_PDF.pdf)
- European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (2019). *Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe, EMCDDA Insights*. Luxemburg: Publications Office of the European Union.
- European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), van Os, J., Rutten, B. P., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Viechtbauer, W., ... Mirjanic, T. (2014). Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: Contemporary challenges integrated, large-scale investigations. *Schizophrenia Bulletin*, 40, 729-736.
- Evren, C., Durkaya, M., Evren, B., Dalbudak, E., & Cetin, R. (2012). Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug and Alcohol Review*, 31, 707-715.

- Fabbian, F., Zucchi, B., De Giorgi, A., Tiseo, R., Boari, B., Salmi, R.,... Manfredini, R. (2016). Chronotype, gender and general health. *Chronobiology International*, 33, 863-882.
- Fagerberg, T., Söderman, E., Gustavsson, J. P., Agartz, I., & Jönsson, E. G. (2016). Personality traits in established schizophrenia: Aspects of usability and differences between patients and controls using the Swedish universities Scales of Personality. *Nordic Journal of Psychiatry*, 70(6), 462-469.
- Fazel, S., Langstrom, N., Hjern, A., Grann, M., & Lichtenstein, P. (2009). Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. *JAMA*, 301, 2016-2023.
- Fett, A. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M., Penn, D. L., van Os, J., Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews*, 35, 573-588.
- Fernández-Gonzalo, S., Marc, T., Jodar, M., Pousa, E., Hernández-Rambla, C., García, R., & Palao, D. (2015). A new computerized cognitive and social cognition training specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder in early stages of illness: A pilot study. *Psychiatry Research*, 228(3), 501-509.
- Fernández-Mondragón, S., & Adan, A. (2015). Personality in male patients with substance use disorders and/or severe mental illness. *Psychiatry research*, 228, 488-494.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1997). *Structured clinical interview for axis I disorders-clinical version (SCID-CV)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1999). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV, versión clínica (SCID-I-VC)*. Barcelona: Masson.
- Forcada, R., Pardo, N. , & Bondía, B. (2006). Impulsividad en dependientes de cocaína que abandonan el consumo. *Adicciones*, 18, 111-118.

- Foster, R. G., Peirson, S. N., Wulff, K., Winnebeck, E., Vetter, C., & Roenneberg, T. (2013). Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Progress in Molecular Biology and Translational Sciences*, 119, 325-346.
- Fraguas, D., Díaz-Caneja, C. M., State, M. W., O'Donovan, M. C., Gur, R. E., & Arango, C. (2017). Mental disorders of known aetiology and precision medicine in psychiatry: A promising but neglected alliance. *Psychological Medicine*, 47(2), 193-197.
- Frajo-Apor, B., Pardeller, S., Kemmler, G., Welte, A., & Hofer, A. (2016). Emotional intelligence deficits in schizophrenia: the impact of non-social cognition. *Schizophrenia Research*, 172, 131–136.
- Franken, I. H. A., & Muris, P. (2005). Individual differences in decision making. *Personality and Individual Differences*, 39, 991-998.
- Frem, Y., Torrens, M., Domingo-Salvany, A., & Gilchrist, G. (2017). Gender differences in lifetime psychiatric and substance use disorders among people who use substances in Barcelona, Spain. *Advances in Dual Diagnosis*, 10(2), 45-56.
- Fresán, A., León-Ortiz, P., Robles-García, R., Azcárraga, M., Guizar, D., Reyes-Madrigal, F.,... de la Fuente-Sandoval, C. (2015). Personality features in ultra-high risk for psychosis: A comparative study with schizophrenia and control subjects using the Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R). *Journal of Psychiatry Research*, 61, 168-173.
- Galindo, L., Pastoriza, F., Bergé, D., Mané, A., Picado, M., Bulbena, A.,... Cloninger, C. R. (2016). Association between neurological soft signs, temperament and character in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *PeerJ*, doi: 10.7717/peerj.1651.
- Galvany-Arrieta, T., Trueta, C., Cercós, M. G., Valdés-Tovar, M., Alarcón, S., Oikawa, J.,... Benítez-King, G. (2017). The role of melatonin in the neurodevelopmental etiology of schizophrenia: A study in human olfactory neuronal precursors. *Journal of Pineal Research*, 63(3), doi.org/10.1111/jpi.12421
- Gambsy, J. J., Templeton, E. L., Bonvini, L. A., Wang, W., Loros, J. J., Dunlap, J. C.,... Gulick, D. (2013). The circadian *Per1* and *Per2* genes influence alcohol intake, reinforcement, and blood alcohol levels. *Behavioral Brain Research*, 249, 15-21.

- Garaulet, M., & Madrid, J.A. (2010). Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 967-978.
- Garcia-Guix, A., Mestre-Pinto, J. I., Tirado-Muñoz, J., Domingo-Salvany, A., & Torrens, M. (2018). Psychiatric co-morbidity among women with substance use disorders. *Advances in Dual Diagnosis*, 11(1), 1-3.
- García-Marchena, N., Ladrón de Guevara-Miranda, D., Pedraz, M., Araos, P. F., Rubio, G., Ruiz, J. J.,... Rodríguez de Fonseca, F. (2018). Higher impulsivity as a distinctive trait of severe cocaine addiction among individuals treated for cocaine or alcohol use disorders. *Frontiers of Psychiatry*, 9: 26.
- Garety, P. A., & Freeman, D. (2013). The past and future of delusions research: From the inexplicable to the treatable. *The British Journal of Psychiatry*, 203, 327-333.
- Gaspar-Barba, E., Calati, R., Cruz-Fuentes, C. S., Ontiveros-Uribe, M. P., Natale, V., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2009). Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *Journal of Affective Disorders*, 119, 100-106.
- Gearon, J. S., & Bellack, A. S. (2000). Sex differences in illness presentation, course, and level of functioning in substance-abusing schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 43, 65-70.
- Giannoni-Pastor, A., Gomà-i-freixanet, M., Valero, S., Fidel-Kinori, S. G., Tasqué-Cebrián, R., Arguello, J. M., & Casas, M. (2015). Personality as a predictor of depression symptoms in burn patients: A follow-up study. *Burns*, 41(1), 25-32.
- Gilchrist, G., Torrens, M., Langohr, K., Fonseca, F., & Muga, R. (2012). Factors associated with discharge against medical advice from an alcohol and drug inpatient detoxification unit in Barcelona between 1995 and 2006. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 14(1), 35-44.
- Goghari, V. M. (2017). Personality dimensions in schizophrenia: A family study. *Psychiatry Research*, 251, 162-167.
- Goldberger, J. J., & Buxton, A. E. (2013). Personalized medicine vs guideline-based medicine. *Journal of the American Medical Association*, 309(24), 2559-2560.
- Golombek, D. A., & Rosenstein, R. E. (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiological Reviews*, 90, 1063-1102.

- Gomà-i-Freixanet, M., Soler, J., Valero, S., Pascual, J. C., & Pérez-Sola, V. (2008a). Discriminant validity of the ZKPQ in a sample meeting BPD diagnosis vs. normal-range controls. *Journal of Personality Disorders*, 22(2), 178-190.
- Gomà-i-Freixanet, M., & Valero-Ventura, S. (2008). Spanish normative data of the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire in a general population sample. *Psicothema*, 20(2), 324-330.
- Gomà-i-Freixanet, M., Valero, S., Muro, A., & Albiol, S. (2008b). Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire: Psychometric properties in a sample of the general population. *Psychological Reports*, 103, 845-856.
- Gomà-i-Freixanet, M., Valero, S., Puntí, J., & Zuckerman, M. (2004). Psychometric properties of the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire in a Spanish sample. *European Journal of Psychological Assessment*, 27(2), 134-146.
- González-Saiz, F., Vergara-Moragues, E., Verdejo-García, A., Fernández-Calderón, F., & Lozano, O. M. (2014). Impact of psychiatric comorbidity on the in-treatment outcomes of cocaine-dependent patients in therapeutic communities. *Substance Abuse*, 35, 133-140.
- Grau-López, L., Grau-López, L., Daigre, C., Palma-Álvarez, R. F., Rodríguez-Cintas, L., Ros-Cucurull, E., & Roncero, C. (2018). Pharmacological treatment of insomnia symptoms in individuals with substance use disorders in Spain: A quasi-experimental study. *Substance Use & Misuse*, 53(8), 1267-1274.
- Grau-López, L., Daigre, C., Grau-López, L., Rodríguez-Cintas, L., Egado, A., Casas, M., & Roncero, C. (2016). Administrative prevalence of insomnia and associated clinical features in patients with addiction during active substance use. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 44(2), 64-71.
- Green, A. I. (2005). Schizophrenia and comorbid substance use disorder: Effects of antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (Suppl 6), 21–26.
- Green, A. I., & Khokhar, J. Y. (2018). Addiction and schizophrenia: A translational perspective. *Schizophrenia Research*, 194, 1-3.
- Greenberg, G. A., & Rosenheck, R. A. (2014). Psychiatric correlates of past incarceration in the national co-morbidity study replication. *Criminal Behaviour and Mental Health* 24(1), 18-35.

- Greenfield, S. F., & Weiss, R. D. (2015). Introduction. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(2), 61-62.
- Gruzca, R. A., & Goldberg, L.R. (2007). The comparative validity of 11 modern personality inventories: Predictions of behavioral acts, informant reports and clinical indicators. *Journal of Personality Assessment*, 89, 167-187.
- Guilding, C., & Piggins, H. D. (2007). Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? *European Journal of Neurosciences*, 25, 3195-3216.
- Guillem, F., Pampoulova, T., Rinaldi, M., & Stip, E. (2008). Temperament and executive dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 104, 175-184.
- Gutiérrez-Zotes, J. A., Bayón, C., Montserrat, C., Valero, J., Labad, A., Cloninger, C. R., & Fernández-Aranda, F. (2004). Inventario del Temperamento y el Carácter Revisado (TCI-R). Baremación y datos normativos en una muestra de población general. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 32(1), 8-15.
- Gutiérrez-Zotes, J. A., Labad, J., Martorell, L., Gaviria, A., Bayón, C., Vilella, E., & Cloninger, C. R. (2015). The Revised Temperament and Character Inventory: Normative data by sex and age from a Spanish normal randomized sample. *PeerJ*, doi: 10.7717/peerj.1481.
- Habersaat, S., Romain, J., Mantzouranis, G., Urben, S., Palix, J., Boonman, C.,... Perler, C. (2018). Substance-use disorders, personality traits, and sex differences in institutionalized adolescents. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 44(6), 686-694.
- Haddock, G., Eisner, E., Davies, G., Coupe, N., & Barrowclough, C. (2013). Psychotic symptoms, self-harm and violence in individuals with schizophrenia and substance misuse problems. *Schizophrenia Research*, 151(1-3), 215-220.
- Hakulinen, C., McGrath, J. J., Timmerman, A., Skipper, N., Mortensen, P. B., Bøcker-Pedersen, G., & Agerbo, E. (2019). The association between early-onset schizophrenia with employment, income, education, and cohabitation status: nationwide study with 35 years of follow-up. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01756-0>

- 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.
- Hamdan-Mansour, A. M., Mahmoud, K. F., Al Shibi, A. N., & Arabiat, D. H. (2018). Impulsivity and Sensation-Seeking personality traits as predictors of substance use among university students. *Journal of Psychosocial Nursing*, 56(1), 57-63.
- Hamilton, I., Galdas, P. & Essex, H. (2015). Cannabis psychosis, gender matters. *Advances in Dual Diagnosis*, 8(3), 153-162.
- 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.
- Han, B., Olfson, M., & Mojtabai, R. (2017). Depression care among depressed adults with and without comorbid substance use disorders in the United States. *Depression and Anxiety*, 34 (3), 291-300.
- Hartman, C., Hopfer, C., Corley, R., Hewitt, J., & Stallings, M. (2013). Using Cloninger's temperament scales to predict substance-related behaviors in adolescents: A prospective longitudinal study. *American Journal on Addictions*, 22(3), 246-251.
- Harper-Smith, A. D., Crabtree, D. R., Bilzon, J. L., & Wals, N. P. (2010). The validity of wireless iButton and thermistors for human skin temperature measurement. *Physiological Measurement*, 31, 95-114.
- Harvey, A. G. (2008). Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: Seeking synchrony, harmony, and regulation. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 820-829.
- Hasin, D., Fenton, M. C., Skodol, A., Krueger, R., Keyes, K., Geier, T., Greenstein, E., Blanco, C., & Grant. B. (2011). Personality disorders and the 3-year course of

- alcohol, drug and nicotine use disorders. *Archives of General Psychiatry*, 68, 1158-1167.
- Hasin, D., Samet, S., Nunes, E., Meydan, J., Matseoane, K., & Waxman, R. (2006). Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. *The American Journal of Psychiatry*, 163(4), 689–696.
- Hasin, D., Trautman, K. D., Miele, G. M., Samet, S., Smith, M., & Endicott, J. (1996). Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): Reliability for substance abusers. *American Journal of Psychiatry*, 153(9), 1195-1201.
- Hasler, B. P., Casement, M. D., Sitnick, S. L., Shaw, D. S., & Forbes, E. E. (2017a). 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.,... Clarck, D. B. (2017b). Eveningness and later sleep timing are associated with greater risk for alcohol and marijuana use in adolescence: Initial findings from the National Consortium on Alcohol and Neurodevelopment in Adolescence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(6), 1154-1165.
- Hasler, B. P., Kirisci, L., & Clarck, D. B. (2016). Restless sleep and variable sleep timing during late childhood accelerate the onset of alcohol and drug involvement. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77(4), 649-655.
- Hasler, B. P., Martin, C. S., Wood, D. S., Rosario, B., & Clarck, D. B. (2014a). A longitudinal study of insomnia and other sleep complaints in adolescents with and without alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(8), 2225-2233.
- Hasler, B. P., Smith, L. J., Cousins, J. C., & Bootzin, R. R. (2012). Circadian rhythms, sleep, and substance abuse. *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), 67-81.
- Hasler, B. P., Soehner, A. M., & Clark, D. B. (2014b). Circadian rhythms and risk for substance use disorders in adolescence. *Current Opinion in Psychiatry*, 27(6), 460-466.

- Hasler, B. P., Soehner, A. M., & Clark, D. B. (2015). Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder. *Alcohol*, 49, 337-387.
- Hay, S. I., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., ... Murray, C. J. L. (2017). Global Health Metrics: Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390, 1260-1344.
- Heath, L. M., Drvaric, L., Hendershot, C., Quilty, L. C., & Bagby, R.M. (2018). Normative and maladaptive personality trait models of mood, psychotic and substance use disorders. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 40, 606-613.
- Heatheron, 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.
- Hecimovic, K., Barret, S. P., Darredeau, C., & Stewart, S. H. (2014). Cannabis use motives and risk factors. *Addictive Behaviors*, 39, 729-732.
- Heim, A., & Westen, D. (2007). Teorías de la personalidad y trastornos de la personalidad. En J.M. Oldham (Ed.), *Tratado de los trastornos de la personalidad* (p.24). Barcelona: Masson.
- Heinrich, A., Müller, K. U., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A. L. W., Bromberg, U., ... The IMAGEN consortium. (2016). Prediction of alcohol drinking in adolescents: Personality-traits, behaviors, brain responses and genetic variations in the context of reward sensitivity. *Biological Psychology*, 118, 79-87.
- Heinz, A. J., Bui, L., Thomas, K. M., & Blonigen, D. M. (2015). Distinct facets of impulsivity exhibit differential associations with substance use disorder treatment processes: a cross-sectional and prospective investigation among military veterans. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 55, 21-28.
- Helzer, J. E. (1981). The use of a structured diagnostic interview for routine psychiatric evaluations. *Journal Nervous & Mental Disease*, 169(1), 45-49.

- Hermesh, H., Shiloh, R., Epstein, Y., Manaim, H., Weizman, A., & Munitz, H. (2000). Heat intolerance in patients with chronic schizophrenia maintained with antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1327-1329.
- Herran, A., Sierra-Biddle, D., Cuesta, M. J., Sandoya, M., & Vasquez-Barquero, J. L. (2006). Can personality traits help us explain disability in chronic schizophrenia? *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60, 538-545.
- Hershberger, A. R., Um, M., & Cyders, M.A. (2017). The relationship between the UPPS-P impulsive personality traits and substance use psychotherapy outcomes: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 178, 408-416.
- Hopman, M. J. (2015). Impulsivity and aggression in schizophrenia: A neural circuitry perspective with implications for treatment. *CNS Spectrums*, 20, 280-286.
- Hori, F., Fujii, T., Yamamoto, N., Teraishi, T., Ota, M., Matsoo, J.,... Kunugi, H. (2014). Temperament and character in remitted and symptomatic patients with schizophrenia: modulation by the COMT Val158Met genotype. *Journal of Psychiatry Research*, 56, 82-89.
- Hori, H., Noguchi, H., Hashimoto, R., Nakabayashi, T., Saitoh, O., Murray, R.M.,... Kunugi, H. (2008). Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI). *Psychiatry Research*, 160, 175-183.
- Horn, W.T., Akerman, S.C. & Sateia, M.J. (2013). Sleep in schizophrenia and substance use disorders: A review of the literature. *Journal of Dual Diagnosis*, 9(3), 228-238.
- Horsfall, J., Cleary, M., Hunt, G. E., & Walter, G. (2009). Psychosocial treatments for people with co-occurring mental illnesses and substance use disorders (dual diagnosis): A review of empirical evidence. *Harvard Review of Psychiatry*, 17(1), 24-34.
- Horthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 4, 295-301.
- Horvath, G., Kekesi, G., Petrovszki, Z., & Benedek, G. (2015). Abnormal motor activity and thermoregulation in a schizophrenia rat model for translational science. *PLoS One*, 10(2): e0143751.

- Hunt, G. E., Large, M. M., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Saunders, J. B. (2018). Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 191, 234-258.
- Hwang, J. Y., Choi, J.-S., Gwak, A. R., Jung, D., Choi, S.-W., Lee, J., ... Kim, D. J. (2014). Shared psychological characteristics that are linked to aggression between patients with internet addiction and those with alcohol dependence. *Annals of General Psychiatry*, 13(1), DOI:10.1186/1744-859X-13-6.
- Ibañez, A. (2014). Impulsividad, diferencias de género y patología dual en el juego patológico. *Revista de Patología Dual*, 1(2), 8-14.
- Ibarra-Lecue, I., Mollinedo-Gajate, I., Meana, J. J., Callado, L. F., Diez-Alarcia, R., & Urigüen, L. (2018). Chronic cannabis promotes pro-hallicinogenic signaling of 5-HT2A receptors through Akt/mTOR pathway. *Neuropsychopharmacology*, 43, 2028-2035.
- Inchausti, F., García-Poveda, N. V., Ballesteros-Prados, A., Ortuño-Sierra, J., Sánchez-Reales, S., Prado-Abril, J., ... Fonseca-Pedrero, E. (2017). The effects of Metacognition-Oriented Social Skills Training on psychosocial outcome in schizophrenia-spectrum disorders: A randomized-controlled trial. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1235-1244.
- Inchausti, F., García-Poveda, N.V., Prado-Abril, J., Ortuño-Sierra, J., & Gaínza-Tejedor, I. (2017b). Entrenamiento en habilidades sociales orientado a la metacognición (MOSST): Marco teórico, metodología de trabajo y descripción del tratamiento para pacientes con esquizofrenia. *Papeles del Psicólogo*, 38(3), 204-215.
- Isen, J. D., Baker, L. A., Raine, A., & Bezdjian, S. (2009). Genetic and Environmental Influences on the Junior Temperament and Character Inventory in a Preadolescent Twin Sample. *Behavior Genetics*, 39(1), 36-47. <http://doi.org/10.1007/s10519-008-9244-x>
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296-1306.

- James, A., Hough, M., Winmill, L., Burge, L., Nijhawan, S., Matthews, P. M., & Zarei, M. (2011). Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophrenia Research*, 128(1-3), 91-97.
- Janca, A., Ustün, T. B., & Sartorius, N. (1994). New versions of World Health Organization instruments for the assessment of mental disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(2), 73-83.
- Janich, P., Pascual, G., Merlos-Suárez, A., Batlle, X. E., Ripberger, J., Albrecht, U.,... Benitah, S. A. (2011). The circadian molecular clock creates epidermal stem cell heterogeneity. *Nature*, 480, 209-214.
- Jankowski, K. S. (2015). Composite Scale of Morningness: psychometric properties, validity with Munich ChronoType Questionnaire, and age/sex differences in Poland. *European Psychiatry*, 30, 166-171.
- Jepsen, J. R. M., Rydkjaer, J., Fagerlund, B., Pagsberg, A. K., Jespersen, R. av F., Glentøj, B. Y., & Oranje, B. (2018). Overlapping and disease specific trait, response and reflection impulsivity in adolescents with first episode schizophrenia spectrum disorders or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Medicine*, 48, 604-616.
- Jeste, D. V., Wolkowitz, O. M., & Palmer, B. W. Divergent trajectories of physical, cognitive, and psychosocial aging in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37:451-455.
- Jetha, M. K., Goldberg, J. O., & Schmidt, L. A. (2013). Temperament and its relation with social functioning in schizophrenia. *International Journal of Social Psychiatry*, 59(3), 254-263.
- Jiménez-Castro, L., Hare, E., Medina, R., Raventos, H., Nicolini, H., Mendoza, R.,... Escamilla, M. (2010). Substance use disorder comorbidity with schizophrenia in families of Mexican and Central American ancestry. *Schizophrenia Research*, 120, 87-94.
- Jockers-Scherübl, M. C., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gómez-Carrillo de Castro, A., & Kühl, K. P. (2007). Cannabis induced different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 1054-1063.

- Johansson, A. S., Owe-Larsson, B., Hetta, J., & Lundkvist, G. B. (2016). Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 174, 17-23.
- Jupp, B., & Dalley, J. W. (2014). Behavioral endophenotypes of drug addiction: Etiological insights from neuroimaging studies. *Neuropharmacology*, 76, 487-497.
- Ka-Fai, C., Yuan-Ping, P. Y. P., Ting-Kin, N., & Chi-Kwan K. (2018). Correlates of sleep irregularity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 270, 705-714.
- Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J. M., Anton, J. L., & Mazzola, P. (2011). Impulsivity and neural correlates of response inhibition in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 41, 291-299.
- 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). doi: 10.1093/sleep/zsw048.
- Kanerva, H., Kronholm, E., Partonen, T., Ovaskainen, M.-L., Kaartinen, N. E., Konttinen, H., Broms, U., & Männistö, S. (2012). Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. *Chronobiology International*, 29, 920-927.
- Karatsoreos, I. N. (2014). Links between circadian rhythms and psychiatric disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 162.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.
- Kenney, S. R., Lac, A., Labrie, J. W., Hummer, J. F., & Pham, A. (2013). Mental health, sleep quality, drinking motives and alcohol-related consequences: A path-analytic model. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 74(6), 841-851.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C., Hughes, M., Eshleman, S.,..., Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of the DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 8-19.

- Khalsa, S. B., Jewett, M. E., Cajochen, C., Czeisler, C. A. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *Journal of Physiology* 549, 945–952.
- Khemiri, L., Koja-Halkola, R., Larsson, H., & Jayaram-Lindström, N. (2016). Genetic overlap between impulsivity and alcohol dependence: A large-scale national twin study. *Psychological Medicine*, 46(5), 1091-1102.
- Kim, M., de la Peña, J. B., Cheong, J. H., & Kim, H. J. (2017). Neurobiological functions of the period circadian clock 2 gene (*Per2*). *Biomolecules & Therapeutics*, 2017, 1-10.
- Kim, M. J., Lee, J. H., & Duffy, J. F. (2013). Circadian rhythm sleep disorders. *Journal of Clinical Outcomes Management*, 20(11), 513-528.
- Kim, S. J., Lee, Y. J., Kim, H., HeeCho, I., Lee, J.-Y., & Cho, S.-J. (2010). Age as a moderator of the association between depressive symptoms and morningness-eveningness. *Journal of Psychosomatic Research*, 68, 159-164.
- Kim, M., Leierer, S., Greenville, N. C., & Jeon, J. (2019). Predictors of post-treatment employment for individuals with substance use disorders. *Community Mental Health Journal*, 55(7), 1236-1245.
- Kjome, K. L., Lane, S. D., Schmitz, J. M., Green, C., Ma, L., Prasla, I.,... Moeller, F. G. (2010). Relationship between impulsivity and decision-making in cocaine dependence. *Psychiatry Research*, 178(2), 299-304.
- Koizumi, T., Suzuki, T., Pillai, N. S., Bies, R. R., Takeuchi, H., Yoshimura, K., Mimura, M., & Uchida, H. (2019). Circadian patterns of hallucinatory experiences in patients with schizophrenia: Potentials for chrono-pharmacology. *Journal of Psychiatric Research*, 117, 1-6.
- Konttinen, H., Kronholm, E., Partonen, T., Kanerva, N., Männistö, S., & Haukkala, A. (2014). Morningness-eveningness, depressive symptoms, and emotional eating: A population based study. *Chronobiology International*, 31, 554-563.
- Korkmaz, A., Reiter, R. J., Topal, T., Manchester, L. C., Oter, S., & Tan, D. X. (2009) Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Molecular Medicine*, 15, 43-50.

- Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., Achenbach, T. M., Althoff, R. R., Bagby, R. M., . . . Zimmerman, M. (2017). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *Journal of Abnormal Psychology, 126*(4), 454-477.
- Koyanagi, A., & Stickley, A. (2015). The association between sleep problems and psychotic symptoms in the general population: A global perspective. *Sleep, 38*, 1875-1885.
- Krabendam, L., Janssen, I., Bak, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., & van Os, J. (2002). Neuroticism and low self-esteem as risk factors of psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 37*, 1-6.
- Kragh, M., Martinym K., Videbech, P., Møller, D. N., Wihlborg, C. S., Lindhardt, T., & Larsen, E. R. (2017). Wake and light therapy for moderate-to-severe depression – a randomized controlles trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 136*, 559-570.
- Kranzler, H. R., Tennen, H., Babor, T. F., Kadden, R. M., & Rounsaville, B.J. (1997). Validity of the longitudinal, expert, all data procedure for psychiatric diagnosis in patients with psychoactive substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence, 45*(1-2), 93-104.
- Krausz, R. M., Clarkson, A. F., Strehlau, V., Torchalla, I., Li, K., & Schuetz, C. G. (2013). Mental disorder, service use, and barriers to care among 500 homeless people in 3 different urban settings. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 48*(8), 1235-1243.
- Krawczyk, N., Feder, K. A., Saloner, B., Crum, R. M., Kealhofer, M., & Mojtabai, R. (2017). The association of psychiatric comorbidity with treatment completion among clients admitted to substance use treatment programs in a U.S. national sample. *Drug and Alcohol Dependence, 175*, 157-163.
- Kreek, M. J., Levran, O., Reed, B., Schlussman, S. D., Zhou, Y., & Butelman, E. R. (2012). Opiate addiction and cocaine addiction: Underlying molecular neurobiology and genetics. *The Journal of Clinical Investigation, 122*, 3387-3393.
- Krysta, K., Krzystanek, M., Bratek, A., & Krupka-Matuszczyk, I. (2017). Sleep and inflammatory markers in different psychiatric disorders. *Journal of Neural Transmission, 124*, 179-186.

- Kumari, V., Barkataki, I., Goswami, S., Flora, S., Das, M., & Taylor, P. (2009). Dysfunctional, but non functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behavior and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173, 39-44.
- Kumari, V., Raghuvanshi, S., Sumich, A., Barkataki, I., Taylor, P., Williams, S., & Das, M. (2011). Dysfunctional impulsivity in schizophrenia: a functional MRI investigation. *European Psychiatry*, 26(Suppl.1), 1426.
- Lai, H. M. Z., Cleary, M., Sitharthan, T., & Hunt, G.E. (2015). Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 154, 1-13.
- Lammers, J., Goossens, F., Conrod, P., Engels, R., Wiers, E. W., & Kleinjan, M. (2017). Effectiveness of a selective intervention program targeting personality risk factors for alcohol misuse among young adolescents: results of a cluster randomized controlled trial. *Addictive Behaviors*, 71, 82-88.
- Lamont, E. W., Coutu, D. L., Cermakian, N., & Boivin, D. B. (2010). Circadian rhythms and clock genes in psychotic disorders. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1), 27-35.
- Landolt, H.-P., & Dijk, D.-P. (2017). Genetics and genomics basis of sleep in healthy humans. En: M. H. Kryger, & T. Roth, W. C., Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (6<sup>a</sup> Ed.) (pp.310-321). Philadelphia: Elsevier.
- Lanfumeu, L., Mongeau, R., & Hamon, M. (2013). Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(2), 176-184.
- Large, M., Mullin, K., Gupta, P., Harris, A., & Nielsens, O. (2014). Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48, 418-432.
- Laudet, A. B. (2012). Rate and Predictors of Employment Among Formerly Polysubstance Dependent Urban Individuals in Recovery. *Journal of Addictive Diseases*, 31(3), 288-302. <http://doi.org/10.1080/10550887.2012.694604>

- Laudet, A. B., Magura, S., Vogel, H. S., & Knight, E. (2000). Recovery challenges among dually diagnosed individuals. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 18(4), 321-329.
- Laursen, T. M., Nordentoft, M., & Mortensen, P.B. (2014). Excess early mortality in schizophrenia. *Annual Reviews of Clinical Psychology*, 10, 425-448.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Harnett-Sheehan, K., Janavs, J., & Dunbar, G. (1997). 'The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12(5), 224-231.
- Lee, R. S. C., Hoppenbrouwers, S., & Franken, I. (2019). A systematic meta-review of impulsivity and compulsivity in addictive behaviors. *Neuropsychology Review*, 29(1), 14-26.
- Lee, K., Lee, H-K., Jung, K., & Park, J. Y. (2017). Relationship between chronotype and temperament/character among university students. *Psychiatry Research*, 251, 63-68.
- LeGates, T. A., Fernandez, D. C., & Hattar, S. (2014). Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nature Reviews. Neurosciences*, 157, 443-454.
- Lejuez, C. W., Magidson, J. F., Mitchell, S. H., Sinha, R., Stevens, M.C., & De Witt, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34, 1334-1345.
- Lemenager, T., Richter, A., Reinhard, I., Gelbke, J., Beckmann, B., Heinrich, M.,... Hermann, D. (2011). Impaired decision-making in opiate addiction correlates with anxiety and self-directedness but not substance use parameters. *Journal of Addiction Medicine*, 5, 203-213.
- Lev-Ran, S., Le Foll, B., McKenzie, K., George, T. P., & Rehm, J. (2013). Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: Characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Research*, 209, 459-465.

- 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, 227-236.
- Lewy, A. J., & Sack, R. L. (1989). The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiology International*, 6, 93-102.
- Li, S. X., Lam, S. P., Zhang, J., Yu, M. W., Chan, J. W., Chan, C. S.,... Wing, Y.-K. (2016). Sleep disturbances and suicide risk in an 8-year longitudinal study of schizophrenia-spectrum disorders. *Sleep*, 39, 1275-1282.
- Libuy, N., de Angel, V., Ibanez, C., Murray, R. M., & Mundt, A. P. (2018). The relative prevalence of schizophrenia among cannabis and cocaine users attending addiction services. *Schizophrenia Research*, 194, 13-17.
- Liraud, F., & Verdoux, H. (2000). Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders? *Psychiatry Research*, 93, 63-72.
- Loberg, E., Nygard, M., Berle, J., Jonhsen, E., Kroken, R. A., Jogersen, H. A., & Hugdahl, K. (2012). An fMRI study of neuronal activation in schizophrenia patients with and without previous cannabis use. *Frontiers of Psychiatry*, 30, 1-11.
- Logan, R. W., Hasler, B. P., Forbes, E. E., Franzen, P. L., Torregrossa, M. M., Huang, Y. H., ... McClung, C. A. (2018). Impact of sleep and circadian rhythms on addiction vulnerability in adolescents. *Biological Psychiatry*, 83(12), 987-996.
- Long, E. C., Aggen, S. H., Neale, M. C., Knudsen, G. P., Krueger, R. F., South, S. C., ... Reichborn-Kjennerud, T. (2017). The association between personality disorders with alcohol use and misuse: A population-based twin study. *Drug and Alcohol Dependence*, 174, 171-180.
- Lonnqvist, J., Verkassalo, M., Haukka, J., Nyman, K., Tiihonen, J., Laaksonen, J., ... Henriksson, M. (2009). Premorbid personality factors in schizophrenia and bipolar disorder: Result from a large cohort study of male conscripts. *Journal of Abnormal Psychology*, 118, 418-423.

- López, C., Roncero, C., Miquel, L., & Casas, M. (2011). Fumar en las psicosis afectivas: revisión sobre el consumo de nicotina en el trastorno bipolar y esquizoafectivo. *Adicciones*, 23 (1), 65-75.
- Loree, A. M., Lundahl, L. H., & Ledgerwood, D. M. (2015). Impulsivity as a predictor of treatment outcome in substance use disorders: Review and synthesis. *Drug and Alcohol Review*, 34, 119-134.
- Lucas, R. J., Peirson, S. N., Berson, D. M., Brown, T. M., Cooper, H. M., Czeisler, C. A.,... Brainard, G. C. (2014). Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends in Neurosciences*, 37(1), 1-9.
- Lung, F. W., Shue, B. C., & Chen, P.F. (2009). Personality and emotional response in schizophrenics with persistent auditory hallucination. *European Psychiatry*, 24, 470-475.
- Lunsford-Avery, J. R., Gonçalves, B. D., Brietzke, E., Bressan, R., Gadelha, A., Auerbach, R. P., & Mittal, V. A. (2017). Adolescents at clinical high risk for psychosis: circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 189, 37-42.
- Lynn-Starr, H., Bermak, J., Mao, L., Rodriguez, S., & Alphs, L. (2018). Comparison of long-acting and oral antipsychotic treatment effects in patients with schizophrenia, comorbid substance abuse, and a history of recent incarceration: An exploratory analysis of the PRIDE study. *Schizophrenia Research*, 194, 39-46.
- 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.
- Maeno, N., Kusunoki, K., Kitajima, T., Iwata, N., Ono, Y., Hashimoto, S.,... Ozaki, N. (2005). Personality of seasonal affective disorder analyzed by Tri-dimensional Personality Questionnaire. *Journal of Affective Disorders*, 85, 267-273.
- Malchow, B., Hasan, A., Fusar-Poli, P., Schmitt, A., Falkai, P., & Wobrock, T. (2013a). Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: A review of the available evidence. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263, 3-13.

- Malchow, B., Hasan, A., Schneider-Axmann, T., Jatzko, A., Gruber, O., Schmitt, A., ... Wobrock, T. (2013b). Effects of cannabis and familial loading on subcortical brain volumes in first-episode schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 263, S155-S168.
- Malone, S. K., Zemel, B., Compher, C., Souders, M., Chittmas, J., Thompson, A. L., & Lipman, T. H. (2016). Characteristics associated with sleep duration, chronotype, and social jet lag in adolescents. *The Journal of School Nursing*, 32, 120-131.
- Manoach, D. S., Pan, J. Q., Purcell, S. M., & Stickgold, R. (2016). Reduced sleep spindles in schizophrenia: a treatable endophenotype that links risk genes to impaired cognition? *Biological Psychiatry*, 80, 599-608.
- Mansour, H. A., Wood, J., Chowdari, K. V., Dayal, M., Thase, M. E., Kupfer, D. J., ... Nimgaonkar, V. L. (2005). Circadian phase variation in bi-polar I disorder. *Chronobiology International*, 22, 571-584.
- Margetić, B. A., Jakovljević, M., Ivanec, D., & Margetić, B. (2011). Temperament, character, and quality of life in patients with schizophrenia and their first-degree relatives. *Comprehensive Psychiatry*, 52, 425-430.
- Marquez-Arrico, J. E., & Adan, A. (2016). Personality in patients with substance use disorders according to the co-occurring severe mental illness: a study using the alternative five factor model. *Personality and Individual Differences*, 97, 76-81.
- 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, 752-759.
- Marquez-Arrico, J. E., Lopez-Vera, S., Prat, G., & Adan, A. (2016). Temperament and character dimensions in male patients with substance use disorders: Differences relating to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, 237, 1-8.
- Marquez-Arrico, J. E., Río-Martínez, L., Navarro, J. F., Prat, G., & Adan, A. (2019). Personality profile and clinical correlates of patients with substance use disorder with and without comorbid depression under treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 764.

- Marshall, C. R., Howrigan, D. P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D. S.,... Joa, I. (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nature Genetics*, 49(1), 27-35,1-3.
- Martensson, B., Pettersson, A., Berglund, L., & Ekselius, L. (2015). Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence. *Journal of Affective Disorders*, 182, 1-7.
- Martín, M., & Lorenzo, P. (2009). Conceptos fundamentales en drogodependencias. En P. Lorenzo, J. M. Ladero, J. C. Leza, & I. Lizasoain (Coords.), *Drogodependencias* (3ª Edición, pp.1-25). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Martínez-Domínguez, S., Penadés, R., Segura, B., González-Rodríguez, A., & Catalán, R. (2015). Influence of social cognition on daily functioning in schizophrenia: Study of incremental validity and mediational effects. *Psychiatry Research*, 225, 374-380.
- Martinez-Nicolás, A., & Blázquez, A. (2015). La hora de nuestro cuerpo. Monitorización ambulatoria circadiana. *Revista Eubacteria*, 33, (1697-0454), 22-28.
- Martinez-Nicolas, A., Guaita, M., Santamaría, J., Montserrat, J. M., Rol, M. A., & Madrid, J.A. (2017). Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep-disordered breathing: The Effect of CPAP. *Sleep*, 40(6), 1-11.
- 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, 382-393.
- Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, R., Rol, M. A., & Madrid, J.A. (2013). Uncovering different masking factors on wrist skin temperature rhythm in free-living subjects. *PLoS One*, 8(4), 1-10.
- Martins, S. S., & Gorelick, D. A. (2011). Conditional substance abuse and dependence by diagnosis of mood or anxiety disorders or schizophrenia in the U.S. population. *Drug and Alcohol Dependence*, 119, 28-36.

- Mazzoncini, R., Donoghue, K., Hart, J., Morgan, C., Doody, G. A., Dazzan, P.,... Fearon, P. (2010). Illicit substance use and its correlates in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 121, 351-358.
- McCarthy, N. S., Badcock, J. C., Clark, M. C., Knowles, E. E. M., Cadby, G., Melton, P. E.,... Jablensky, A. (2018). Assessment of cognition and personality as potential endophenotypes in the western Australian family study of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44(4), 908-921.
- McClung, C. A. (2007). Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 11, 222-232.
- 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. *Neuroscience*, 26(12), 9377-9381.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiological Reviews*, 30, 67-76.
- McHugh, C. M., Chun-Lee, R. S., Hermens, D. F., Corderoy, A., Large, M., & Hickie, I. B. (2019). Impulsivity in the self-harm and suicidal behavior of young people: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry Research*, 116, 51-60.
- McKnight-Eily, L. R., Eaton, D. K., Lowry, R., Croft, J. AB., Presley-Cantrell, L., & Perry, G. S. (2011). Relationships between hours of sleep and health related-risk behaviors in US adolescent students. *Preventive Medicine*, 53(4), 271-273.
- Mechri, A., Gassab, L., Slama, H., Gaha, L., Saou, M., & Krebs, M. O. (2010). Neurological soft signs and schizotypal dimensions in unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 175, 22-26.
- Meerkerk, G. J., van den Eijnden, R. J. J. M., Franken, I. H. A., & Garretsen, H. F. L. (2010). Is compulsive internet use related to sensitivity to reward and punishment, and impulsivity? *Computers in Human Behavior*, 26, 729-735.
- Mestre-Pintó, J. L., Domingo-Salvany, A., Martín-Santos, R., Torrens, M., & PsyCoBarcelona Group. (2014). Dual diagnosis screening interview to identify

psychiatric comorbidity in substance users: development and validation of a brief instrument. *European Addiction Research*, 20(1), 41-48.

- Meyhöfer, I., Kumari, V., Hill, A., Petrovsky, N., & Ettinger, U. (2017). Sleep deprivation as an experimental model system for psychosis: Effects on smooth pursuit, prosaccades, and antisaccades. *Journal of Psychopharmacology*, 31, 418-433.
- Micic, G., Lovato, N., Gradisar, M., Burgess, H. J., Ferguson, S. A., Kennaway, D. J., et al. (2015). Nocturnal melatonin profiles in patients with delayed sleep-wake phase disorder and control sleepers. *Journal of Biological Rhythms*, 30(5), 437-448.
- Miettunen, J., Lauronen, E., Kantojärvi, L., Veijola, J., & Joukamaa, M. (2008). Inter-correlations between Cloninger's temperament dimensions – A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 160, 106-114.
- Mike, T., Shaw, D. S., Forbes, E. E., Sitnick, S. L., & Hasler, B. P. (2016). The hazards of bad sleep: Sleep duration and quality as predictors of adolescent alcohol and cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 168, 335-339.
- Milojev, P., & Sibley, C. G. (2014). The stability of adult personality varies across age: Evidence from a two-year longitudinal sample of adult New Zealanders. *Journal of Research in Personality*, 51, 29-37.
- Milivojevic, D., Milovanovic, S. D., Jovanovic, M., Svrakic, D. M., Svrakic, N. M., Svrakic, S. M., & Cloninger, C. R. (2012). Temperament and character modify risk of drug addiction and influence choice of drugs. *The American Journal on Addictions*, 21, 462-467.
- Miquel, L., Roncero, C., López-Ortiz, C., & Casas, M. (2011). Diferencias de género, epidemiológicas y diagnósticas según eje I en pacientes con patología dual. *Adicciones*, 23(2), 165-172.
- Miskovic, M., Ravanic, D., Bankovic, D., Zivlak-Radulovic, N., Banjac, V., & Dragisic, T. (2018). The risk model of developing schizophrenia based on temperament and character. *Psychiatria Danubina*, 30(1), 57-63.
- 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. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 711-718.

- Moltisanti, A. J., Erris, C. R., Chavarria, J., Smith, C. E., & Taylor, J. (2018). Multi-traits profile and their relation to substance use problem and cluster B personality disorder features: A replication study. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 37(4), 252-274.
- Mongrain, V., Paquet, J., & Dumont, M. (2006). Contribution of the photoperiod at birth to the association between season of birth and diurnal preference. *Neuroscience Letters*, 406, 113-116.
- Montagud-Romero, S., Daza-Losada, M., Vidal-Infer, A., Maldonado, C., Aguilar, M. A., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2014). The novelty-seeking phenotype modulates de long-lasting effects of intermittent ethanol administration during adolescence. *PLoS One*, 9(3), doi: 10.1371/journal.pone.0092576.
- Moore, M., Flamez, B., & Szironi, M. (2018). Motivational interviewing and dual diagnosis: Enhancing self-efficacy and treatment completion. *Journal of Substance Use*, 23(3), 247-253.
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370, 319-328.
- Morojele, N., Saban, A., & Seedat, S. (2012). Clinical presentation and diagnostic issues in dual diagnosis disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 25, 181-186.
- Morris, C. J., Yang, J. N., Garcia, J. I., Myers, S., Bozzi, I., Wang, W.,... Scheer, F. A. J. L. (2015). Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 11217: E2225-E2234.
- Mueser, K. T., & Gingerich, S. (2013). Treatment of co-occurring psychotic and substance use disorders. *Social Work in Public Health*, 28, 424-439.
- Mulligan, L. D., Haddock, G., Emsley, R., Neil, S. T., & Kyle, S. D. (2016). High resolution examination of the role of sleep disturbance in predicting functioning

- and psychotic symptoms in schizophrenia: A novel experience sampling study. *Journal of Abnormal Psychology*, 125, 788-797.
- Najt, P., Fusar-Poli, P., & Brambilla, P. (2011). Co-occurring mental and substance abuse disorders: A review on the potential predictors and clinical outcomes. *Psychiatry Research*, 186(2-3), 159-164.
- Natale, V., & Adan A. (1999). Season of birth modulates the morning-ness-eveningness preference. *Neuroscience Letter*, 274,139-141.
- Natale, V., Adan, A., & Scapellato, P. (2005). Are seasonality of mood and eveningness closely associated? *Psychiatry Research*, 136, 51-60.
- Natale, V., Ballardini, D., Schumann, R., Mencarelli, C., & Magelli, V. (2008). Morningness-eveningness preference and eating disorders. *Personality and Individual Differences*, 45, 549-553.
- National Institute of Drug Abuse (2018). *Principles of drug addiction treatment: A research-based guide* (3<sup>th</sup> ed.). Maryland: Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos.
- National Research Council Committee. (2011). *Towards precision medicine. Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington, DC: National Academic Press.
- Niei-Pynttári, J. A., Sund, R., Putkonen, H., Vormaa, H., Wahlbeck, K., & Pirkola, S.P. (2013). Substance-induced psychoses converting into a schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(1), e94-e99.
- Noël, X., Brevers, D., Bechara, A., Hanak, C., Kornreich, C., Verbanck, P., & Le Bon, O. (2011). Neurocognitive determinants of novelty and sensation-seeking in individuals with alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 46, 407-415.
- Nolan, K. A., D'Angelo, D., & Hoptman, M. J. (2011). Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. *Psychiatry Research*, 187, 301-303.
- Nurnberger, J. I., Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., ... Reich, T. (1994). Diagnostic interview for genetic

studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry* 51(11), 849-864.

OASAS (2005). *Screening for co-occurring disorders using the Modified Mini Screen (MMS) Provider Implementation Plan*. New York State Office of Alcoholism and Substance Abuse Services, Albany (available at <https://www.oasas.ny.gov/treatment/COD/documents/ModMINIImpl.pdf>).

Observatorio Español de la Droga y las Adicciones (2018). *Informe 2018: alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad.

Oh, H. Y., Singh, F., Koyanagi, A., Jameson, N., Schiffman, J., & DeVlyder, J. (2016). Sleep disturbances are associated with psychotic experiences: Findings from the national comorbidity survey replication. *Schizophrenia Research*, 171, 74-78.

Ohi, K., Hashimoto, R., Yasuda, Y., Fukumoto, M. Yamamori, H., Iwase, M.,... Takeda, M. (2012). Personality traits and schizophrenia: Evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 198, 7-11.

Ohi, K., Shimada, T., Nitta, Y., Kihara, H., Okubo, T., Uehara, T. & Kawasaki, Y. (2016). The Five-Factor Model personality traits in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 240-34-41.

Oreland, L., Lagravinese, G., Toffoletto, S., Nilsson, K. W., Harro, J., Cloninger, C. R., & Comasco, E. (2018). Personality as an intermediate phenotype for genetic dissection of alcohol use disorder. *Journal of Neural Transmission*, 125, 107-130.

Organización Mundial de la Salud (1994). *Lexicón of alcohol ad drug terms*. Disponible en: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/lexicon\\_alcohol\\_drugs\\_spanish.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf)

Organización Mundial de la Salud (1992). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y otros problemas de salud (10ª revisión) (CIE-10)*. Madrid: Meditor.

- Ortiz-Tudela, E., Bonmatí-Carrión, M. A., & De la Fuente, M. (2012). La cronodisrupción como causa de envejecimiento. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 47(4), 168-173.
- Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolas, A., Albares, G., Segarra, F., Campos, M., Estivill, E.,... Madrid, J. A. (2014). Ambulatory circadian monitoring (ACM) based on thermometry, motor activity and body position (TAP): A comparison with polysomnography. *Physiology & Behavior*, 126, 30-38.
- Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolas, A., Campos, M., Roi, 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), 1-11. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000996
- Osler, W. (1899). Address to the students of the Albany Medical College. *Albany Medical Annals*, 20, 307-309.
- Ouzir, M. (2013). Impulsivity in schizophrenia: a comprehensive update. *Aggression and Violent Behavior*, 18, 247-254.
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *Lancet*, 388, 86-97.
- Ozburn, A. R., Falcon, E., Mukherjee, S., Guillman, A., Arey, R., Spencer, S., & McClung, C. A. (2013). The role of Clock in ethanol-related behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 38(12), 2393-2400.
- Paavonen, V., Luoto, K., Koivukangas, A., Lassila, A., Leinonen, E., & Kampman, O. (2016). Temperament and character profiles associated with depression and treatment response in patients with or without comorbid substance abuse. *Psychiatry Research*, 245, 250-258.
- Pačesová, D., Volfová, B., Červená, K., Hejnová, L., Novotný, J., & Bendová, Z. (2015). Acute morphine affects the rat circadian clock via rhythms of phosphorylated ERK1/2 and GSK3 $\beta$  kinases and Per1 expression in the rat suprachiasmatic nucleus. *British Journal of Pharmacology*, 172(14), 3638-3649.
- Palmer, R. H. C., Knopik, V. S., Rhee, S. H., Hopper, C. J., Corley, R. C., Young, S. E., ... Hewitt, J. K. (2013). Prospective effects of adolescent indicators of behavioral disinhibition on DSM-IV alcohol, tobacco, and illicit drug dependence in young adulthood. *Addictive Behaviors*, 38(9), 2415-2421.

- Palmer, R. H. C, Young, S. E., Hopfer, C. J., Corley, R. P., Stallings, M. C., Crowley, T. J., & Hewitt, J. K. (2009). Developmental epidemiology of drug use and abuse in adolescence and young adulthood: Evidence of generalized risk. *Drug Alcohol and Dependence*, 102, 78-87.
- Pedrero-Pérez, E. J. (2009). Evaluación de la impulsividad funcional y disfuncional en adictos a sustancias mediante el inventario de Dickman. *Psicothema*, 21(4), 585-591.
- Pedrero-Pérez, E. J., & Rojo-Mota, G. (2008). Diferencias de personalidad entre adictos a sustancias y población general. Estudio con el TCI-R de casos clínicos con controles emparejados. *Adicciones*, 20(3), 251-262.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruíz-Sánchez de León, J. M., Olivar-Arroyo, A., Rojo-Mota, G., Llanero-Luque, M., & Puerta-García, C. (2011). Diferencias de personalidad entre adictos al alcohol y controles emparejados: relación con sintomatología frontal y subtipos de adictos. *Psichotema*, 23(1), 100-106.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Rojo-Mota, G., Llanero-Luque, M., Olivar-Arroyo, A., Bouso-Sainz, J. C., & Puerta-García, C. (2009). Versión española del Cuestionario Disejecutivo (DEXSp): propiedades psicométricas en adictos y población no clínica. *Adicciones*, 21, 155-166.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Rojo-Mota, G., Llanero-Luque, M., & Puerta-García, C. (2012). Caracterización neuropsicológica de la impulsividad funcional y disfuncional en adictos a sustancias: implicaciones clínicas. *Adicciones*, 24(1), 51-58.
- Penadés, R., Catalán, R., López-Vílchez, I., Arias, B., González-Rodríguez, A., Galán, A. M., & Gastó, C. (2013a). Brain-derived neurotrophic factor as a potential biomarker of cognitive recovery in schizophrenia. *World Journal of Psychiatry*, 3(4), 93-102.
- Penadés, R., García-Rizo, C., Bioque, M., González-Rodríguez, A., Cabrera, B., Mezquida, G., & Bernardo, M. (2015). The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2, 172-178.
- Penadés, R., López-Vílchez, I., Catalán, R., Arias, B., González-Rodríguez, A., García-Rizo, C.,... Bernardo, M. (2018). BDNF as a marker of response to cognitive

- remediation in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *Schizophrenia Research*, 197, 458-464.
- Penadés, R., Pujol, N., Catalán, R., Massana, G., Rametti, G., García-Rizo, C.,... Junqué, C. (2013b). Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: A structural and functional neuroimaging study. *Biological Psychiatry*, 73(10), 1015-1023.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Validación de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 22(4), 171-177.
- Pérez-Gálvez, B., García-Fernández, L., Vicente-Manzanaro, M. P., Oliveras-Valenzuela, M. A., & Lahoz-Lafuente, M. (2010). Validación española del Drug Abuse Screening Test (DAST-20 y DAST-10). *Salud y Drogas*, 10(1), 35-50.
- Peritogiannis, V. (2015). Sensation/novelty seeking in psychotic disorders: A review of the literature. *World Journal of Psychiatry*, 22(51), 79-87.
- Perna, G., & Nemeroff, C. B. (2017). Personalized medicine in psychiatry: Back to the future. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 1-2, 1.
- Perreau-Lenz, S., & Spanagel, R. (2015). Clock genes x stress x reward interactions in alcohol and substance use disorders. *Alcohol*, 49(4), 351-357.
- Perreau-Lenz, S., Zghoul, T., Rodríguez de Fonseca, F., Spanagel, R., & Bilbao, A. (2009). Circadian regulation of central ethanol sensitivity by the mPer2 gene. *Addiction Biology*, 14, 253-259.
- Perry, J. L., & Carroll, M.E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology*, 200, 1-26.
- Perry, R. I., Krmpotich, T., Thompson, L. L., Mikulich-Gilbertson, S. K., Banich, M. T., & Tanabe, J. (2013). Sex modulates approach systems and impulsivity in substance dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 222-227.
- Peters, B. D., de Haan, L., Vlieger, E., Majoie, C. B., den Heeten, G. J., & Linszen, D. H. (2009). Recent-onset schizophrenia and adolescent cannabis use: MRI evidence for structural hyperconnectivity. *Psychopharmacology Bulletin*, 2, 75-87.

- Pocivavsek, A., & Rowland, L. M. (2018). Basic neurosciences illuminates causal relationship between sleep and memory: Translating to schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44, 7-14.
- Portaluppi, F., Smolensky, M. H., & Touitou, Y. (2010). Ethics and methods for biological rhythm research on animal and human beings. *Chronobiology International*, 27(9-10), 1911-1929.
- Potenza, M. N., Sofuoglu, M., Carroll, K. M., & Rounsaville, B.J. (2011). Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addiction. *Neuron*, 24, 695-712.
- Prat, G. & Adan, A. (2011). Influence of circadian tipology on drug compsumption, hazardous alcohol use, and hangover symptoms. *Chronobiology International*, 28(3), 248-257.
- Priester, M. A., Browne, T., Iachini, A., Clone, S., DeHart, D., & Seay, K. D. (2016), Treatment access barriers and disparities among individuals with co-occurring mental health and substance use disorders: An integrative literature review. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 61, 47-59.
- Probst, T., Pryss, R. C., Langguth, B., Rauschecker, J. P., Schobel, J., Reichert, M.,... Zimmermann, J. (2017). Does tinnitus depend on timeof-day? An ecological momentary assessment study with the "TrackYourTinnitus" application. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 253.
- Proesser, P. A., Stowie, A., Amicarelli, M., Nackenoff, A. G., Blakely, R. D., & Glass, J. D. (2014). Cocaine modulates mammalian circadian clock timing by decreasing sertotinin transport in the SNC. *Neuroscience*, 275, 184-193.
- 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.
- Putilov, A. (2017). Owls, larks, swifts, woodcocks and they are not alone: A historical review of methodology for multidimensional self-assessment of individual differences in sleep-wake pattern. *Chronobiology Internationa*, 34, 426-437.

- Rabin, R. A., Zakzanis, K. K., & George, T. P. (2011). The effects of cannabis on neurocognition in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 128, 111–116.
- Rahman, S. A., Kollara, A., Brown, T. J., Casper, R. F. (2008). Selectively filtering short wavelengths attenuates the disruptive effects of nocturnal light on endocrine and molecular circadian phase markers in rats. *Endocrinology*, 149,6125-6135.
- Rajaratnam, S. M., & Arendt, J. (2001). Health in a 24-h society. *The Lancet*, 358, 999-1005.
- Ramos-Grille, I., Gomà-i-Freixanet, M., Aragay, N., Valero, S., & Vallés, V. (2015). Predicting treatment failure in pathological gambling: The role of personality traits. *Addictive Behaviors*, 43, 54-59.
- Randler, C., & Rahafar, A. (2017). Latitude affects morningness-eveningness: Evidence for the environmental hypothesis based on a systematic review. *Scientific Reports*, 7: 39976.
- Reeve, S., Emsley, R., Sheaves, B., & Freeman, D. (2017). Disrupting sleep: the effects of sleep loss on psychotic experiences tested in an experimental study with mediation analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), 662-671.
- Reeve, S., Sheaves, B., & Freeman, D. (2015). The role of sleep dysfunction in the occurrence of delusions and hallucinations: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 42, 96-115.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F.K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264, 2511-2518.
- Reinberg, A., & Ashkenazi, I. (2003). Concepts in human biological rhythms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5(4), 327-342.
- Reininghaus, U., Dutta, R., Dazzan, P., Doody, G. A., Fearon, P., Lappin, J.,... Jones, P. B. (2015). Mortality in schizophrenia and other psychosis: A 10-years follow-up of the AESOP first-episode cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 41(3), 664-673.

- Reno, R. M. (2004). Personality characterizations of outpatients with schizophrenia, schizophrenia with substance abuse, and primary substance abuse. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(10), 672-681.
- Ribeiro-Santos, R., Lucio-Teixeira, A., & Vinicius-Salgado, J. (2014). Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: A systematic review. *Current Neuropharmacology*, 12(3), 273-280.
- Richardson, J. T. E. (2011). Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educational Research and Reviews*, 6, 135-147.
- Ridgewell, C., Blackford, J. U., McHugo, M., & Heckers, S. (2017). Personality traits predicting quality of life and overall functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 182, 19-23.
- Ringen, P. A., Vaskinn, A., Sundet, K., Engh, J. A., Jónsdóttir, H., Simonsen, C.,... Andreassen, O. A. (2010). Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 40(8), 1337-1347.
- Roberts, D. C., Brebner, K., Vincler, M., & Lynch, W. (2002). Patterns of cocaine self-administration in rats produced by various access conditions under a discrete trials procedure. *Drug and Alcohol Dependence*, 67, 291-299.
- Robins, L. N., Cottler, L. B., Bucholz, K. K., Compton, W. M., North, C. S., & Rourke, K. M. (2000). *Diagnostic interview schedule for the DSM-IV (DIS-IV)*. Washington University School of Medicine, St Louis.
- Rodríguez-Cintas, L., Daigre, C., Braquehais, M. D., Palma-Alvarez, A. R. F., Grau-López, L., Ros-Cucurull, E., ... Roncero, C. (2018). Factors associated with lifetime suicidal ideation and suicide attempts in outpatients with substance use disorders. *Psychiatry Research*, 162, 440-445.
- Rodríguez-Cintas, L., Daigre, C., Grau-López, L., Barral, C., Pérez-Pazos, J., Voltes, N., ... Roncero, C. (2016). Impulsivity and addiction severity in cocaine and opioid dependent patients. *Addictive Behaviors*, 58, 104-109.
- Rodríguez-Jiménez, R., Aragüés, M., Jiménez-Arriero, M. A., Ponce, G., Muñoz, A., Bagny, A., Hoenicka, A., & Palomo, T. (2008). Patología dual en pacientes

psiquiátricos hospitalizados: prevalencia y características generales. *Investigación Clínica*, 49(2), 195-205.

Rodríguez-Jiménez, R., Bagney, A., Martínez-Gras, I., Ponce, G., Sánchez-Morla, E. M., Aragües, M.,... Paolomo, T. (2010). Executive function in schizophrenia: Influence of substance use disorder history. *Schizophrenia Research*, 118, 34-40.

Rodríguez-Sánchez, J. M., Ayesa-Arriola, R., Mata, I., Moreno-Calle, T., Pérez-Iglesias, R., González-Blanch, C.,... Crespo-Facorro, B. (2010). Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 124, 142–151.

Roennenberg, T., & Merrow, M. (2016). The circadian clock and human health. *Current Biology*, 26, R432-R443.

Rognli, E. B., Bramness, J. G., Skurtveit, S., & Bukten, A. (2017). Substance use and sociodemographic background as risk factors for lifetime psychotic experiences in a non-clinical sample. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 74, 42–47.

Rol de Lama, M. A., Sánchez-Férez, J. A., & Ordóñez, M. (2006). Técnicas de estudio del sistema circadiano. En J.A. Madrid & M.A. Rol de Lama (Eds.), *Cronobiología Básica y Clínica* (pp. 123-150). Madrid: Editec@Red

Roncero, C., Barral, C., Grau-López, L., Ros-Cucurull, E., & Casas, M. (2016a). Patología dual en esquizofrenia. En N. Szerman, C. Roncero & N. Casas (Dirs.). *Protocolos de Intervención en Patología Dual*. Barcelona: Edikamed.

Roncero, C., Barral, C., Rodríguez-Cintas, L., Pérez-Pazos, J., Martínez-Luna, N., Casas, M., & Grau-López, L. (2016b). Psychiatric comorbidities in opioid-dependent patients undergo a replacement therapy programme in Spain: the PROTEUS study. *Psychiatry Research*, 243, 174-181.

Roncero, C., Castells, X., & Casas, M. (2007). Psicoestimulantes en esquizofrenia dual. En N. Szerman, C. Alvarez, & M. Casas. (Eds). *Patología dual en esquizofrenia, opciones terapéuticas* (pp. 87-97). Barcelona: Glosa.

Roncero, C., Daigre, C., Barral, C., Ros-Cucurull, E., Grau-López, L., Rodríguez-Cintas, L., Tarifa, N., Casas, M., & Valero, S. (2014). Neuroticism associated with cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients: A cross-sectional observational study. *Public Libray of Science*, 9 (9), 1-7.

- Roncero, C., Daigre, C., Gonzalvo, B., Valero, S., Castells, X., Grau-López, L.,... Casas, M. (2013). Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients. *European Psychiatry*, 28(3), 141-146.
- Roncero, C., Daigre, C., Grau-López, L., Rodríguez-Cintas, L., Barral, C., Pérez-Pazos, J., ... Casas, M. (2013). Cocaine-induced psychosis and impulsivity in cocaine-dependent patients. *Journal of Addictive Diseases*, 32(3), 263–273.
- Roozen, H. G., van der Kroft, P., van Marle, H. J. & Franken, I. H. A. (2011). The impact of craving and impulsivity on aggression in detoxified cocaine-dependent patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 40(4), 414-418.
- Roennenberg, T., Kantermann, T., Juda, M., Vetter, C., & Allebrandt, K. V. (2013). En A. Kramer, & M. Mellow (Eds). *Circadian clock*, (pp.311-331). Springer, Berlin: Heidelberg.
- 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. (2015). Sleep, circadian rhythms and alcohol: Introduction and overview. *Alcohol*, 49(4), 297. <http://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.04.002>
- 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.
- Rubio, G., Torrens, M., Calatayud, M., & Haro, G. (2010). Modelos asistenciales en patología dual. En G. Haro, J. Bobes, M. Casas, J. Didia, & G. Rubio (Eds.), *Tratado sobre patología dual. Reintegrando la salud mental* (pp.655-668). Barcelona: Mra Ediciones.
- Ruiz-Sánchez de León, J. M., Pedrero-Pérez, E. J., Olivar-Arroyo, A., Llanero-Luque, M., Rojo-Mota, G., & Puerta-García, C. (2010). Personalidad y sintomatología frontal en adictos y población no clínica: hacia una neuropsicología de la personalidad. *Adicciones*, 22, 233-244.

- Sacks, S., Melnick, G., Coen, C., Banks, S., Friedmann, P. D., Grella, C., Knight, K., & Zlotnick, C. (2007). CJDATS Co-Occurring Disorders Screening Instrument (CODSI) for Mental Disorders (MD): A validation study. *Criminal Justice and Behavior* 34(9), 1198-1216.
- 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.
- Sahbaz, C., Özer, O. F., Kurtulmus, A., Kirpınar, I., Sahin, F., & Guloksuz, S. (2019). Evidence for an association of serum melatonin concentrations with recognition and circadian preferences in patients with schizophrenia. *Metabolic Brain Disease*, 34, 865-874.
- 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.
- Salgado-Delgado, R., Osorio, A. T., Saderi, N., & Escobar, C. (2011). Disruption of circadian rhythms: A crucial factor in the etiology of depression. *Depression Research and Treatment*, 839743.
- San, L. (2004). Estrategias diagnósticas en patología dual. En *Consenso del SEP sobre patología dual* (Psiquiatría Editores) (pp.39-51). Barcelona: Arsmedica, S.L.
- San, L., Arranz, B., Arrojo, M., Becoña, E., Bernardo, M., Caballero, L.,... Zorilla, I. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3-5.
- Sánchez-Peña, J., Álvarez-Cotoli, P., & Rodríguez-Solano, J.J. (2012). Psychiatric disorders associated with alcoholism: 2 year follow-up of treatment. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40 (3), 129-135.
- Santens, E., Claes, L., Dierckx, E., Luyckx, K., Peuskens, H., & Dom, G. (2018). Personality profiles in substance use disorders: Do they differ in clinical symptomatology, personality disorders and coping? *Personality and Individual Differences*, 131, 61-66.

- Sara, G. E., Burgess, P. M., Malhi, G. S., Whiteford, H. A., & Hall, W. C. (2014). The impact of cannabis and stimulant disorders on diagnostic stability in psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(4), 349-356.
- Sara, G. E., Large, M. M., Matheson, S. L., Burgess, P. M., Malhi, G. S., Whiteford, H. A., & Hall, W. D. (2015). Stimulant use disorders in people with psychosis: A meta-analysis of rate and factors affecting variation. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(2), 106-117.
- Sarabia, J. A., Martinez-Nicolas, A., Madrid, J. A., Rol, M. A., Ortiz-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. Murcia: University of Murcia (2010).
- Sarabia, J. A., Rol de Lama, M. A., Mendiola, P., & Madrid, J.A. (2008). Circadian rhythm or wrist temperature in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Psychology & Behavior*, 95, 570-580.
- Sarra, A., Fontanella, L., D'Egidio, F., & Frattone, P. (2013). The dimensional assessment of personality in drug addicts: a mixed-effects Rasch model approach. *Quality & Quantity*, 48(6), 3025-3036.
- Sasidharan, A., Kumar, S., Nair, A. K., Lukose, A., Marigowda, V., John, J. P., & Kutty, B. M. (2017). Further evidences for sleep instability and impaired spindle-delta dynamics in schizophrenia: A whole night poly-somnography study with neuroloop-gain and sleep-cycle analysis. *Sleep Medicine*, 38, 1-13.
- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: A meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia Bulletin*, 39, 979-992.
- Scalzo, F., Hulbert, C. A., Betts, J. K., Cotton, S. M., & Chanen, A. M. (2017). Substance use in youth with borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorders*, 9, 1-16.
- Schiffer, B., Müller, B. W., Scherbaum, N., Forsting, M., Wiltfang, J., Leygraf, N., & Gizewski, E. R. (2010). Impulsivity-related brain volume deficits in schizophrenia-addiction comorbidity. *Brain*, 133, 3093-3103.

- Schilling, C., Schlipf, M., Spietzack, S., Rausch, F., Eisenacher, S., Englisch, S.,... Schredl, M. (2017). Fast sleep spindle reduction in schizophrenia and healthy first-degree relatives: Association with impaired cognitive function and potential intermediate phenotype. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 267, 213-224.
- Schippers, G. M., Broekman, T. G., Buchholz, A., Koeter, M. W. J., & van den Brink, W. (2010). Measurements in the Addictions for Triage and Evaluation (MATE): An instrument based on the World Health Organization family of international classifications. *Addiction*, 105(5), 862-871.
- Schmidt, L. M., Hesse, M., & Lykke, J. (2011). The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia -a 15 year follow up study: dual diagnosis over 15 years. *Schizophrenia Research*, 130, 228-233.
- Schmoll, S., Boyer, L., Henry, J.-M., & Belzeaux, R. (2015). Frequent visitors to psychiatric emergency service: Demographical and clinical analysis. *L'Encéphale* 41(2), 123–29.
- Schneider, K. (1959). *Clinical psychopathology*. New York: Grune and Stratton.
- Schnell, T., Koethe, D., Daumann, J., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2009). The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 205(1), 45–52.
- Shiloh, R., Munitz, H., Stryjer, R., Weizman, A. (2007). A significant correlation between ward temperature and the severity of symptoms in schizophrenia inpatients – a longitudinal study. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 478-482.
- Shiloh, R., Portuguese, S., Bodinger, L., Katz, N., Sigler, M., & Hermesh, H. (2003). Increased corneal temperature in drug-free male schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 49-52.
- Shiloh, R., Schapir, L., Bar-Ziv, D., Stryjer, R., Konas, S., Louis, R., ... Valevski, A. (2009b). Association between corneal temperature and mental status of treatment-resistant schizophrenia inpatients. *European Psychopharmacology*, 19, 654-658.

- Shiloh, R., Weizman, A., Stryjer, R., Kahan, N., & Waitman, D.-A. (2009a). Altered thermoregulation in ambulatory schizophrenia patients: A naturalistic study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(2), 163-170.
- Shin, S. H., Hong, H. G., & Jeon, S. M. (2012). Personality and alcohol use: The role of impulsivity. *Addictive Behaviors*, 37(1), 102-107.
- Sim, M., Kim, J. H., Yim, S. J., Cho, S.-J., & Kim, S. J. (2012). Increase in harm avoidance by genetic loading of schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 53(4), 372-378.
- Skene, D. J., Lockley, S. W., Thapan, K., & Arendt, J. (1999). Effects of light on human circadian rhythms. *Reproduction Nutrition Development*, 39, 295-304.
- Skinner, H. A., & Goldberg A. (1986). Evidence for a drug dependence syndrome among narcotic users. *British Journal of Addiction*, 81, 479-484.
- 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.
- Smith, M. J., Cloninger, C. R., Harms, M. P., & Csernansky, J. G. (2008). Temperament and character as schizophrenia-related endophenotypes in non psychotic siblings. *Schizophrenia Research*, 104, 198-205.
- Smith, M. J., Cobia, D. J., Wang, L., Alpert, K. I., Cronenwett, W. J., Goldman, M. B., ... Csernansky, J. G. (2014). Cannabis-related working memory deficits and associated subcortical morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 40 (2), 287-299.
- Snitz, B. E., McDonald, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 179-194.
- Soehner, A. M., Kaplan, K. A., & Harvey, A. G. (2013). Insomnia comorbid to severe psychiatric illness. *Sleep Medicine Clinics*, 8(3), 361-371.
- Sofin, Y., Danker-Hopfe, H., Gooren, T., & Neu, P. (2017). Predicting inpatient detoxification alcohol and drug dependent patients: The influence of sociodemographic environment, motivation, impulsivity, and medical comorbidities. *Journal of Addiction*, 2017: e6415831.

- Sommer, I. E., Bearden, C. E., van Dellen, E., Breetvelt, E. J., Duijff, S. N., Maijer, K.... Vorstman, J. A. S. (2016). Early interventions in risk groups for schizophrenia: What are we waiting for? *NPJ Schizophrenia*, 2, 16003.
- Song, Y. Y., Kang, J. I., Kim, S. J., Lee, M. K., Lee, E., & An, S.K. (2013). Temperament and character in individuals at ultra-high risk for psychosis and with first-episode schizophrenia: Associations with psychopathology, psychosocial functioning, and aspects of psychological health. *Comprehensive Psychiatry*, 54, 1161-1168.
- Spanagel, R., Pendyala, G., Abarca, C., Zghoul, T., Sanchis-Segura, C., Magnone, M. C., ... Albrecht, U. (2005). The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nature Medicine*, 11(1), 35-42. <http://doi.org/10.1038/nm1163>
- Spitzer, R. L. (1983). Psychiatric diagnosis: Are clinicians still necessary? *Comprehensive Psychiatry*, 24, 399-411.
- 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, 782-790.
- Stahl, S. (2014). *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Barcelona: Aula Médica.
- Staiger, P. K., Dawe, S., Richardson, B., Hall, K., & Kambouropoulos, N. (2014). Modifying the risk associated with an impulsive temperament: A prospective study of drug dependence treatment. *Addictive Behaviors*, 39, 1676-1681.
- Stevens, L., Goudriaan, A., Verdejo-García, A., Dom, G., Roeyers, H., & Vanderplasschen, W. (2015). Impulsive choice predicts short-term relapse in substance dependent individuals attending an inpatient detoxification program. *Psychological Medicine*, 45(10), 2083-2093.
- Steward, T., Mestre-Bach, G., Vintró-Alcaraz, C., Agüera, Z., Jiménez-Murcia, S., Granero, R., & Fernández-Aranda, F. (2017). Delay discounting of reward and impulsivity in eating disorders: From anorexia nervosa to binge eating disorder. *European Eating Disorder Review*, 25(6), 601-606.

- Stinus, L., Cador, M., & Caille, S. (2012). Repeated episodes of heroin cause enduring alterations of circadian activity in protracted abstinence. *Brain Sciences*, 2, 421-433.
- Stowell, R. (1991). Dual diagnosis issues. *Psychiatric Annals*, 21, 98-104.
- Stowie, A. C., Amicarelli, M. J., Prosser, R. A., & Glass, J. D. (2015). Chronic cocaine causes long-term alterations in circadian period and photic entrainment in the mouse. *Neuroscience*, 284, 171–179.
- 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.
- Sun, Y., Guo, W., Li, G., He, S., & Lu, H. (2018). Increased synthetic drug abuse and trends in HIV and syphilis prevalence among female drug users from 2010-2014 from Beijing, China. *International Journal of STD and AIDS*, 29(1), 30-37.
- Suokas, J. T., Perala, J., Suominen, K., Saarni, S., Lonnqvist, J., & Suvisaari, J.M. (2010). Epidemiology of suicide attempts among persons with psychotic disorder in the general population. *Schizophrenia Research*, 124(1-3), 22-28.
- Svrakic, D. M., Whitehead, C., Przybeck, T. R., & Cloninger, C. R. (1993). Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 991-999.
- Swartz, M. S., Wagner, H. R., Swanson, J. W., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Canive, J. M.,... Lieberman, J. A. (2006). Substance use in persons with schizophrenia: Baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(3), 164-72.
- Swendsen, J., Ben-Zeev, D., & Granholm, E. (2011). Real-time electronic ambulatory monitoring of substance use and symptom expression in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 168(2), 202-209.
- Szerman, N. (2016). Patología dual, enfermedad mental/cerebral. En N. Szerman, C. Roncero & N. Casas (Dirs.). *Protocolos de Intervención en Patología Dual*. Barcelona: Edikamed.

- Szerman, N., & Martínez-Raga, J. (2015). Dual disorders: Two different mental disorders? *Advances in Dual Diagnosis*, 8(2), 61-64.
- Szerman, N., & Peris, L. (2019). Precision psychiatry and dual disorders. *Journal of Dual Diagnosis*, DOI: 10.1080/15504263.2018.1512727.
- Szerman, N., Vega, P., Grau-López, L., Barral, C., Basurte-Villamor, I., Mesías, B.,... Roncero, C. (2014). Dual diagnosis resources needs in Spain: A national survey of professionals. *Journal of Dual Diagnosis*, 10(2), 84-90.
- Takahashi, J. S., Hong, H. K., Ko, C. H., & McDearmon, E. L. (2008). The genetics of mammalian circadian order and disorder: Implications for physiology and disease. *Nature Reviews Genetics*, 9, 764-775.
- Talamo, A., Centorrino, F., Tondo, L., Dimitri, A., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2006). Comorbid substance-use in schizophrenia: Relation to positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 86(1-3), 251-255.
- 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.
- Tang, V. K., Pato, M. T., Sobell, J. L., Hammond, T. C., Valdez, M. M., Lane, C. J.,... Pato, C. N. (2016). Substance use associated with short sleep duration in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 171B, 525-533.
- Tassino, B., Migliaro, A., Estevan, I. & Silva, A. (2018). El reloj biológico frente a los desafíos de la modernidad. *Revista electronica de Innovación en Enseñanzas de las Ciencias*, 2(1), 113-126.
- Taylor, E. M., Murphy, A., Boyapati, V., Ersche, K. D., Flechais, R., Kuchibatla, S.,... ICCAM Platform (2016). Impulsivity in abstinent alcohol and polydrug dependence: A multidimensional approach. *Psychopharmacology*, 233, 1487-1499.
- Teixidó, E., Espelt, A., Sordo, L., Bravo, M. J., Sarasa-Renedo, A., Indave, B. I.,... Brugal-puig, 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, P., & Daum, I. (2008). Working memory and multi-tasking in paranoid schizophrenia with and without comorbid substance use disorder. *Addiction*, 103(5), 774–786.
- Thomas, P., He, F., Mazumdar, S., Wood, J., Bhatia, T., Gur, R. C.,... Deshpande, S. N. (2018). Joint analysis of cognitive and circadian variation in schizophrenia and bipolar I disorder. *Asian Journal of Psychiatry*, 38, 96-101.
- Tobin, D. L., Holroyd, K. A., Reynolds, R. V., & Kigal, J. K. (1989). The hierarchical factor structure of the Coping Strategies Inventory. *Cognitive Therapy Research*, 13, 343-361.
- Toftdahl, N. G., Nordentoft, M., & Hjorthøj, C. (2016). Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: A nationwide Danish population-based study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(1), 129–140.
- Togay, B., Noyan, H., Tasdelen, R., & Ucok, A. (2015). Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode. *Psychiatry Research*, 229(1-2), 525-256.
- Tomita, T., Kaneda, A., Nakagami, T., Kaneko, S., & Yasui-Furukori, N. (2015). Changes in the Temperament and Character Inventory dimensions after paroxetine treatment in patients with major depressive disorder. *Human Psychopharmacology*, 30(5), 334–40. <http://doi.org/10.1002/hup.2479>
- Tonetti, L., Fabbri, M., & Natale, V. (2009). Relationship between circadian typology and big five personality domains. *Chronobiology International*, 26, 337-347.
- Torrens, M. (2008). Patología dual: situación actual y retos de futuro. *Adicciones*, 20(4), 315-320.
- Torrens, M., Gilchrist, G., & Domingo-Salvany, A. (2011). Psychiatric comorbidity in illicit drug users: Substance-induced versus independent disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 113, 147-156.
- Torrens, M., Mestre, J., & Díaz, L. (2010). Instrumentos diagnósticos en Patología Dual. En G. Haro, J. Bobes, M. Casas, J. Didia & G. Rubio (Eds.), *Tratado sobre Patología Dual. Reintegrando la salud mental* (pp.655-668). Barcelona: Mra Ediciones.

- Torrens, M., Mestre-Pintó, J. I., Montanari, L., Vicente, J., & Domingo-Salvany, A. (2017). Dual diagnosis: An European perspective. *Adicciones*, 29, 3-5.
- Tosato, S., Lasalvia, A., Bonetto, C., Mazzoncini, R., Cristofalo, D., De Santi, K.,..., & PICOS-VENETO Group. (2013). The impact of cannabis use on age of onset and clinical characteristics in first-episode psychotic patients. Data from the Psychosis Incident Cohort Outcome Study (PICOS). *Journal of Psychiatric Research*, 47(4), 438–444.
- Touitou, Y., & Haus, E. (1994). *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*. Berlin: Springer Verlag.
- Touitou, T. M. (2013). Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *Journal of Physiology*, 1074, 323-326.
- Tsaousis, I. (2010). Circadian preferences and personality traits: A meta-analysis. *European Journal of Personality*, 24, 356-373.
- Trull, T. J., Freeman, L .K., Vebares, T. J., Choate, A. M., Helle, A. C., & Wycoff, A. M. (2018). Borderline personality disorder and substance use disorders: An updated review. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, 19, 5:15.
- Turkington, A., Mulholland, C. C., Rushe, T. M., Anderson, R. McCaul, R., Barret, S. L.,... Cooper, S.J. (2009). Impact of persistent substance misuse on 1-year outcome in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 195, 242-248.
- United Nations Office on Drugs and Crime (2017). *World Drug Report*. Viena: UNODC. Available at: [http://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet\\_1\\_EXSUM.pdf](http://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_1_EXSUM.pdf)
- Uptegrove, R., Manzanares-Teson, N., & Barnes, N. M. (2014). Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 155(1-3), 101-108.
- Usieto, E. G., Pernia, M. C., & Pascual, C. (2006). Intervención integral de los trastornos psicóticos con trastorno por usos de sustancias comórbido desde una unidad de patología dual. *Rehabilitación Psicosocial*, 3(1), 26-32.
- Valero, S., Daigre, C., Rodríguez-Cintas, L., Barral, C., Gomà-i-Freixanet, M., Ferrer, M.... Roncero, C. (2014). Neuroticism and impulsivity: their hierarchical

- organization in the personality characterization of drug-dependent patients from a decision tree learning perspective. *Comprehensive Psychiatry*, 55, 1227-1233.
- Van Cauter, E., Linkowski, P., Kerkhofs, M., Hubain, P., L'Hermite-Baleriaux, M., Leclercq, R.,... Mendlewicz, J. (1991). Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48, 348-356.
- van Dijk, F. A., Schirmbeck, F., de Haan, L., & for Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. (2018). A longitudinal analysis of the effects of neuroticism and extraversion on subjective well-being in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 259, 538-544.
- VanderVeen, J. D., Hershberger, A. R., & Cyders, M.A. (2016). UPPS-P model impulsivity and marijuana use behaviors in adolescents: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 168, 181-190.
- van Marken-Lichtenbelt, W. D., Daanen, H. A. M., Wouters, L., Fronczek, R., 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 Os, J., Delespaul, P., Wigman, J., Myin-Germeys, I., & Wischers, M. (2013). Beyond DSM and ICD: Introducing “precision diagnosis” for psychiatry using momentary assessment technology. *World Psychiatry*, 12(2), 113-117.
- van Os, J., & Jones, P.B. (2001). Neuroticism as a risk factor for schizophrenia. *Psychological Medicine*, 31(6), 1129-1134.
- van Os, J., van, d. S., Islam, M. A., Gülöksüz, S., Rutten, B. P., & Simons, C. J. (2017). Evidence that polygenic risk for psychotic disorder is expressed in the domain of neurodevelopment, emotion regulation and attribution of salience. *Psychological Medicine*, 47(14), 2421-2437.
- Van Someren, E. J. W. (2000). More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. *Chronobiology International*, 13, 313-354.
- 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, 505-518.
- van Wamel, A., van Rooijen, S., & Kroon, H. (2015). Integrated treatment: the model and european experiences. En G. Dom & F. Moggi (Eds.), *Co-occurring Addictive and Psychiatric Disorders* (pp.27-45). Berlin: Springer Berlin Heidelberg.
- Verdejo-García, A., Verdejo-Román, J., Albein-Urios, N., Martínez-González, J. M., & Soriano-Mas, C. (2017). Brain substrates of social decision-making in dual diagnosis: cocaine dependence and personality disorders. *Addiction Biology*, 22(2), 457-467.
- Verhulst, B., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2015). The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Medicine*, 45, 1061-1072.
- Vigil-Colet, A., Morales-Vives, F., & Tous, J. (2008). The relationships between functional and dysfunctional impulsivity and aggression across different samples. *The Spanish Journal of Psychology*, 11(2), 480-487.
- Vladimirov, D., Niemelä, S., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Ala-Mursula, L., Auvinen, J., Timonen, M., & Miettunen, J. (2018). Cloninger's temperament dimensions and longitudinal alcohol use in early midlife: A northern finland birth cohort 1966 study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42(10), 1924-1932.
- Vrbova, K., Prasko, J., Ociskova, M., Holuvoba, M., Kantor, K., Kolek, A.,... Slepecky, M. (2018). Suicidality, self-stigma, social anxiety and personality traits in stabilized schizophrenia patients – a cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1415-1424.
- Vreeker, A., Boks, M. P. M., Abramovic, L., Verkooijen, S., van Bergen, A. H., Hillegers, M. H. J., ... GROUP Investigators. (2016). High educational performance is a distinctive feature of bipolar disorder: A study on cognition in bipolar disorder, schizophrenia patients, relatives and controls. *Psychological Medicine*, 46(4), 807–818.
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M. ... Sebat, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320, 539-543.

- Wang, J. L., Lim, A. S., Chiang, W. Y., Hsieh, W. H., Lo M. T., Schneider, J. A., Saper, C. B. (2015). Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Annals of Neurology*, 78, 317-322.
- Wang, X., Mozhui, K., Li, Z., Mulligan, M. K., Ingels, J. F., Zhou, X.,... Lu, L. (2012). A promoter polymorphism in the Per3 gene is associated with alcohol and stress response. *Translational Psychiatry*, 2, e73.
- Washio, Y., Higgins, S. T., Heil, S. H., McKerchar, T. L., Badger, G. J., Skelly, J. M., & Dantona, R. L. (2011). Delay discounting is associated with treatment response among cocaine-dependent outpatients. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 19(3), 243-248.
- Webb, I. C., Baltazar, R. M., Wang, X., Pitchers, K. K., Coolen, L. M., & Lehman, M. M. (2009). Diurnal variations in natural and drug reward, mesolimbic tyrosine hydroxylase, and clock gene expression in the male rat. *Journal of Biological Rhythms*, 24(6), 465-476.
- Wehr, T. A. (2018). Bipolar mood cycles and lunar tidal cycles. *Molecular Psychiatry*, 23(4), 923-931.
- Wellman, R. J., Contreras, A. G. A., Dugas, E. N., O', E. K., Loughlin, & O', J.L., Loughlin (2014). Determinants of substained binge drinking in young adults. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, 38, 1409-1415.
- Wennman, H., Kronholm, E., Partonen, T., Peltonen, M., Vasankari, T., & Borodulin, K. (2015). Evening tipology and morning tiredness associates with low leisure time physical activity and high sitting. *Chronobiology International*, 33, 1090-1100.
- Welsh, D. K., Takahashi, J. S., & Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic Nucleus: cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, 72, 551-577.
- Westra, H. A., Aviram, A., & Doell, F. K. (2011). Extending motivational interviewing to the treatment of major mental health problems: current directions and evidence. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 56(11), 643-650.
- Wetherill, R. R., Squeglia, L. M., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, 230(4), 663-671.

- Whelan, R., Conrod, P. J., Poline, J. B., Lourdusamy, A., Banaschewski, T., Barker, G. J.,... Consortium I. (2012). Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks. *Nature Neuroscience*, 15, 920-925.
- Whelan, R., Watts, R., Orr, C. A., Althoff, R. R., Artigues, E., Banaschewski, T.,... IMAGEN Consortium (2014). Neuropsychological profiles of current and future adolescent alcohol misusers. *Nature*, 512, 185-189.
- Winstanley, E. L., Gay, J., Roberts, L., Moseley, J., Hall, O., Beeghly, B. C.,... Somoza, E. (2012). Prescription drug abuse as a public health problem in Ohio: A case report. *Public Health Nursing*, 29(6), 556-562.
- Wittchen, H. U., Jacobi, M., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., ... Steinhausen, H.C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679.
- Wobrock, T., Sittinger, H., Behrendt, B., D'Amelio, R., & Falkai, P. (2009). Comorbid substance abuse and brain morphology in recent-onset psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 259(1), 28-36.
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 382, 1575-1586.
- WHO (1998). *Composite International Diagnostic Interview (CIDI Core, Version 2.1)*. WHO, Geneva.
- Woods, S.W. (2003). Chlorpromazine Equivalent Doses for the Newer Atypical Antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 663-667.
- World Medical Association. 2013??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/>
- Wright, K. P., McHill, A. W., Birks, B. R., Griffin, B. R., Rusterholz, T., & Chinoy, E. D. (2013). Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle. *Current Biology*, 23, 1554-1558.

- Wulff, K., Dijk, D.J., Middleton, B., Foster, R. G., & Joyce, E. M. (2012). Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 200, 308-316.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 472-485.
- Xu, S., Gao, Q., Ma, L., Fan, H., Mao, H, Liu, J., & Wang, W. (2015). The Zuckerman-Kuhlman personality questionnaire in bipolar I and II disorders: A preliminary report. *Psychiatry Research*, 226(1), 357-360.
- Yang, C., Li, X., Wu, Y., Shen, Q., Zeng, Y., Xiong, Q., ... Luo, X. (2018). Comprehensive integrative analyses identify GLT8D1 and CSNK2B as schizophrenia risk genes. *Nature communications*, 9:838.
- Yates, N. J. (2016). Schizophrenia: The role of sleep and circadian rhythms in regulating dopamine and psychosis. *Reviews in the Neurosciences*, 27, 669-687.
- Youssef, I. M., Fahmy, M. T., Haggag, W. L., Mohamed, K. A., & Baalash, A. A. (2016). Dual diagnosis and suicide probability in poly-drug users. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 26(2), 130–133.
- Zack, M., Lobo, D., Biback, C., Fang, T., Smart, K., Tatone, D., ... Kennedy, J. L. (2019). Impulsivity moderates the effects of dopamine D2 and mixed D1-D2 antagonists in individuals with gambling disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 20, xxx
- Zanini, M., Castro, J., Coelho, F. M., Bittencourt, L., Bressan, R., Tufik, S., & Brietzke, E. (2013). Do sleep abnormalities and misaligned sleep/circadian rhythm patterns represent early clinical characteristics for developing psychosis in high risk populations? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37, 2631-2637.
- 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.
- Zhornitsky, S., Rizkallan, E., Pampoulova, T., Chiasson, J. P., Lipp, O., Stip, E., & Potvin, S. (2012). Sensation-seeking, social anhedonia and impulsivity in

substance use disorder patients with and without schizophrenia and in non-abusing schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 200, 237-241.

Zhornitsky, S., Tikász, A., Rizkallah, É., Chiasson, J.-P., & Potvin, S. (2015). Psychopathology in substance use disorder patients with and without substance-induced psychosis. *Journal of Addiction*, 2015, 843762.

Zilberman, N., Yadid, G., Efrati, Y., Neumark, Y., & Rassovsky, Y. (2018). Personality profiles of substance and behavioral addictions. *Addictive Behaviors*, 82, 174-181.

Zimmerman, M., & Mattia, J.I. (2001). The Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire: development, reliability and validity. *Comprehensive Psychiatry*, 42(3), 175-189.

Zoccali, R., Muscatello, M. R. A., Bruno, A., Bilardi, F., De Stefano, C., Felletti, E., ... Meduri, M. (2007). Temperament and character dimensions in opiate addicts: Comparing subjects who completed inpatient treatment in therapeutic communities vs. incompleters. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 33(5), 707-715.

Zornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Sánchez-Solis, M., Rol, M. A., Larqué, E., & Madrid, J. A. (2011). Assessment of circadian rhythms of both skin temperature and motor activity in infants during the first 6 months of life. *Chronobiology International*, 28, 330-337.

Zuckerman, M. (1991). *Psychobiology of personality*. New York: Cambridge University Press.

Zuckerman, M., Kuhlman, D. M., Joireman, J., Teta, P., & Kraft, M. (1993). A comparison of three structural models of personality: the big three, the big five, and the alternative five. *Journal of Personality and Social Psychology*, 65, 757-768.

Zuckerman, M. (2002). Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ): An alternative five-factorial model. In B. De Raad & M. Perugini (Eds.), *Big five assessment* (pp. 377-396). Seattle, W.A.: Hogrefe & Huber.



# ANEXOS

## Anexo 1. Historia clínica



Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología  
Grupo de Investigación en Neuropsicología  
Facultad de Psicología  
Pg. Vall d'Hebron 171  
08035 Barcelona

Proyecto de investigación “Psicobiología de la patología dual”

### HISTORIA CLÍNICA

#### Datos sociodemográficos

Código: EEAG: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: Sexo:

Estado civil: Soltero/a Hijos:  
Pareja estable / Casado/a  
Divorciado/a  
Separado/a  
Viudo/a

Convivencia: Sólo/a  
Acompañado/a de

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 En paro  
Pensionista  
ILT

### Antecedentes médicos y psiquiátricos

Concomitancia de patología orgánica (respiratoria, cardiovascular...): SI NO

Especificar

Ingresos o intervenciones médicas: Duración:

Antecedentes psiquiátricos personales: SI NO

Especificar

Intentos previos de suicidio: SI NO Especificar nº

Presencia de trastorno psiquiátrico en familiar de 1º grado: SI NO

Especificar

Presencia de trastorno por uso de sustancias en familiar de 1º grado: SI NO

Especificar

### Diagnóstico psiquiátrico (DSM)

Diagnóstico actual:

Inicio del trastorno:

Nº ingresos psiquiátricos: Duración:

Tratamiento farmacológico actual:

Nombre:	Dosis diaria:	Duración:

Tratamiento psicológico actual:

Tratamientos farmacológicos anteriores:

Nombre/a:	Dosis diaria:	Duración:
-----------	---------------	-----------

Tratamientos psicológicos anteriores:

**Diagnóstico relacionado con sustancias (DSM)**

Diagnóstico actual:

Inicio del trastorno:

Tiempo de abstinencia:

Recaídas:      SI      NO      Especificar nº:      ¿Cuánto hace?

Nº ingresos por consumo:      Duración:

Problemas legales:      SI      NO      Especificar

Problemas familiares:      SI      NO      Especificar

Problemas laborales:      SI      NO      Especificar

Tratamiento farmacológico actual:

Nombre:	Dosis diaria:	Duración:

Tratamiento psicológico actual:

Tratamientos farmacológicos anteriores:

Nombre/s:	Dosis diaria:	Duración:
-----------	---------------	-----------

Tratamientos psicológicos anteriores:

**Consumo de otras sustancias**

Consumo de nicotina      SI      NO      Cantidad diaria:

Tiempo que hace que es fumador:

Consumo de café      SI      NO      Cantidad diaria:

Consumo de te      SI      NO      Cantidad diaria:

Consumo de cafeína      SI      NO      Cantidad diaria:

(Refrescos tipo coca-cola)

Consumo de alguna otra sustancia:



## Anexo 2. Consentimiento informado



Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología  
Grupo de Investigación en Neuropsicología  
Facultad de Psicología  
Pg. Vall d'Hebron 171  
08035 Barcelona

### Proyecto de investigación “Psicobiología de la patología dual”

Apreciado Sr/Sra.

Solicitamos su colaboración para participar en el proyecto de investigación “Psicobiología de la patología dual”, que se está realizando por el Grupo de Investigación en Neuropsicología, de 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.

#### ¿Cuál es el objetivo del estudio?

El objetivo de este estudio es el de profundizar en el conocimiento de las posibles características genéticas, 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 qué 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 una serie de 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 realizará unas tareas de rendimiento, algunas de ellas presentadas en el ordenador y otras que se las pasará el profesional. Además, el primer día de exploración se le colocará un reloj que lleva incorporado un aparato de registro de la temperatura corporal periférica, la actividad y la exposición a la luz, el cual llevará durante dos días sin que ello le impida realizar todas sus actividades habituales (se lo puede sacar para ducharse) y que devolverá el siguiente día de exploración. Es muy importante que, durante los días que lleve el dispositivo, lo mantenga en óptimas condiciones y haga un uso responsable del mismo. Se prevé que las sesiones de exploración duren entre 1 h. y 1,5 h., dependiendo de la rapidez con la que se responda o ejecute las tareas.

Para el estudio de la información genética se le recogerá una muestra de saliva coincidiendo con uno de los días de su evaluación. A su muestra de saliva se le asignará un código con un número a fin de que no se le pueda identificar directamente.

Asimismo, la participación en el presente estudio requerirá que nos haya de facilitar la siguiente información: concomitancia de patología orgánica, intentos de suicidio, antecedentes personales y familiares, tanto psiquiátricos como de consumo de sustancias, diagnóstico actual y edad de inicio, tratamiento, número de ingresos hospitalarios y duración, recaídas en el consumo y presencia/ausencia de problemática psicosocial, para poder así realizar un seguimiento a los 3, 6 y 12 meses posteriores a su participación.

#### **¿Qué beneficios se espera obtener?**

La participación en el proyecto no modifica ni condiciona en modo alguno la atención y asistencia que recibe en su centro. 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 sólo a su persona sino a todas las personas afectadas por esta patología.

#### **¿Es voluntaria mi participación en este estudio?**

La participación en este estudio es totalmente voluntaria y se puede retirar de él en cualquier momento sin que deba dar explicaciones a nadie.

#### **¿Cómo trataremos las muestras biológicas?**

La obtención de la muestra de saliva mencionada más arriba no comporta inconveniente alguno, más allá de la posibilidad de que usted sea nuevamente contactado/a para obtener una nueva muestra en el caso de que la primera no resulte suficiente para realizar los análisis.

1. Usted tiene derecho a revocar el consentimiento prestado, solicitando la destrucción o anonimización de la muestra, aunque tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.
2. Los análisis se realizarán en la Universidad de Barcelona y los datos obtenidos serán guardados de forma dissociada una vez finalizado este proyecto de investigación, y podrán ser utilizados para proyectos futuros sobre adicción y patología dual.
3. Usted tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, si bien éstos no estarán disponibles hasta finalizar el análisis de todos los datos del estudio.
4. Toda la información sobre usted y su enfermedad será tratada de forma confidencial y sólo podrán tener acceso a ella los profesionales responsables de su atención relacionados con el presente estudio.

5. A raíz de los análisis que se realicen sobre su muestra biológica (saliva) se obtendrá información relativa a su salud. Si usted desea tener conocimiento sobre dicha información nos lo puede solicitar. No obstante, nosotros no realizaremos ninguna interpretación clínica de la información.

### **¿Cómo trataremos sus datos personales?**

En este proyecto trataremos sus datos personales de acuerdo con lo que establece la normativa de protección de datos personales. En este sentido, le informamos de lo siguiente:

1. El responsable del tratamiento de sus datos personales es la Secretaría General de la Universidad de Barcelona, con dirección postal Gran Vía de les Corts Catalanes, 585, 08007 Barcelona, y dirección de correo electrónico [secretaria.general@ub.edu](mailto:secretaria.general@ub.edu)
2. La finalidad es la realización de proyectos de investigación en el ámbito de la adicción y la patología dual.
3. La base jurídica es el consentimiento, que podrá revocar en cualquier momento. Los datos recogidos son necesarios para poder realizar el tratamiento indicado.
4. Los datos personales se conservarán mientras sean necesarios de acuerdo con la finalidad que motivó su recogida.
5. Los destinatarios de los datos son la propia Universidad y, si existen, los encargados de tratamiento. No se contempla la cesión de datos a terceros, excepto obligación legal. En este supuesto, únicamente se enviarán los datos necesarios.
6. Puede acceder a sus datos, solicitar su rectificación, supresión, oposición, portabilidad o limitación del tratamiento, mediante un escrito dirigido a la Secretaría General de la Universidad de Barcelona por correo postal (Gran Vía de les Corts Catalanes, 585, 08007 Barcelona), o por correo electrónico ([secretaria.general@ub.edu](mailto:secretaria.general@ub.edu)). Es necesario adjuntar una fotocopia del DNI o de otro documento válido que le identifique.
7. Si considera que sus derechos no se han atendido adecuadamente puede comunicarse con el Delegado de Protección de Datos de la UB por correo postal (Travessera de les Corts, 131-159, Pavelló Rosa, 08028, Barcelona), o por correo electrónico ([protecciodedades@ub.edu](mailto:protecciodedades@ub.edu)).
8. También tiene derecho a presentar una reclamación ante la Autoridad Catalana de Protecció de Dades.

### **Más información**

Si desea más información sobre este proyecto puede solicitarla a los profesionales de este estudio.

**Consentimiento informado del paciente para participar en el estudio  
“Psicobiología de la patología dual”**

Yo, Sr. /Sra. (*nombre y apellidos*) .....

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.

Y tras haber comprendido toda la información que se me ha facilitado, con la firma de este documento accedo a participar en la investigación “Psicobiología de la patología dual”

Asimismo,

- He leído la información relativa al tratamiento de mis datos personales, incluidos los datos de salud, y consiento explícitamente su tratamiento en los términos indicados.

(Firma del paciente)

(Firma del investigador)

En \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 20



