



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Rendimiento neurocognitivo y ritmicidad circadiana de pacientes con patología dual en tratamiento: influencia del trastorno mental comórbido

Ana Belén Serrano Serrano

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

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

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



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología

Programa de Doctorado Psicología Clínica y de la Salud

**Rendimiento neurocognitivo y ritmicidad circadiana
de pacientes con patología dual en tratamiento:
influencia del trastorno mental comórbido**

TESIS DOCTORAL

Ana Belén Serrano Serrano

DIRECTORA

Dra. Ana Adan Puig

Barcelona, 2020

A mis padres, Mariano y Juana,

*“porque amar es un arte
y no todo el mundo
es artista”.*

*Nunca dejes que nadie te diga que no puedes hacer algo.
Ni siquiera yo.
Si tienes un sueño, tienes que protegerlo (...).
Si quieres algo ve a por ello y punto.*

(Will Smith)

AGRADECIMIENTOS

El anhelo de aprendizaje, trabajo e independencia me condujeron a Barcelona... La vida es un camino hacía sí mismo, varios intentos, diversos bocetos, diferentes senderos... Cada persona camina y la resuelve como puede. El viaje no acaba nunca...

El camino de la tesis se ha hecho largo... a veces creía que inacabable... La idea de trabajar y, en paralelo, realizar el doctorado no era tan compatible o tan fácil como pensaba... Hubo momentos en los que motivación y otros añadidos tampoco acompañaban.... Sin embargo, me resistía a la decisión de abandonarla... Mi directora, la Dra. Ana Adan Puig, abrió la puerta a una de mis principales inquietudes y no se podía quedar a medias... oportunidad por la que primeramente le doy las gracias. Pero, sobre todo, quiero agradecerle la perseverancia, un año tras otro, para que yo continuase. Ha sido fundamental y necesario, Ana, que tú no tirases la toalla.

Han sido muchas horas de coordinación, de trayectos, de compartir y de ayudarnos... Hemos compartido no sólo intereses y objetivos, dudas y aprendizajes sino estados y cambios vitales, ideas, comprensión, risas y buenas intenciones. Nadie mejor que vosotras, Laura y Julia, para saber y para entender. Gracias por ser grandes compañeras, profesionales y amigas. Gracias por cuidarme.

Es imprescindible mi agradecimiento a los centros derivadores, a los profesionales y, especialmente, a todos los pacientes/usuarios que voluntariamente aceptaron participar en este estudio con el interés principal de contribuir al conocimiento de la patología dual.

El despertador no conoce el despuntar del día, solo la negrura de la noche, tampoco entiende de fines de semana ni festivos. Junto a él, un tarro de crema nivea eterno... Briosamente se embadurnaba las manos. Luego, se enfundaba algunos dedos en esparadrapo y, entre bromas y tan apaciblemente, se metía en la cama. Sus manos, a pesar del potingue, siempre rasguñaban, pero nunca yo se lo decía... Papa, no sabes la fuerza que tiene ese tarro inagotable en mí y lo que ha supuesto los últimos meses... como todo y tanto que me has enseñado, sin ni siquiera ser consciente.

“Tu tranquila, y come”. Palabras de sosiego que disimulan la preocupación... Invariables, siempre suenan en el momento oportuno. Vienen siempre acompañadas de consejos y recomendaciones inspiradas en un querer profundo y verdadero, y en la sabiduría de los años... Son palabras que me conocen muy bien, que me abrazan, que saben sin saber, que me aguantan, que aceptan, que confían en que puedo y me animan a intentarlo... Igual que un eco se han propagado en mi cabeza en los últimos meses... Como una hechicera, mama, tus palabras son mágicas y más que eso...

No me alcanza la expresión, papa y mama, para agradecerlos... para deciros la integridad que me aportáis, la importancia que tenéis en mi vida y en lo que soy, lo mucho que os quiero y lo orgullosa que me siento de vosotros. No entendéis de estudios ni de doctorados... pero sabéis de lo esencial,

aquello que es fundamental para la persona en la vida. Disciplina y libertad, trabajo y dignidad, compasión y fortaleza, bondad y coraje, y que nunca falte verdad y sentido del humor. Gracias por creer en mí, por respetar mis decisiones y apoyarlas, desde siempre. Me habéis dado tanto y con tanto esmero que es imposible que algún día me vaya de vuestro lado.

Tú no lo sabes... sin embargo, entre lo descubierto y el silencio, escondes un alma de grandeza. A tu manera, la que tú sabes y yo también, deseas lo mejor para mí, me comprendes y me apoyas. Gracias, hermano.

Esos ojillos negros que me esperan en alerta y me buscan ilusionados cada vez que llega el tren... se apagaban y pacientemente se conformaban esta navidad... Aquí están, mi gitana bonita, las noches que no pude dormir contigo y todo el tiempo que no te pude dedicar... Por muchos encuentros con las mismas ganas y por muchos ratos juntas! Que te voy a comer, niña, como tú me sigas mirando!!!!

Cuatro fuegos de diferentes colores que brillan con luz propia. Calientan con la misma intensidad y todos aportan algo especial y admirable. Hace 18 años que salí de Bullas y apenas lo hemos notado... porque sabemos que va más allá del tiempo y de la distancia, que se trata de momentos, de luchar por nuestros sueños, de comprender, de respetar y de no juzgar, de potenciar, de construir, de reír, de ser libres, de intuir y de comprobar, de autenticidad y de guardar... Os lo he dicho muchas veces y, sobre todo, últimamente con esta hipersensibilidad y romanticismo que me ha acompañado... Me hacéis sentir enormemente orgullosa y plena. Gracias Paqui, Loli, Rous y Virginia por estar siempre, sea lo que sea, pese a lo que pese. Os quiero mucho!

Fue un vuelo acompañados, con mucha ilusión y muy bonito. Comencé este proyecto a tu lado... Has convivido con mi inquietud de aprendizaje profesional, con mi trabajo, con mis ganas y desmotivación. Con tardes de fines de semana en las que tenía que corregir pruebas y redactar informes... Vivimos muchos momentos buenos y otros más regulares... Siempre me acompañaste con tolerancia y con aliento en todo! Eres una parte principal de este objetivo y de mi historia, gracias Rodri!!

Una mirada... ninguna palabra podrá más que eso. Nos encontramos sin buscar... Pronto supimos que era el principio, el primer Albor, de algo auténtico, único y eterno. Gracias mi *gitanako* por estar sin estar, en esto y en todo lo demás... cada uno de todos los días desde entonces. Por este sueño nuestro que, aún con todas las dificultades, estamos haciendo realidad. F&1.

"El viaje no acaba nunca. Sólo los viajeros acaban. E incluso éstos pueden prolongarse en memoria, en recuerdo, en relatos (...). El fin de un viaje es sólo el inicio de otro. Hay que ver lo que no se ha visto, ver otra vez lo que ya se vio (...) para trazar caminos nuevos a su lado.

Hay que comenzar de nuevo el viaje. Siempre. El viajero vuelve al camino."

(Saramago. Viaje a Portugal)

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	11
ÍNDICE DE FIGURAS	13
Capítulo 1. LA PATOLOGÍA DUAL, INFLUENCIA DEL TRASTORNO MENTAL COMÓRBIDO	15
1.1. Definición y características generales	17
1.2. Epidemiología y características sociodemográficas	18
1.3. Evaluación y diagnóstico.....	20
1.4. Perfil clínico del paciente con patología dual: influencia del trastorno mental comórbido ..	26
1.4.1 Esquizofrenia dual	27
1.4.2 Bipolar dual.....	28
1.4.3 Depresión mayor dual	29
1.5. Hipótesis etiológicas y neurobiológicas en patología dual.....	30
1.6. Abordaje terapéutico: prevención y tratamiento.....	33
Capítulo 2. RENDIMIENTO NEUROCOGNITIVO Y PATOLOGÍA DUAL	37
2.1. Relevancia e implicaciones de la neurocognición en salud mental	39
2.2. Deterioro cognitivo y consumo de sustancias.....	42
2.3. Variables moduladoras o influyentes.....	44
2.4. Rendimiento neurocognitivo del paciente con patología dual: influencia del trastorno mental comórbido.....	49
2.4.1 Esquizofrenia dual	50
2.4.2 Bipolar dual	51
2.4.3 Depresión dual	53
Capítulo 3. RITMICIDAD CIRCADIANA Y PATOLOGÍA DUAL	55
3.1. Definición y relevancia de la ritmicidad circadiana en la salud	57
3.2. Sistema circadiano.....	60
3.2.1 Bases neurobiológicas	60
3.2.2 Evaluación de los ritmos circadianos: tipología circadiana y temperatura corporal periférica	62
3.3. Expresión rítmica circadiana y consumo de sustancias	66
3.4. Ritmicidad circadiana en el paciente con patología dual: influencia del trastorno mental comórbido	70
3.4.1 Esquizofrenia dual	71
3.4.2 Bipolar dual	72
3.4.3 Depresión dual	74
Capítulo 4. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	77
4.1. Justificación	79
4.2. Objetivos	80

4.2.1	Objetivos generales.....	80
4.2.2	Objetivos específicos.....	80
4.3.	Hipótesis.....	81
Capítulo 5. MÉTODO	83
5.1.	Participantes.....	85
5.2.	Instrumentos de evaluación.....	86
5.2.1	Características sociodemográficas y clínicas.....	86
5.2.2	Rendimiento neurocognitivo.....	90
5.2.3	Ritmicidad circadiana.....	96
5.3.	Procedimiento.....	98
5.4.	Análisis estadísticos.....	100
Capítulo 6. RESULTADOS	103
6.1.	Sociodemográficos y clínicos.....	105
6.2.	Rendimiento neurocognitivo.....	109
6.2.1	Primer grupo de tareas cognitivas.....	109
6.2.2	Segundo grupo de tareas de funcionamiento ejecutivo.....	112
6.2.3	Relación de la inteligencia premórbida y características clínicas.....	115
6.3.	Ritmicidad circadiana.....	118
6.3.1	Temperatura corporal periférica.....	118
6.3.2	Horarios de sueño-vigilia.....	122
6.3.3	Tipología circadiana.....	123
Capítulo 7. DISCUSIÓN	127
7.1.	Características sociodemográficas y clínicas.....	129
7.2.	Rendimiento neurocognitivo.....	134
7.3.	Ritmicidad circadiana.....	142
7.4.	Fortalezas y limitaciones.....	148
7.5.	Líneas futuras de investigación.....	151
Capítulo 8. CONCLUSIONES	153
REFERENCIAS	159
ANEXOS	191
Anexo 1.	Historia clínica.....	193
Anexo 2.	Consentimiento informado.....	197

RESUMEN

El término de Patología Dual (PD) hace referencia a la coexistencia o concurrencia de, al menos, un Trastorno por Uso de Sustancias (TUS) y un Trastorno Mental (TM) en una misma persona. Si bien existe una amplia variedad de combinaciones posibles dada la naturaleza heterogénea de esta condición, en este trabajo se ha considerado la comorbilidad de tres TM severos muy prevalentes en PD (esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor). La relevancia de la PD se relaciona con su etiología y expresión fenotípica compleja en la que intervienen múltiples factores de riesgo y/o protección. Se suma a ello la elevada prevalencia, gravedad clínica y psicosocial, difícil manejo terapéutico y peor pronóstico funcional global. A día de hoy, la correcta detección, diagnóstico e intervención terapéutica en PD es una tarea difícil y un desafío pendiente entre los profesionales e investigadores del ámbito de la salud mental y las adicciones.

La evidencia científica y la práctica clínica demuestra que en pacientes duales existen variaciones cognitivas y de ritmicidad circadiana asociadas al tipo de TM comórbido, que derivan en implicaciones clínicas y funcionales de diferente impacto. Por consiguiente, el objetivo de la presente tesis doctoral consistió en explorar tales diferencias y la interrelación con otras variables sociodemográficas y clínicas atendiendo al tipo de diagnóstico psiquiátrico comórbido. Con ello se pretende contribuir al conocimiento de un perfil diferencial en pacientes duales según la patología comórbida que pueda trasladarse al desarrollo de posibles intervenciones preventivas y de estrategias terapéuticas más dirigidas a sus necesidades individuales.

La investigación abarcó tres áreas de estudio. En la primera se analizaron las variables sociodemográficas y clínicas de los tres grupos de pacientes duales en tratamiento, permitiendo definir y precisar características asociadas al diagnóstico psiquiátrico y su riesgo o influencia en el inicio y desarrollo del trastorno comórbido. La segunda consistió en la evaluación del rendimiento neurocognitivo, el análisis del efecto que la inteligencia premórbida tiene en el mismo y la interrelación de ambos con variables clínicas. Las alteraciones cognitivas se consideran endofenotipos de algunos TM y en los últimos años, diferencias individuales en la actividad cerebral y un buen funcionamiento premórbido se han relacionado con el mejor rendimiento cognitivo y funcional. Por tanto, en PD la consideración de alteraciones neurocognitivas y el posible impacto en éstas del TM comórbido pueden ser predictores del pronóstico y adherencia al tratamiento. Por último, se exploraron las diferencias en la expresión rítmica circadiana –temperatura corporal periférica (TCP), horarios de sueño-vigilia y tipología circadiana– incluyendo la comparación con un grupo de controles sanos (CS) y la influencia del tipo de tratamiento ambulatorio o residencial (mayoritariamente en comunidad terapéutica) que realizaban los pacientes. La evidencia señala alteraciones rítmicas circadianas tanto en pacientes TUS como en algunos TM, sugiriendo que éstas

podrían ser una característica clínica significativa que afecta la aparición y el curso del trastorno comórbido. Sin embargo, los datos en pacientes duales, aunque escasos, apuntan la existencia de recuperación rítmica asociada al tiempo de abstinencia y al tipo de tratamiento.

Se evaluó un total de 114 participantes varones de edades comprendidas entre 20 y 50 años. Todos ellos con diagnóstico de PD en tratamiento ambulatorio o residencial. Los participantes fueron divididos en tres grupos atendiendo al diagnóstico psiquiátrico comórbido de esquizofrenia (SZ+=38), bipolar (BP+=37) o depresión mayor (DM+=39). No se contemplaron como TUS los trastornos relacionados con el consumo de cafeína ni de nicotina, aunque se registraron los datos relativos al consumo de ambas sustancias. Fueron criterios de inclusión al estudio la vinculación regular al tratamiento, estabilidad clínica, remisión inicial del TUS (no inducido) y abstinencia mínima de tres meses y hasta un año.

Los resultados indicaron que los pacientes con SZ+ presentaron indicadores de mayor riesgo para el inicio y mantenimiento del trastorno comórbido así como de mayor gravedad social y clínica, como inactividad laboral por discapacidad/incapacidad, nivel más bajo de estudios, una edad de inicio tanto del TM como del TUS más temprana, más antecedentes familiares de consumo, uso simultáneo de más sustancias y más consumo de nicotina. A diferencia de éstos, los pacientes con DM+ mostraron una edad media superior, mayor probabilidad de estar separado/divorciado y de tener hijos, desempleo por paro o baja laboral, edad de inicio del TM más tardía, pauta más reducida de fármacos y menor consumo de nicotina. Además, la mitad de ellos se encontraba realizando tratamiento intensivo en comunidad terapéutica. Los BP+ se situaron en una posición intermedia en la mayoría de variables, si bien destacaron en más años de estudios y menor dependencia de la adicción. Respecto al rendimiento cognitivo, el funcionamiento premórbido estuvo conservado en los tres grupos, así como las habilidades visuconstructivas y espaciales, y el *span* atencional. El aprendizaje y memorial verbal estuvieron afectados en SZ+ y relativamente conservados en DM+ y BP+, exceptuando la memoria inmediata. Destaca un buen procesamiento de la información en DM+, con algunas dificultades en SZ+ y BP+. El funcionamiento ejecutivo de los tres grupos fue adecuado excepto en la tarea TMT, donde SZ+ y BP+ mostraron déficits en la inhibición cognitiva de secuencias automáticas y flexibilidad mental. La inteligencia premórbida influyó en casi todos los dominios cognitivos evaluados y, en menor medida, también la edad de los pacientes, la duración de la abstinencia, la estabilidad clínica y la edad de inicio tanto del TUS como del TM.

En cuanto a la expresión rítmica circadiana, los pacientes SZ+, seguidos de BP+, mostraron una acrofase más tardía y un mínimo y mesor más elevados que DM+ y CS. Los pacientes DM+ presentaron mayor amplitud y estabilidad del ritmo respecto a los otros grupos de pacientes y a CS. Además, DM+ fueron predominantemente matutinos, dormían menos horas al día y se levantaban

más temprano. Todos los grupos diagnóstico aportaron una menor fragmentación del ritmo comparados con CS. El índice de circadianidad fue menor en SZ+ y DM+ que el observado en CS y según el rango normativo. Por otra parte, respecto a los pacientes residenciales, aquellos ambulatorios presentaron un valor mínimo, mesor y L10 más elevado, una acrofase más tardía y un retraso de la hora central del periodo de vigilia. También refirieron mayor duración de sueño diario, horas más tardías de levantarse y acostarse así como una tipología intermedia. Junto al tipo de tratamiento, la edad, la abstinencia y el consumo de nicotina fueron factores indicativos de afectación o recuperación rítmica.

Tales hallazgos apuntan la importancia de la preservación o recuperación cognitiva y circadiana en la funcionalidad de los pacientes duales, siendo indicadores de ello la inteligencia premórbida y el tratamiento residencial, respectivamente. Entre las implicaciones preventivas y clínicas que se derivan destaca el incluir en primeros episodios y a edades más avanzadas evaluaciones neuropsicológicas y del CI premórbido e incorporar intervenciones para enriquecer la reserva cognitiva en caso necesario. Así mismo, evaluar el estado rítmico circadiano antes y a lo largo del tratamiento, incorporando estrategias cronoterapéuticas en los pacientes ambulatorios.

En conclusión, el presente trabajo es un primer aporte en el conocimiento del perfil cognitivo y circadiano diferencial según el trastorno mental severo comórbido al que deberán seguir futuros estudios. Progresar en esta línea sin duda contribuirá, por un lado, a la detección de posibles marcadores de vulnerabilidad. Por otro lado, al establecimiento de objetivos y estrategias de tratamiento más adecuadas, orientadas a la prevención o rehabilitación de estos déficits y alteraciones, así como a mantener cambios de comportamiento y hábitos saludables a medio y largo plazo para la evitación de recaídas.

ABSTRACT

The term Dual Pathology (DP) refers to the coexistence or concurrence of at least one Substance Use Disorder (SUD) and a Mental Disorder (MD) in the same person. Although there is a wide variety of possible combinations given the heterogeneous nature of this condition, this work has considered the comorbidity of three very prevalent severe MDs in DP (schizophrenia, bipolar disorder and major depression). The relevance of DP seems to be related to its etiology and complex phenotypic expression in which multiple risk and protection factors are involved. Added to this is the high prevalence, clinical and psychosocial severity, difficult therapeutic management and worse overall functional prognosis. Today, the correct detection, diagnosis and therapeutic intervention in DP is a difficult task and a pending challenge among professionals and researchers in the fields of mental health and addictions.

Scientific evidence and clinical practice show that in dual patients there are cognitive and circadian rhythmic variations associated with the type of comorbid MD, which may result in clinical and functional implications of different impact. Therefore, the objective of the present doctoral thesis was to explore such differences and the interrelation with other sociodemographic and clinical variables based on the type of comorbid psychiatric diagnosis. Our purpose is to try to contribute to the knowledge of a differential profile in dual patients according to the comorbid pathology that could be transferred to the development of possible preventive interventions and therapeutic strategies especially directed to their individual needs.

This research covered three areas of study. First, the sociodemographic and clinical variables of the three groups of dual patients under treatment were analyzed, allowing to define and specify characteristics associated with the psychiatric diagnosis and their risk or influence on the onset and development of the comorbid disorder. Secondly, was the evaluation of neurocognitive performance, the analysis of the effect that premorbid intelligence has on it, and the interrelation of both with clinical variables. Cognitive alterations are considered as endophenotypes of some MD and, in recent years, individual differences in brain activity and good premorbid functioning have been linked to a better cognitive and functional performance. Therefore, in DP the consideration of neurocognitive alterations and the possible impact on them of comorbid MD can be predictors of prognosis and adherence to treatment. Finally, differences in circadian rhythmic expression - peripheral body temperature (PBT), sleep-wake time and circadian typology- were explored, including a comparison with a group of healthy controls (HC) and the influence of the type of outpatient treatment or residential (mostly in therapeutic community). The evidence indicates the existence of circadian rhythmic alterations in both SUD and in some MD, suggesting that these alterations could be a significant clinical feature that affects the onset and course of comorbid

disorder. However, data in dual patients, although scarce, suggest the existence of rhythmic recovery associated with withdrawal time and the type of treatment.

A total of 114 male participants aged 20 to 50 years were evaluated, all of them with diagnosis of DP in outpatient or residential treatment. The participants were divided into three groups based on the comorbid psychiatric diagnosis of schizophrenia (SZ+=38), bipolar disorder (BP+=37) or major depression (MD+=39). Disorders related to the consumption of caffeine or nicotine were not considered, although data related to the consumption of both substances were recorded. Inclusion criteria to the study were regular treatment adherence, clinical stability, initial remission of SUD (not induced), and minimum abstinence period of three months and up to one year.

The results indicated that patients with SZ+ presented indicators of a greater risk for the onset and maintenance of the comorbid disorder, as well as, greater social and clinical severity, such as inactivity due to disability, lower level of studies, and an earlier age of onset for both MD and SUD, more family history of substance use, simultaneous use of more substances, and more nicotine consumption. In contrast to these, patients with MD+ exhibited an older average age, greater probability of being separated/divorced and having children, unemployment due to work stoppage or work leave, age of onset of the latest MD, reduced pattern of drugs, and lower consumption of nicotine. In addition, half of them were undergoing an intensive treatment in a therapeutic community. The BP+ patients were placed in an intermediate position in the majority of the variables, although the group highlighted a higher level of education and a lower severity of addiction. Regarding the cognitive performance, premorbid functioning was conserved in the three groups, as well as visuoconstructive and spatial skills, and attention span. Learning and verbal memory were affected in SZ+ and relatively conserved in MD+ and BP+, except for immediate memory. Thus, we observed a good processing of information for MD+, and some difficulties for SZ+ and BP+. The executive functioning of the three groups was adequate except in the TMT task, in which SZ+ and BP+ showed deficits in the cognitive inhibition of automatic sequences and mental flexibility. Moreover, premorbid intelligence influenced almost all cognitive domains evaluated and, to a lesser extent also the age of the patients, the abstinence period, clinical stability, and the age of onset for both SUD and MD+.

Regarding the circadian rhythmic expression, the SZ+ patients, followed by BP+, showed a late acrophase and a higher mesor than MD+ and HC. The MD+ patients presented greater amplitude and stability of the rhythm compared with the other groups of patients and HC. In addition, patients MD+ were predominantly within a morning typology, slept less hours a day and got up earlier. All the diagnostics groups exhibited less fragmentation of the rhythm compared to HC. The circadianity index was lower in SZ+ and MD+ than that observed for HC, and according to the normative range.

On the other hand, regarding residential patients, those outpatients had a higher minimum, mesor and L10 value, a late acrophase and a delay in the central time of the waking period. They also reported a longer duration of daily sleep, later hours of getting up and going to bed, as well as an intermediate typology. Together with the type of treatment, age, abstinence period and nicotine consumption were indicative factors of rhythmic involvement or recovery.

Our findings point out the importance of the cognitive preservation and circadian recovery in the functionality of dual patients; being indicators of these aspects the premorbid intelligence and the residential treatment, respectively. Among the preventive and clinical implications that arise from such findings, it is worth mentioning the inclusion of neuropsychological and premorbid IC assessment in early episodes and at older ages, also incorporating interventions to enrich the cognitive reserve if necessary. Likewise, other clinical implications from our observations are to evaluate the circadian rhythmic state before and throughout the SUD treatment, incorporating chronotherapeutic strategies for outpatients.

In conclusion, the present work is a first contribution to the knowledge of the cognitive and circadian differential profile for patients with DP according to the comorbid severe mental disorder, which future studies should continue. Progress in this line will undoubtedly contribute, on one hand, to the detection of possible vulnerability markers and, on the other hand, to the establishment of more appropriate treatment goals and strategies; aimed at the prevention or rehabilitation of these deficits and alterations, as well as to maintain changes of behavior and healthy habits in the medium and long term for the avoidance of relapses.

GLOSARIO DE ABREVIACIONES

ANCOVA: análisis de covarianza

ANOVA: análisis de varianza

APA: *American Psychiatric Association*

BP: bipolar

BP+: bipolar dual

CI: coeficiente intelectual

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

CS: controles sanos

CSM: *Composite Scale of Morningness*

CT: comunidad terapéutica

DAST-20: *Drug Abuse Screening Test*

DGPNSD: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

DGPNSD: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

DM: depresión mayor

DM+: depresión mayor dual

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

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

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 revisada

ECA: *Epidemiologic Catchment Area*

EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global

EIC: edad de inicio de consumo

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

IC: índice de circadianidad

IS: estabilidad interdiaria

IV: variabilidad intradiaria

L10: valor medio de las diez horas consecutivas de valores mínimos

LEAD: *Longitudinal Expert with All Data*

M: mesor

M10: promedio de las 10 horas consecutivas con el valor máximo
M5: promedio de las cinco horas consecutivas con el valor máximo
MANCOVA: análisis múltiple de la covarianza
NCS: *National Comorbidity Survey*
NSQ: núcleo supraquiasmático
OD: dígitos en orden directo
OEDA: Observatorio Español sobre las Drogas y las Adicciones
OI: Dígitos en orden inverso
OMS: Organización Mundial de la Salud
P1: potencia del primer armónico
P12: potencia acumulada del doceavo armónico
PD: Patología Dual
RA: amplitud relativa
RA_10: amplitud relativa multiplicada por 10
RM MANCOVA: análisis múltiple de la covarianza con medidas repetidas
SNC: sistema nervioso central
sTAE: subsíndrome TAE
SZ: esquizofrenia
SZ+: esquizofrenia dual
TB: trastorno bipolar
TB-I: trastorno bipolar subtipo I
TB-II: trastorno bipolar subtipo II
TCP: temperatura corporal periférica
TDM: trastorno depresivo mayor
TL10: hora de L10
TM: trastorno mental
TM5: hora de M5
TMS: trastorno mental severo
TUS: trastorno por uso de sustancias
UNODC: *United Nations Office on Drugs and Crime*
WHO: *World Health Organization*

Índice de tablas

Tabla 1. Prevalencia de TUS y SZ, TB tipo I y II, y TDM en estudios epidemiológicos en población general.....	19
Tabla 2. Instrumentos de cribado para la detección de comorbilidad mental y TUS (Adaptado de EMCDDA, 2019).....	23
Tabla 3. Entrevistas diagnósticas para la evaluación de la PD (Adaptado de EMCDDA, 2019)	25
Tabla 4. Efectos neuropsicológicos del consumo crónico según el tipo de sustancia (Adaptada de Capella, 2018).....	44
Tabla 5. Resumen de las características de las principales drogas de abuso (Adan & Prat, 2017; <i>American Psychiatric Association</i> , 2013; <i>World Health Organization</i> , 2004)	47
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión de los participantes.....	86
Tabla 7. Resultados sociodemográficos. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contrastes estadísticos (ANOVA y Chi-cuadrado) para los tres grupos de pacientes	106
Tabla 8. Resultados clínicos generales. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contrastes estadísticos (ANOVA y Chi-cuadrado) para los tres grupos de pacientes	107
Tabla 9. Resultados clínicos para el TUS. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contrastes estadísticos (ANOVA y Chi-cuadrado) para los tres grupos de pacientes	108
Tabla 10. Resultados Resultados de las escalas clínicas para el trastorno mental comórbido. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) para los tres grupos de pacientes	109
Tabla 11. Resultados para el primer grupo de tareas cognitivas. Media de las puntuaciones Z y error estándar, ANCOVA o MANCOVA (F y ηp^2) para los tres grupos de pacientes.....	111
Tabla 12. Resultados para el segundo grupo de tareas de funcionamiento cognitivo. Media de las puntuaciones directas y error estándar, ANCOVA o MANCOVA (F y ηp^2) para los tres grupos de pacientes	114
Tabla 13. Correlaciones (Coeficiente de Pearson) entre el primer y segundo grupo de tareas de rendimiento neurocognitivo y el subtest de Vocabulario, para los tres grupos de pacientes	116
Tabla 14. Regresión lineal para las tareas de rendimiento neurocognitivo que mostraron diferencias entre grupos considerando el Vocabulario como variable independiente	117
Tabla 15. Resultados para los parámetros de temperatura corporal periférica (TCP). Descriptivos (media y error estándar) y MANCOVA (F y ηp^2) para los tres grupos de pacientes duales y grupo control	120
Tabla 16. Regresión lineal para las tareas de rendimiento neurocognitivo que mostraron diferencias entre grupos considerando el Vocabulario como variable independiente	121
Tabla 17. Resultados de los horarios de sueño. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico para los tres grupos de pacientes	123

Tabla 18. Resultados de los horarios de sueño en función del tipo de tratamiento. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico	123
Tabla 19. Resultados del CSM. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico para los tres grupos de pacientes	124
Tabla 20. Resultados del CSM en función del tipo de tratamiento. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico	124
Tabla 21. Resultados del SPAQ. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contraste estadístico para los tres grupos de pacientes	125

Índice de figuras

Figura 1. Parámetros principales de un ritmo en una función sinusoidal o de coseno	58
Figura 2. Puntuaciones Z en la curva de aprendizaje del RAVLT por grupos	110
Figura 3. Puntuaciones Z en el primer grupo de tareas cognitivas por grupos	112
Figura 4. Puntuaciones Z en el TMT-B por grupos	113
Figura 5. Funciones circadianas de TCP para los tres grupos de pacientes duales	119
Figura 6. Funciones circadianas de TCP para los tres grupos duales y grupo control	119
Figura 7. Funciones circadianas de TCP para la totalidad de la muestra dual considerando la influencia del tipo de tratamiento residencial o ambulatorio	122

Capítulo 1.

LA PATOLOGÍA DUAL, INFLUENCIA DEL TRASTORNO MENTAL COMÓRBIDO

1.1. Definición y características generales

El término de Patología Dual (PD), empleado por primera vez en la década de 1990 (Stowell, 1991), hace referencia a la coexistencia o concurrencia de, al menos, un Trastorno por Uso de Sustancias (TUS) y un Trastorno Mental (TM) en una misma persona (Drake, 2007; EMCDDA, 2019), siendo lo más frecuente que el TM sea grave o severo (TMS) y de la esfera psicótica o afectiva (Di Lorenzo et al., 2014). Cabe señalar, no obstante, que la concurrencia entre diferentes entidades clínicas ya fue reconocida años atrás por Feinstein (1970), quien introdujo el término médico de comorbilidad para denotar la existencia de una entidad clínica adicional distinta, que haya existido o pueda ocurrir durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad índice de estudio (Rosas et al., 2011). Si bien existe una amplia variedad de combinaciones posibles dada la naturaleza heterogénea y la flexibilidad de la definición de PD, a lo largo de este trabajo nos referiremos a la PD como la coincidencia de patologías mayores psicóticas y/o afectivas y trastornos relacionados con el uso de sustancias psicoactivas.

Otras denominaciones similares utilizadas a nivel internacional y comúnmente aceptadas dentro del campo de la salud mental para referirse a pacientes que presentan trastornos adictivos y otros trastornos mentales son “trastorno concurrente”, “trastorno dual”, “trastorno comórbido” y “diagnóstico dual” (EMCDDA, 2019; Szerman et al., 2013). Coincidiendo con la elección de la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA, 2014), en el presente trabajo preferimos usar el término PD por ser el más aceptado en castellano (Szerman et al., 2014) y porque, más allá de los diagnósticos categoriales independientes, consideramos la necesidad de atender las diferencias individuales y el posible solapamiento entre los mismos (Szerman, 2016). La definición inicial planteaba el TUS y TM como entidades primarias y etiológicamente independientes que ocurrían de forma simultánea. En la actualidad, sin embargo, ha evolucionado a una acepción más amplia en tanto que entiende y acepta el conjunto de posibles relaciones entre ambas entidades (Torrens et al., 2011) así como que éstas pueden presentarse simultáneamente o secuencialmente a lo largo de la vida de la persona (Szerman & Martinez-Raga, 2015).

En los últimos años la PD ha ido adquiriendo creciente interés, tanto en el campo de las adicciones como en el de la salud mental, siendo en la actualidad una gran preocupación tanto la adecuada detección como el tratamiento de la comorbilidad entre los trastornos mentales y los relacionados con el uso de sustancias psicoactivas (EMCDDA, 2019; Torrens et al., 2017). Tal y como evidencian los estudios epidemiológicos y clínicos, la relevancia de la comorbilidad se relaciona con

su elevada prevalencia, gravedad clínica y social, difícil manejo y peor pronóstico (Marquez-Arrico et al., 2019; Lieb, 2015; Szerman & Martinez-Raga, 2015; Whiteford et al., 2013).

En comparación con pacientes con un solo trastorno, aquellos con PD presentan mayores tasas de admisiones en servicios de urgencias, de recaídas, hospitalizaciones psiquiátricas, de abandono del tratamiento y suicidio (Langås et al., 2011; Olivares et al., 2013; Preti et al., 2015; Szerman et al., 2012; Youssef et al., 2016). También muestran mayor comorbilidad con enfermedades médicas y otras infecciosas como el VIH/SIDA y la hepatitis C (Benaiges et al., 2012; Durvasula and Miller, 2014; Khalsa et al., 2008), así como déficit psicosocial, baja calidad de vida (Benaiges et al., 2012; Chahua et al., 2015; Krausz et al., 2013) y más comportamientos violentos o criminales (Greenberg et al., 2014; Igoumenou et al., 2013; Krausz et al., 2013). Además, todo ello genera un elevado coste en el sistema sanitario y legal (DeLorenze et al., 2014; Whiteford et al., 2013).

1.2. Epidemiología y características sociodemográficas

Los primeros resultados epidemiológicos sobre la PD en población general proceden de dos amplios estudios realizados en EE.UU: el *Epidemiologic Catchment Area* (ECA) (Regier et al., 1990) y el *National Comorbidity Survey* (NCS) (Kessler et al., 1994). Ambos, como se detalla a continuación, indicaron que la comorbilidad entre TUS y TM es muy elevada (ver Tabla 1).

El estudio ECA (Regier et al., 1990) mostró que el 22 % de personas con TM presentaba abuso y dependencia de alcohol y el 15 % abuso y dependencia de otras drogas ilegales. Por otra parte, el 37 % de casos con dependencia al alcohol y el 53 % dependientes de otras sustancias presentaban, además, un TUS. Según los datos señalados, las personas con TM tenían un riesgo 2,7 mayor de presentar un TUS comórbido mientras que al contrario supuso 4,5 veces más riesgo. Atendiendo al TM específico, la comorbilidad fue mayor en esquizofrenia (SZ: 47 %), trastorno antisocial de la personalidad (83 %) y trastornos afectivos (32 %), trastorno bipolar tipo I y II (TB: 56,1 %; TB-I: 60,7 %; TB-II: 48,1 %) y trastorno depresivo mayor (TDM 27,2 %). Considerando el tipo de droga, la cocaína fue la sustancia más asociada con diferentes trastornos mentales. Por su parte, el estudio NCS (Kessler et al., 1994) obtuvo tasas de comorbilidad entre los diferentes TUS y TM aún superiores, mostrando que el 42 % de personas dependientes a sustancias también cumplían criterios para un TM comórbido. Los TM que presentaron mayor prevalencia fueron la SZ (78 %), el TB-I (60,3 %), el TB-II (40,4 %) y el TDM (23 %).

Tabla 1. Prevalencia de TUS y SZ, TB tipo I y II, y TDM en estudios epidemiológicos en población general.

	Esquizofrenia	Trastorno Bipolar I	Trastorno Bipolar-II	Depresión
ECA	47 %	60,7 %	48,1 %	27,2igihiu %
NCS	78 %	60,3 %	40,4 %	23 %

ECA: *Epidemiologic Catchment Area*; NCS: *National Comorbidity Survey*.

Trabajos recientes de revisión sistemática y metaanálisis basados en estudios epidemiológicos en población general confirman la alta prevalencia entre TUS y SZ, significativamente mayor en hombres (48%, OR 3,43) que en mujeres (22,1%). La meta-regresión muestra que la prevalencia aumenta con el tiempo para las drogas ilícitas pero no para otras sustancias legales, incluido el alcohol (Hunt et al., 2018). Así mismo, se observa una asociación muy relevante entre TUS y trastornos afectivos (40%), siendo el TDM el más comúnmente asociado (Lai et al., 2015).

Los datos disponibles sobre la prevalencia de TM y TUS en los países europeos son muy heterogéneos (EMCDDA, 2019; Torrens et al., 2017). Los factores que se han propuesto para explicar dicha heterogeneidad son diversos. Los estudios se centran en un trastorno mental o sustancia concreta, tanto los instrumentos y criterios diagnósticos como el entorno asistencial donde se lleva a cabo el diagnóstico o estudio de la comorbilidad son muy variados y la prevalencia de la comorbilidad difiere según el trastorno psiquiátrico, tipo de sustancias y patrón de consumo. Otro factor, no menos importante, son las diferentes tendencias geográficas y temporales del consumo de drogas en Europa.

La comorbilidad psiquiátrica más común entre los usuarios de drogas en la Unión Europea fue la TDM, con tasas de entre el 12 y el 80 %, seguida de la SZ cuya prevalencia oscila entre el 30 y el 66 % y el TB que alcanza frecuencias entre el 40 y el 60 % (Torrens et al., 2017).

Respecto a las características sociodemográficas de la población con PD, en general la prevalencia es superior en hombres, en especial jóvenes (Carrà et al., 2015; Lev-Ran et al., 2013; Rodríguez-Jiménez et al., 2008). El perfil más frecuente del paciente dual es que sea soltero, residente en el domicilio familiar, con estudios primarios o secundarios no finalizados, e inactividad laboral (Adan, 2015; Arias et al., 2013a; Benaiges et al., 2012; Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Hakulinen et al., 2019). En comparación con aquellos que presentan sólo TUS o TMS, los pacientes duales suelen tener más antecedentes familiares de TUS, peor funcionamiento social y más

conductas de riesgo para su salud así como delictivas (Chahua et al., 2015; Greenberg et al., 2014; Krausz et al., 2013; Peters et al., 2015; Rodriguez-Jimenez et al., 2008; Torrens et al., 2011).

1.3. Evaluación y diagnóstico

Pese a la elevada prevalencia, la relación de comorbilidad en la PD es heterogénea y compleja de comprender por lo que el diagnóstico es problemático, en gran parte por el solapamiento de síntomas, por la dificultad para distinguir trastornos primarios e inducidos y por la ausencia de una exploración adecuada del trastorno comórbido una vez establecido el diagnóstico principal (Szerman et al., 2011; Szerman & Martinez-Raga, 2015).

Los efectos agudos o crónicos del uso de sustancias pueden imitar los síntomas de los TM, lo cual hace que sea difícil diferenciar entre los síntomas que aparecen del uso o abstinencia de sustancias y aquellos que representan un trastorno psiquiátrico independiente (Roncero et al., 2017; Volkow, 2010). Otra dificultad a la hora de identificar la comorbilidad psiquiátrica en los TUS es que las condiciones psiquiátricas son síndromes con patrones de síntomas verificados con pruebas de validez clínica *versus* enfermedades de fisiopatología conocida con marcadores biológicos sensibles y específicos (Torrens et al., 2010).

Los sistemas diagnósticos categoriales utilizados en salud mental en la actualidad, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª Edición (DSM-5; APA, 2013a) y Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud (CIE-10; OMS, 1992), fallan a la hora de contemplar la heterogeneidad de los pacientes duales (Szerman & Peris, 2019) y no incluyen criterios comunes y unificados de clasificación diagnóstica para la PD de manera que su diagnóstico es doble (uno para el TUS y otro para el TM específico) y, habitualmente, diferencial y por consenso clínico (Szerman, 2016).

Para facilitar esta tarea de identificación, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª Edición, versión revisada; (DSM-IV-TR; APA, 2000) –utilizado para el desarrollo de la presente tesis doctoral ya que ésta era la última versión de clasificación disponible al inicio de la investigación– sustituye las antiguas categorías orgánico vs no orgánico por las tres siguientes (Torrens et al., 2010):

1. Diagnóstico primario. El trastorno mental no es inducido por sustancias y no se debe a ninguna enfermedad médica. El episodio puede producirse durante un período prolongado de abstinencia o de consumo ocasional de la sustancia, o bien comienza por lo menos 2 semanas antes del inicio de un período de consumo o bien comienza durante un período excesivo de consumo y permanece un mínimo de 4 semanas después que éste haya finalizado.
2. Efectos esperados. Se refiere a los síntomas habituales que resultan del consumo o abstinencia de sustancias, es decir, los síndromes de intoxicación y abstinencia que no deben diagnosticarse como sintomatología de un trastorno psiquiátrico y que el DSM-IV-TR describe para cada una de las principales sustancias.
3. Inducido por sustancias. Los síntomas cumplen criterios diagnósticos para un trastorno según el DSM pero, además, ocurren en su totalidad durante un período de consumo de sustancias excesivo o dentro de las 4 semanas posteriores al mismo, la sustancia consumida puede provocar síntomas idénticos a los del trastorno en evaluación y éstos son excesivos respecto a los efectos esperados de intoxicación o abstinencia.

Es preciso apuntar los cambios que introduce la última y actual edición del DSM en relación a los criterios diagnósticos del TUS. En primer lugar, el DSM-5 elimina la categoría de abuso, considerando únicamente la de dependencia e introduce tres niveles de severidad (bajo, moderado o grave) para su evaluación, de manera que la clasificación diagnóstica adquiere ahora un carácter dimensional. Además, se elimina el ítem referido a los problemas legales. Por otra parte y a diferencia del DSM-IV-TR, el DSM-5 agrupa en su categoría de “Trastornos relacionados con sustancias y otros trastornos adictivos” los diferentes diagnósticos para cada sustancia de consumo, por tanto, clasifica el trastorno por consumo, la intoxicación, la abstinencia y otros diagnósticos relacionados, para cada una de las siguientes sustancias: alcohol, cafeína, cannabis, alucinógenos, inhalantes, opiáceos, sedantes-hipnóticos-ansiolíticos, estimulantes (cocaína, anfetamina y otros estimulantes), tabaco y otras.

Con todo, la detección y diagnóstico correcto de la PD sigue siendo día de hoy una tarea difícil y un desafío pendiente entre los profesionales e investigadores del ámbito de la salud mental y las adicciones. Dada la influencia del consumo en la manifestación clínica y sintomatológica de la patología psiquiátrica se persigue el objetivo común de lograr la abstinencia del paciente para discernir si los síntomas son de naturaleza primaria o inducidos (Assanangkornchai & Edwards, 2012;

Crockford & Addington, 2017). Así mismo, conviene atender a los síntomas prodrómicos y a otros no específicamente clínicos, sino del funcionamiento personal, familiar o sociolaboral, como por ejemplo el autocuidado o aislamiento social (EMCDDA, 2019). Según Roncero et al. (2016), una adecuada evaluación clínica ha de explorar los síntomas del TM objeto de estudio así como de otros posibles, inicio y gravedad de los mismos, antecedentes psiquiátricos y de consumo (personales y familiares), relación temporal entre ambos trastornos, severidad de la adicción, resultado funcional, ideación suicida, rendimiento neurocognitivo, factores de riesgo y protección, tratamiento previo y actual y pauta psicofarmacológica.

Hay varios instrumentos disponibles, de cribado o diagnósticos, para evaluar los trastornos por uso de sustancias y los trastornos mentales junto a su perfil sociodemográfico y clínico. La elección del instrumento dependerá del contexto y del entorno (clínico, epidemiológico o de investigación), del tiempo disponible para realizar la evaluación y la experiencia del profesional.

Los instrumentos de cribado o detección son de utilidad para determinar si un paciente necesita atención especial o adicional respecto a un trastorno o síntoma específico. La detección temprana de comorbilidad psiquiátrica en usuarios de drogas puede conducir a un tratamiento más dirigido y mejor pronóstico de ambos trastornos (EMCDDA, 2019). Tales instrumentos se usan en situaciones en las que o bien el tiempo disponible o bien la falta de entrenamiento y conocimientos del profesional dificulten una evaluación más extensa. En la Tabla 2 se describen los principales instrumentos de cribado para la detección de la comorbilidad mental en TUS.

Tabla 2. Instrumentos de cribado para la detección de comorbilidad mental y TUS (Adaptado de EMCDDA, 2019).

Instrumento	Características
<i>General Health Questionnaire-28 (GHQ-28)</i> (Golberg, 1978,1986)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autoadministrado. ▪ Duración: 5 minutos. ▪ Consta de 28 ítems. ▪ Evalúa cuatro aspectos de la angustia: depresión, ansiedad, discapacidad social e hipocondría.
<i>Symptom Checklists-90-Revised (SCL-90-R)</i> (Derogatis et al., 1973)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autoadministrado. ▪ Duración: 30 minutos. ▪ Evalúa síntomas primarios distribuidos en 10 dimensiones (entre ellas, ideación paranoide y psicoticismo). ▪ Sensibilidad elevada y especificidad moderada para TM en personas con TUS.
<i>Symptom-Driven Diagnostic System for Primary Care (SDDS-PC)</i> DSM-IV (Broadhead et al., 1995; Weissman et al., 1995)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incluye tres instrumentos relacionados: un breve cuestionario para pacientes (16 ítems), entrevistas de diagnóstico administradas, un formulario que resume la entrevista de diagnóstico. ▪ Duración: 30 minutos. ▪ Aborda TM, dependencia del alcohol y las drogas e ideación o intentos suicidas.
<i>Patient Health Questionnaire (PHQ)</i> (Spitzer et al., 1999)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autoadministrado. ▪ Evalúa 8 TM en contexto de atención primaria. ▪ Incluye una auditoría de consumo de alcohol. ▪ En usuarios de sustancias, se ha validado solo para la depresión.
<i>Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire (PDSQ)</i> (Zimmerman & Mattia, 2001)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autoadministrado. ▪ Duración: 20 minutos. ▪ Evalúa 13 TM. ▪ Basado en el DSM-IV. ▪ Alto valor predictivo.
<i>Mental Health Screening Form (MHSF-III)</i> (Carroll & McGinley, 2001)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrevista semiestructurada. ▪ Duración: 15 minutos. ▪ Requiere entrenamiento. ▪ Evalúa problemas mentales distribuidos en categorías en personas en tratamiento por TUS.

Modified Mini Screen (MMS) (OASAS, 2005)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Heteroadministrado. ▪ Duración: 15 minutos. ▪ Requiere entrenamiento. ▪ Identifica alteraciones mentales, incluyendo las relacionadas con sintomatología psicótica. ▪ Basada en criterios del DSM-IV, la SCID y el MINI.
Co-occurring Disorders Screening Instrument for Mental Disorders (CODSI-MD) (Sacks et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consta de 6 ítems ▪ Detecta trastornos concomitantes.
Co-occurring Disorders Screening Instrument for Severe Mental Disorders (CODSI-SMD) (Sacks et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Heteroadministrado. ▪ Duración: 5 minutos. ▪ Requiere entrenamiento. ▪ Evalúa la presencia de cualquier TM.
Measurement in Addiction for Triage and Evaluation (MATE) (Schippers et al., 2010)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos partes: auto y heteroadministrado. ▪ Duración: 1 hora. ▪ Requiere entrenamiento. ▪ Sólo proporciona diagnósticos de TUS, pero identifica la necesidad de una evaluación diagnóstica.
Dual Diagnosis Screening Instrument (DDSI) (Mestre-Pintó et al., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Heteroadministrado. ▪ Duración: 20 – 25 minutos. ▪ Requiere entrenamiento. ▪ Diseñado específicamente para detectar comorbilidad en pacientes con TUS a partir de la PRISM.

OASAS: *Office of Alcoholism and Substance Abuse Services*. MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*. DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición; SCID: *Structured Clinical Interview for DSM*. PRISM: *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders*.

Por lo que se refiere a los instrumentos diagnósticos, hay pocas entrevistas disponibles para facilitar un diagnóstico psiquiátrico válido y confiable de acuerdo con los criterios operativos. La validez de los diagnósticos psiquiátricos se encuentra bajo el método de la evaluación longitudinal (*Longitudinal Expert with All Data, LEAD*), realizada por un experto que tenga en cuenta todos los datos disponibles (Kranzler et al., 1997; Spitzer, 1983). Las entrevistas semiestructuradas son más adecuadas para entornos clínicos ya que permiten la interpretación por parte de médicos o entrevistadores en base a definiciones y codificaciones estandarizadas.

Los instrumentos diagnósticos más utilizados actualmente para la evaluación de la PD son las entrevistas *Structured Clinical Interview* (SCID) (First et al., 1998) y la *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders* (PRISM-IV) (Torrens et al., 2004). Ambas están basadas en criterios DSM-IV-TR (aún no se dispone de la versión en castellano de la SCID basada en criterios del

DSM-5) y requieren entrenamiento para su administración por parte de clínicos expertos. Si bien la SCID es ampliamente empleada en salud mental, no es una entrevista diseñada específicamente para el diagnóstico de la PD (aunque abarca todas las categorías diagnósticas del DSM-IV-TR) y no se dispone de datos actuales que muestren la fiabilidad de los diagnósticos psiquiátricos (Torrens et al., 2010). La PRISM-IV, sin embargo, sí es una entrevista diseñada para diferenciar TM primario de aquellos inducidos por sustancias y de los efectos esperados de la intoxicación y abstinencia en consumidores de alcohol y otras sustancias. Dicha entrevista ha demostrado fiabilidad y validez para los diagnósticos duales y se dispone de la versión en castellano validada en población española (Torrens et al., 2004). La Tabla 3 recoge las principales entrevistas diagnósticas para la evaluación de la PD.

Tabla 3. Entrevistas diagnósticas para la evaluación de la PD (Adaptado de EMCDDA, 2019).

Instrumento	Características
<i>Diagnostic Interview Schedule (DIS)</i> (Helzer, 1981)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrevista estructurada. ▪ Duración: 1-2 horas. ▪ Actualmente se dispone de la versión adaptada según criterios del DSM-IV y de su versión computerizada (Robins et al., 2000).
<i>Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)</i> (Janca et al., 1994)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conjunto de herramientas que confirman una entrevista semi-estructurada. ▪ Duración: 1-3 horas. ▪ Evalúa TMS.
<i>Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS)</i> (Nurnberger et al., 1994)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrevista semiestructurada. ▪ Duración: 2-3 horas. ▪ Evalúa TUS y TEE, entre otros. ▪ Permite diagnósticos múltiples con datos cronológicos.
<i>Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)</i> (Lecrubier et al., 1997)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrevista estructurada. ▪ Duración: 20-30 minutos. ▪ Basada en criterios DSM y CIE. ▪ La versión original proporciona diagnósticos del eje I, incluido el TUS.
<i>Composite International Diagnostic Interview (CIDI)</i> (WHO, 1998)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrevista estructurada. ▪ Duración: 1-3 horas. ▪ Basada en criterios CIE. ▪ Cuenta con 22 secciones que incluyen TUS y TEE. ▪ Evalúa comorbilidad y aspectos adicionales.

Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders-I (SCID-I) (First et al., 1997)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrevista semiestructurada. ▪ Duración: 1-2 horas. ▪ Basada en criterios DSM. ▪ Evalúa los TM del eje I.
Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM-IV) (Hasin et al., 2006)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrevista semiestructurada. ▪ Duración: 1-3 horas. ▪ Basada en criterios DSM-IV. ▪ Evalúa comorbilidades.
Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS)-IV (Grant et al., 1995, 2003)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrevista estructurada. ▪ Duración: 1-2 horas. ▪ Basada en criterios del DSM-IV. ▪ Evalúa TUS por consumo de alcohol, tabaco y drogas y principales trastornos del estado de ánimo, ansiedad y personalidad e historias familiares de consumo de alcohol y drogas,
Semi-Structured Assessment for Drug Dependence and Alcoholism (SSADDA) (Pierucci-Lagha et al., 2005)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrevista semiestructurada. ▪ Duración: 1-3 horas. ▪ Evalúa dependencia drogas, principalmente cocaína y opioides, y alcoholismo así como sus implicaciones físicas, psicológicas, sociales y psiquiátricas.

DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición; TMS: trastorno mental severo; TUS: trastornos por uso de sustancias; TEE: trastornos del espectro psicótico; CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades y otros problemas de salud; OMS: Organización Mundial de la Salud.

1.4. Perfil clínico del paciente con patología dual: influencia del trastorno mental comórbido

La comorbilidad entre un TUS y un TM suele exacerbar la sintomatología y efectos de cada una de estas entidades clínicas (Araos et al., 2014; Sant et al., 2016). La prevalencia de comorbilidad mental es más alta en usuarios de drogas que en población no consumidora (EMCDDA, 2019). La mayor gravedad psicopatológica, peor pronóstico y curso crónico de la PD (Di Lorenzo et al., 2014; Marquez-Arrico et al., 2019; Jiménez-Castro et al., 2010; Szerman & Martínez-Raga, 2015) se muestra en que los pacientes duales presentan más síntomas psiquiátricos y más severos (Casares-López et al., 2011), patrones habituales de policonsumo (Cardoso et al., 2008; EMCDDA, 2019), más comorbilidad médica (Benaiges et al., 2012; Han et al., 2017) e intentos de suicidio (Szerman et al., 2012; Youssef et al., 2016). Además, entre la población dual se registran mayores de tasas de visitas a servicios de urgencias así como ingresos psiquiátricos (Langås et al., 2011; Schmol et al., 2015; Stahler et al., 2009). Por último, la PD se ha asociado con una adherencia pobre al tratamiento, difícil manejo y más complicaciones durante el mismo, mayores tasas de recaídas y peores resultados terapéuticos (Krawczyk et al., 2017; Najt et al., 2011; Szerman et al., 2012).

Las principales sustancias de consumo en pacientes duales son, excluyendo la nicotina, el alcohol y cannabis, seguidos de la cocaína (Rodríguez-Jiménez et al., 2008; Toftdahl et al., 2016). En cualquier caso, las tasas de policonsumo superan el 50% siendo éste el patrón de consumo más habitual entre los pacientes con PD (EMCDDA, 2019; Youssef et al., 2016).

Pese a las características clínicas comunes ya descritas, se pueden observar diferencias clínicas, que repercuten en el resultado funcional global, según el tipo de sustancia de consumo y según el TMS comórbido, entre otras variables. Sin embargo, pocos son los estudios hasta el momento que han ahondado en el perfil clínico de los usuarios de sustancias atendiendo al diagnóstico psiquiátrico ya que lo frecuente en la mayoría de publicaciones disponibles es la comparación de éstos con TUS y/o TM independiente (Roncero et al., 2016). Basándonos en trabajos recientes de gran interés por haber considerado la influencia clínica del TM comórbido se describen, a continuación, las características clínicas específicas vinculadas a tres de los trastornos mentales severos más prevalentes y que son objeto de estudio del presente trabajo.

1.4.1. Esquizofrenia dual

La comorbilidad entre un TUS y SZ es una de las más estudiadas por su gravedad psicopatológica y social, así como por la alta prevalencia de pacientes con SZ que hacen uso de sustancias (Bourque et al., 2013; Mazzoncini et al., 2010). Existen escasas diferencias entre los síntomas agudos de la SZ primaria y la psicosis inducida por sustancias, por lo que su distinción suele hacerse tras la retirada de la sustancia. Algunos indicadores que pueden facilitar el diagnóstico diferencial son los síntomas prodrómicos antes del inicio del consumo y síntomas psicóticos, como cambios sutiles de personalidad, aislamiento social, pensamiento extraño o déficits en la imagen y cuidado personal (EMCDDA, 2019).

Entre los pacientes con esquizofrenia dual (SZ+), además del elevado consumo de nicotina (Benaiges et al., 2013 a,b; López et al., 2011), las drogas psicoactivas más frecuentes son el alcohol y el cannabis, aunque recientemente también aparece la cocaína (EMCDDA, 2019; Green et al., 2007; Libuy et al., 2018). Existe, además, un porcentaje significativo de estos pacientes que hace uso del policonsumo (Barkus & Murray, 2010), siendo la edad de inicio frecuentemente temprana (Arias et al., 2015; Benaiges et al., 2013a; JiménezCastro et al., 2010).

En comparación con quienes sólo tienen diagnóstico de SZ, estos pacientes refieren menos síntomas negativos y un inicio más temprano de la enfermedad asociado a un peor pronóstico

(Donoghue et al., 2014; Talamo et al., 2006, Tosato et al., 2013). Suelen presentar déficits neurocognitivos más severos (Adan et al., 2017; Benaiges et al., 2013), así como mayor morbilidad y riesgo suicida (Togay et al., 2015). Los casos con SZ+ muestran elevada resistencia y pobre adherencia al tratamiento, especialmente en referencia a los antipsicóticos (Batel, 2000; Green et al., 2007). En este sentido, el uso de sustancias está estrechamente asociado con el incumplimiento del tratamiento, la mayor duración de la SZ sin tratar y peor curso clínico; incluso el uso moderado de sustancias puede exacerbar la sintomatología psicótica, lo que puede interferir la motivación del paciente para reducir su consumo (Crocker & Tibbo, 2018; Green, 2005; Gregg et al., 2007; Lynn-Star et al., 2018; Schmidt et al., 2014). Por otra parte, presentan índices más elevados de comportamientos violentos, hostilidad y paranoia, junto a un peor resultado funcional y calidad de vida (Benaiges et al., 2012; Bowie et al., 2005; Haddock et al., 2013).

1.4.2. Bipolar dual

Los trastornos comórbidos por el uso de sustancias son más comunes en personas con psicosis, predominantemente SZ y TB, que en la población general. Un metaanálisis llevado a cabo por Di Florio et al. (2014) observa tasas más altas de prevalencia en pacientes masculinos (44 %) que femeninos (22 %), si bien este trabajo sólo consideró el consumo de alcohol como sustancia. En los bipolares duales (BP+) el uso de sustancias es más frecuente durante la fase maníaca del trastorno aunque también ocurre en fase deprimida, pudiendo exacerbar los síntomas maníacos y depresivos respectivamente (EMCDDA, 2019).

En cuanto a las principales sustancias de uso, el alcohol está claramente asociado en los pacientes BP+, especialmente en fase deprimida; mientras que los estimulantes y el cannabis son más habituales en fase maníaca (EMCDDA, 2019; Hunt et al., 2015; Maremmani et al., 2016; Oquendo et al., 2010). El alcohol exacerba la depresión, mientras que los estimulantes y el cannabis precipitan y/o potencian el episodio maníaco o mixto (EMCDDA, 2019).

La presencia del TUS en pacientes bipolares (BP) complica la clínica e interfiere el tratamiento psicofarmacológico. Comparado con los no consumidores, los BP+ muestran mayor severidad de los síntomas maníacos y depresivos, con formas de labilidad emocional más extremas, incremento de la impulsividad y conducta agresiva (Levy & Weiss, 2009; Mazza et al., 2009; Nery et al., 2013; Salloum et al., 2002). Así mismo, se ha asociado a un inicio más temprano de los primeros episodios psicóticos, episodios más mixtos y ciclación más rápida, hospitalizaciones más largas y frecuentes,

necesidad de más tiempo para la recuperación entre crisis, mayor riesgo suicida y mortalidad temprana (Albanese & Pies, 2004; Costa et al., 2015; Ostacher et al., 2010; Tolliver y Hartwell, 2012). Además, pueden tener déficits neurocognitivos relevantes y persistentes, que varían en grado y patrón de funcionamiento (Balanza-Martínez et al., 2015). Por último, el TUS comórbido parece predecir un peor ajuste social y resultado terapéutico en pacientes BP (Conus et al., 2014; Jaworski et al., 2011).

1.4.3. Depresión mayor dual

La coexistencia de TUS y depresión mayor (DM) es la comorbilidad más común, más frecuente en mujeres que en hombres con TUS siendo su prevalencia el doble que la de mujeres en población general (EMCDDA, 2019; Torrens et al., 2011b). La concurrencia de consumo dificulta la realización del diagnóstico del cuadro depresivo en tanto que cabe diferenciar si se trata de una depresión primaria o inducida. En el episodio depresivo primario la sintomatología aparece durante una fase de consumo estable (*vs* escalada de consumo) y persiste después de un periodo de abstinencia. Otros indicadores clínicos para el diagnóstico diferencial de la depresión primaria son la presencia de antecedentes depresivos en ausencia de consumo, antecedentes de buena respuesta al tratamiento antidepressivo así como antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo (Torrens et al., 2018).

La consideración de la sustancia principal de consumo también puede ayudar al diagnóstico diferencial. Existe mayor prevalencia de DM inducida asociada al alcohol (Schuckit et al., 2013) mientras que aparece con más frecuencia de forma independiente en casos de TUS por cocaína, opiáceos o policonsumidores (Torrens et al., 2011). No obstante, también son posibles ambas, primaria e inducida, en un mismo paciente (Langås et al., 2013; Van de Giessen et al., 2016).

En relación a las principales características clínicas, en pacientes con DM el riesgo de desarrollar un TUS se duplica y viceversa, siendo el trastorno depresivo más frecuente cuando el TUS es de gravedad moderada o grave y más frecuente en casos de dependencia, según criterios del DSM-IV y, además, es más habitual independiente que inducida (excepto en el TUS por alcohol) (Samet et al., 2013; Torrens, 2018; Torrens et al., 2011b). La concurrencia de DM inducida o primaria y TUS se asocia con peor respuesta al tratamiento y peor pronóstico de ambos trastornos. Esto es, el primero facilita la recaída en el consumo (Davis et al., 2008; Pettinati et al., 2013; Torrens, 2011) y el segundo, especialmente por alcohol, es un factor de riesgo para desarrollar un TDM (Boden &

Fergusson, 2011; Oo et al., 2016). Así mismo, la presencia de TUS en pacientes depresivos aumenta la gravedad de la sintomatología clínica y el riesgo de conductas suicidas (Boschloo et al., 2013; Sarosi et al., 2008; Szerman Bolother et al., 2011; van de Giessen et al., 2016). Además, el riesgo de comorbilidad médica y psiquiátrica así como peor funcionamiento psicosocial es mayor en casos con depresión mayor dual (DM+), lo que puede interferir el tratamiento y curso clínico.

En resumen, el diagnóstico dual parece ser mutuamente perjudicial ya que el uso de sustancias empeora la presentación clínica, el curso, el pronóstico y tratamiento del TM, y viceversa. No obstante, la evidencia científica y la práctica clínica demuestra que existen diferencias clínicas y/o variaciones en el grado e impacto asociadas al TM específico. Sin embargo, la evidencia disponible en esta línea a día de hoy aún es escasa y la mayoría se ha centrado en el estudio de características clínicas generales, prestando una atención limitada, por ejemplo, a síntomas cognitivos y circadianos que se conoce pueden alterarse tanto en TUS como en PD con implicaciones clínicas y funcionales muy relevantes.

1.5. Hipótesis etiológicas y neurobiológicas en patología dual

Si bien está ampliamente demostrada la asociación entre diferentes trastornos psiquiátricos y TUS, la relación es compleja y variable según el tipo de TM y según la sustancia de consumo. Existen algunas hipótesis etiológicas y neurobiológicas no exclusivas que podrían/pretenden explicar la naturaleza de dicha comorbilidad:

- **La combinación del uso de una sustancia y otro TM puede representar dos o más condiciones independientes.** Se considera que la presencia combinada de los trastornos puede ocurrir por mera casualidad o derivado de factores predisponentes (como serían el estrés, determinados rasgos de personalidad, un entorno cercano desestructurado o la influencia genética) que incrementan el riesgo de múltiples condiciones. Es decir, según Brady & Sinha (2005) ambos trastornos representarían diferentes expresiones sintomáticas de anomalías neurobiológicas preexistentes y similares.

La investigación en neurociencia básica ha demostrado que los factores biológicos y genéticos o epigenéticos tienen un rol clave en la vulnerabilidad de una persona a estos trastornos, así como que los genes, las bases neuronales y el entorno están íntimamente interconectados. Todas las sustancias psicoactivas actúan como mínimo sobre algún sistema endógeno neurobiológico (opioide, endocannabinoide, colinérgico/nicotínico o

dopaminérgico), por lo que una deficiencia heredada o adquirida en estos sistemas o circuitos puede explicar el comportamiento adictivo y otros síntomas psiquiátricos.

Los comportamientos adictivos asociados con otros trastornos psiquiátricos, rasgos o estados psicobiológicos, son probablemente trastornos del desarrollo que comienzan de manera temprana a través de la interacción de factores neurobiológicos y ambientales, pudiéndose presentar con diferentes fenotipos (como síntomas relacionados con la adicción u otros síntomas psiquiátricos) en diferentes etapas de la vida. Desde este punto de vista, la adicción es un trastorno del comportamiento que se produce en un fenotipo vulnerable, en el que un estado o rasgo intrínseco predispuesto determina la neuroplasticidad inducida por sustancias psicoactivas (EMCDDA, 2013b; Swendsen & Le Moal, 2011).

- **El TM es un factor de riesgo para el consumo de sustancias y el desarrollo de un TUS.** En este caso se considera que el TM incrementa el riesgo de uso de sustancias, en tanto que el consumo se realiza para aliviar la sintomatología psiquiátrica y sus efectos. Esta conducta de riesgo se conoce como *Hipótesis de la Automedicación* (Khantzian, 1985): el consumo se produce como resultado de los intentos del paciente de compensar los síntomas y problemas asociados con el trastorno, por tanto, mediante mecanismos de refuerzo negativo. Así, el uso excesivo y repetitivo de sustancias llevaría al desarrollo de un TUS que podría disminuir o continuar cuando el trastorno mental preexistente se aborde adecuadamente (Moeller et al., 2001; Leeies et al., 2010; Smith & Randall, 2012). Esta hipótesis plantea, además, que el paciente elige la sustancia por sus efectos específicos según los síntomas que quisiera paliar. En el caso de SZ, por ejemplo, el consumo de estimulantes compensaría la sintomatología negativa (Potvin et al., 2006). Sin embargo, esta teoría se encuentra cuestionada en la actualidad por la falta de hallazgos científicos que relacionen una sustancia concreta con un síntoma o trastorno específico (Lembke, 2012).

En cualquier caso, algunos autores señalan que la hipótesis de la automedicación, aunque no generalizable, sí explica el riesgo de consumo y posible desarrollo de TUS en una parte de los pacientes duales, ya que muchos de ellos refieren su uso como un medio para aliviar la sintomatología (Goswami et al., 2004).

- **Un TUS podría desencadenar el desarrollo de otro trastorno psiquiátrico cuyo curso seguirá de manera independiente.** El consumo de sustancias puede desencadenar un TM

subyacente a largo plazo. El uso repetido de drogas conduce, a través de la neuroadaptación en el sistema nervioso, a cambios neurobiológicos que tienen elementos comunes con anormalidades que median ciertos trastornos psiquiátricos (Bernacer et al., 2013). Las sustancias psicoactivas alteran los sistemas de neurotransmisión –principalmente dopaminérgico, glutamatérgico, serotoninérgico y cannabinoide– implicados en diferentes trastornos mentales (Volkow & Morales, 2015).

Una amplia evidencia epidemiológica señala que probablemente éste sea el mecanismo principal que subyace a la asociación entre el consumo de cannabis y la SZ, siendo el primero un predictor de riesgo del trastorno psicótico, mayor según la cantidad consumida y edad precoz del consumidor (Di Forti et al., 2015; Le Bec et al., 2009). Así, el consumo regular de cannabis en adolescentes vulnerables puede precipitar el desarrollo de una psicosis que se desarrolla como una enfermedad independiente (Degenhardt et al., 2003; Radhakrishnan et al., 2014; van Os et al., 2005).

Así mismo, se ha encontrado una estrecha asociación entre el consumo de alcohol y la DM. La mayoría de mecanismos implicados en la neurobiología de la depresión también están implicados en el desarrollo del TUS (Gutiérrez-Sacristán et al., 2015; Oo et al., 2016; Valverde & Torrens, 2012). Por otra parte, los principales circuitos de recompensa en la patogenia de la adicción se encuentran implicados en la neurobiología de los trastornos depresivos (Nestler & Carlezon, 2006).

- **Modelos bidireccionales.** Surge de la necesidad de aunar las dos hipótesis previas dada la insuficiencia explicativa de cada una por sí sola, enfatizando la interacción entre TM y TUS. Según estos modelos, ambos trastornos contribuyen de manera recíproca a la aparición y mantenimiento del otro, de manera que una vez establecida la comorbilidad ambos establecerían una relación dinámica que determinará el curso y pronóstico del paciente. Aunque se trata de un modelo difícil de contrastar a nivel científico (Mueser et al., 1998), algunos autores señalan su utilidad clínica ya que responde mejor a la relación dinámica existente entre TM y TUS (Roncero et al., 2017).
- **Un trastorno psiquiátrico temporal se produce como consecuencia de la intoxicación o la retirada de una sustancia (trastorno inducido por sustancias).** Los efectos tóxicos del consumo de sustancias específicas o su abstinencia pueden provocar episodios psiquiátricos temporales. La evidencia más reciente de patrones similares de comorbilidad y factores de

riesgo en personas con TM inducido por sustancias y aquellas con síntomas psiquiátricos no inducidos por sustancias alude que las dos condiciones pueden compartir factores etiológicos subyacentes (Blanco et al., 2012). Existen casos, además, en los que los trastornos inducidos se han diagnosticado como trastornos independientes después de la retirada de la sustancia y período oportuno de abstinencia. Estos hallazgos sugieren, por tanto, que los trastornos inducidos por sustancias podrían ser un estado transitorio previo a un trastorno independiente (Magidson et al., 2013; Martín-Santos et al., 2010).

Parece que todas las hipótesis planteadas hasta la fecha resultan insuficientes o inconsistentes para explicar la etiopatogenia de la PD. Es posible, entonces, que ninguna de ellas por sí sola permita explicar la compleja etiopatogenia de la PD dadas las múltiples combinaciones posibles de la comorbilidad entre los diferentes TM y TUS, los diversos factores influyentes tanto en el inicio como en el curso de ambos trastornos y la variabilidad interindividual (Volkow et al., 2016).

1.6. Abordaje terapéutico: prevención y tratamiento

Proporcionar tratamientos eficaces para la PD es, a día de hoy, una preocupación relevante a la que se enfrentan investigadores, profesionales y médicos del campo de las adicciones y de la salud mental, no tan sólo por la gravedad clínica y social de los pacientes duales sino también por las dificultades en el acceso y la coordinación de los servicios donde éstos reciben tratamiento.

Si bien se han descrito las dificultades que presenta la comorbilidad entre TM y TUS en la fase de detección y diagnóstico, éstas no son menos significativas a la hora de establecer su pronóstico y tratamiento (Szerman & Martínez-Raga, 2015). El consumo de sustancias empeora el curso y el pronóstico, y dificulta el tratamiento psicofarmacológico y el abordaje psicoterapéutico (Roncero et al., 2016). Las personas consumidoras de sustancias con TM comórbido tienen mayor riesgo de cronicidad, su tratamiento es más difícil y costoso, y su recuperación suele ser más reducida. Por otro lado, la situación actual en España (como en la mayoría de los países de la UE) muestra que los programas específicos para abordar a los pacientes duales son escasos y, sobre todo, que los servicios para el tratamiento de la PD se corresponden con distintas redes asistenciales, una para la salud mental (como centros comunitarios, unidad de agudos para hospitalización en hospitales generales o psiquiátricos, y unidades de rehabilitación tanto en instituciones psiquiátricas como en la comunidad) y otra para el tratamiento del TUS (centros comunitarios, unidades específicas de desintoxicación en hospitales generales y comunidades terapéuticas). Cada una de las redes

asistenciales muestra un déficit de profesionales especializados y de coordinación inter/multidisciplinar, diferencias en el abordaje terapéutico, así como en la regulación y financiación (Szerman et al., 2014; Torrens, et al., 2018).

A nivel asistencial, podemos distinguir tres modelos de tratamiento: paralelo, secuencial o integrado. El abordaje simultáneo del TM y de los TUS en redes separadas, salud mental y adicciones respectivamente, es lo que se conoce como modelo de *tratamiento en paralelo*. En otros casos, primero se aborda el TUS a fin de lograr la abstinencia y el control de síntomas asociados al consumo como requisito previo al tratamiento del TM, por tanto, éste se realiza de manera *secuencial*. Dicho enfoque permite clarificar la sintomatología y el diagnóstico diferencial. Sin embargo, estos modelos de tratamiento precisan de una coordinación fluida entre los equipos profesionales de los distintos dispositivos para plantear y conseguir objetivos de vinculación y recuperación, algo que muchas veces no es posible (Roncero et al., 2016). Por ello, se recomienda que sean sustituidos por el modelo *integrado* el cual entiende la PD como una interrelación dinámica entre ambos trastornos. El tratamiento integrado permite un abordaje simultáneo y coordinado del trastorno psiquiátrico y del TUS, considerando las necesidades individuales del paciente y los objetivos específicos independientemente de si están relacionados con uno u otro trastorno, con el fin de mejorar la adherencia y efectividad del tratamiento (Torrens et al., 2012; van Wamel et al., 2015).

Se describen, a continuación, las siguientes fases en el modelo de intervención integrado (Rubio et al., 2010):

1. Estabilización de ambos trastornos: con ingresos en unidad de agudos/desintoxicación hospitalaria en aquellos casos que se valore necesario.
2. Implicación-Enganche: etapa motivacional de vinculación terapéutica y psico-educativa del trastorno.
3. Estabilización prolongada: mantenimiento de la abstinencia, reducción de daños para el trastorno adictivo y estabilización psiquiátrica.
4. Rehabilitación: implicación comunitaria y proceso de reinserción.

Dentro de estas fases se plantean los siguientes objetivos básicos, adaptados a las características individuales de cada caso:

1. Establecimiento y mantenimiento de la alianza terapéutica.
2. Seguimiento del estado clínico del paciente.

3. Tratamiento de los estados de intoxicación y abstinencia.
4. Desarrollo y facilitación del cumplimiento de un programa terapéutico individualizado.
5. Prevención de las recaídas.
6. Psicoeducación sanitaria individual y familiar.
7. Reducción de la comorbilidad y las secuelas de los trastornos por consumo de sustancias.
8. Integración y coordinación de las intervenciones realizadas.

Los trastornos comórbidos son recíprocamente interactivos y cíclicos, con peor pronóstico y resultados terapéuticos si no se abordan de manera conjunta (San et al., 2016). A pesar de que la evidencia científica y la práctica clínica demuestran la eficacia del tratamiento integral continuado (Magura et al., 2009; McCallum et al., 2015; Torrens et al., 2012; Schulte et al., 2011; Van Wamel et al., 2015), en España predomina, como ya se ha dicho, la existencia de redes de tratamiento separadas y los recursos de salud integrados disponibles aún son escasos. No obstante, la consciencia sobre la necesidad de implementar estos recursos específicos para el tratamiento de los pacientes duales es cada vez mayor entre los profesionales del campo por lo que se están haciendo esfuerzos para proporcionar un tratamiento integrado a nivel ambulatorio, tanto en la red de salud mental como en la de adicciones (Szerman et al., 2014). De hecho, ya existen algunos equipos clínicos de reconocido prestigio internacional en el tema y unidades específicas donde se llevan a cabo intervenciones integrales, como el programa en el área 11 de salud de la comunidad de Madrid, el programa de PD grave del hospital provincial de Castellón y la unidad de PD del Hospital del Mar de Barcelona.

Capítulo 2.

RENDIMIENTO NEUROCOGNITIVO Y PATOLOGIA DUAL

2.1. Relevancia e implicaciones de la neurocognición en salud mental

El estudio del rendimiento neurocognitivo corresponde a la Neuropsicología, disciplina clínica que estudia la relación dinámica e interactiva entre las estructuras cerebrales, la conducta y los procesos mentales complejos (Vendrell, 2009). El rendimiento neurocognitivo es el resultado del funcionamiento de las capacidades y procesos cognitivos superiores como memoria, pensamiento, lenguaje, atención, funciones ejecutivas, psicomotricidad así como habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas, visuoespaciales y visuoconstructivas.

La evaluación neuropsicológica se considera un proceso dinámico donde se contrastan hipótesis sobre el funcionamiento de determinadas funciones psicológicas, con la finalidad de identificar las consecuencias conductuales, emocionales y cognitivas de la disfunción cerebral, mediante el análisis de los déficits cognitivos, los procesos cognitivos preservados y la forma en que la persona desarrolla sus actividades en la vida diaria (Penadés et al., 2010). Tal y como se señala en la guía coordinada por Rafael Penadés (2019), de *Buenas prácticas para la evaluación neuropsicológica en el ámbito de la salud mental*, recientemente publicada, la evaluación no es simplemente una medida del rendimiento neurocognitivo a partir de una serie de diferentes pruebas, sino que consiste en una valoración global y similar a la de otros procedimientos de la psicología clínica. En dicha guía se define que los objetivos generales de la evaluación neuropsicológica son: 1) medir el rendimiento neuropsicológico general, 2) detectar funciones cognitivas específicas, tanto alteradas como preservadas, 3) establecer un diagnóstico neuropsicológico, 4) determinar las consecuencias funcionales del perfil cognitivo, 5) contribuir al diagnóstico diferencial y 6) contribuir al establecimiento de los objetivos terapéuticos y técnicas de intervención más adecuadas.

En relación a la selección de las funciones y procesos cognitivos del proceso de evaluación neuropsicológica, la exploración debería incluir una valoración del funcionamiento intelectual premórbido) y una valoración de aquellas funciones específicas y relevantes en cada caso particular, considerando el tipo de patología o trastorno, limitaciones o posibles sesgos que comportaría el estado del paciente (por ejemplo, descompensación o consumo activo), objetivos específicos y nivel de exhaustividad, información recogida durante la entrevista inicial y/o alteraciones detectadas mediante cribado, y repertorio de pruebas disponibles. Por tanto, la selección de instrumentos estará determinada por los dominios cognitivos objeto de exploración. Una opción puede ser administrar baterías generales y, posteriormente, contrastar con tests específicos a fin de conocer

con más detalle o clarificar aspectos de los dominios cognitivos donde se hayan observado discrepancias clínicamente significativas. Otra opción puede ser la administración de test específicos para la evaluación de un dominio concreto. De cualquier modo, es recomendable adecuar la evaluación a cada caso, evitando exploraciones rígidas centradas en los instrumentos.

Las investigaciones en salud mental y adicciones en las últimas décadas han evidenciado la presencia notable e implicaciones funcionales de diversos déficits en el rendimiento neurocognitivo tanto de pacientes con un TM como de pacientes consumidores de sustancias, enfatizando la importancia de la evaluación neuropsicológica en la práctica clínica. Sin embargo, si bien ésta forma parte de los protocolos de evaluación integral en salud mental, su aplicación en los dispositivos asistenciales no suele ser sistemática ni tampoco rigurosa y, además, los resultados observados frecuentemente no se integran en las pautas terapéuticas.

La comorbilidad entre trastornos psiquiátricos y TUS tradicionalmente se ha considerado un factor de confusión excluyente en investigaciones de neurocognición en PD, con frecuencia aludiéndose a conocimientos extrapolados de estudios realizados con ambos trastornos cuando éstos ocurren de manera independiente (Benaiges et al., 2010; Roncero et al., 2016). Además, el estudio de las variables neuropsicológicas en PD ha recibido una atención menor. En coherencia con la constatación de la elevada prevalencia de esta condición psiquiátrica, su mayor gravedad psicopatológica y psicosocial así como su asociación con anormalidades cerebrales y neurocognitivas, si bien en los últimos años se ha producido un aumento de las publicaciones en esta línea los datos recabados hasta el momento sobre el perfil cognitivo de los pacientes duales son aún poco consistentes e insuficientes para confirmar que la presencia de un trastorno psiquiátrico amplifique el daño cognitivo o, por el contrario, para interpretarlo como un mecanismo de protección (Hunt et al., 2015).

El conocimiento de la naturaleza y severidad del déficit neurocognitivo potencial en PD resulta de especial relevancia por las razones que se exponen a continuación.

Las variables cognitivas se consideran endofenotipos de determinados trastornos mentales, como la SZ, el TB y la DM (Balanzá-Martínez et al., 2015; Hunt et al., 2015; Raus et al., 2014; Snitz et al., 2006). Las alteraciones cognitivas presentan un carácter más perdurable que los mismos síntomas clínicos y son más resistentes a los tratamientos convencionales, por lo que no son simplemente una consecuencia de los síntomas psiquiátricos o del efecto secundario del tratamiento farmacológico; incluso se ha constatado su presencia ya en fases prodrómicas, antes

de la aparición del trastorno mental, así como también en familiares sanos de primer grado (Fears et al., 2014; Balanzá-Martínez et al., 2008; Krabbendam et al., 2003; Levy et al., 2012; Schnell et al., 2009). Probablemente los déficits neurocognitivos persistentes resulten de la combinación de factores de riesgo genéticos, así como de procesos de neurodesarrollo y neuroprogresivos (Balanzá-Martínez et al., 2005; Goodwin et al., 2008). En pacientes con trastorno comórbido el deterioro neurocognitivo puede aumentar con la progresión de la enfermedad (Adan et al., 2017a; Bourne et al., 2013; Robinson & Ferrier, 2006), el número, duración y gravedad de episodios psicóticos y depresivos (Brissos et al., 2011; ; Gorp et al., 1998; Martínez-Arán et al., 2008; Selva et al., 2007), y la exposición crónica a los efectos neurotóxicos de las sustancias psicoactivas (Levy et al., 2009). Sin embargo, diferencias individuales en la estructura y funcionalidad cerebral antes del inicio de la enfermedad y la exposición a factores ambientales específicos como la educación o el estilo de vida pueden influir determinando la reserva cognitiva (Solé et al., 2017). Una mejor reserva cognitiva podría manifestar una menor vulnerabilidad o compensar la neuropatología asociada con los trastornos psiquiátricos y la exposición a toxinas (Snitz et al., 2006; Stern, 2002, 2009) y, por tanto, correlacionar con un mejor resultado funcional y neuropsicológico (Forcada et al., 2015; Grande et al., 2016).

Cada vez existe más evidencia de que los déficits cognitivos son predictores importantes, más incluso que la sintomatología psiquiátrica, del pronóstico clínico y psicosocial así como del éxito de la intervención farmacológica y psicoterapéutica de los pacientes duales (Bowie et al., 2008; Fuentes-Durá et al., 2012; Green et al., 2000; Hunt et al., 2009; Krabbendam et al., 2003; Levi et al., 2008; Martínez-Arán et al., 2007). Alteraciones, por ejemplo, en memoria y aprendizaje verbal así como en velocidad de procesamiento y varios componentes del funcionamiento ejecutivo –concretamente, en la memoria de trabajo, en los procesos inhibitorios y de cambio en la atención (dirigida a señales que interfieren con un cambio adecuado), en la flexibilidad cognitiva, y en la planificación y resolución de problemas–, se han asociado con el aumento y mayor duración de los ingresos psiquiátricos, con un incremento de recaídas en el comportamiento adictivo, con la no adherencia terapéutica y, por último, con habilidades psicosociales más reducidas a la hora de controlar los impulsos y mantener un comportamiento de autorregulación, en el cambio o actualización adecuado para mantener la abstinencia y, en definitiva, para afrontar y resolver las exigencias de la vida diaria (Benaiges et al., 2010; Duijkers et al., 2016; Goschke, 2014; Hermens et al., 2013; Jackson et al., 2001; Levy & Weis, 2009; Marquez-Arrico et al., 2015; Marshall et al., 2012).

Con todo, la mejora neurocognitiva representa un objetivo terapéutico en PD. El conocimiento de las características individuales y vinculadas al perfil cognitivo diferencial según el trastorno psiquiátrico específico tiene en PD una relevancia potencial para la selección de estrategias de tratamiento y rehabilitación más eficaces, dirigidas específicamente a mejorar estos déficits, así como también para el mantenimiento del cambio de comportamiento de salud y para la capacidad de generalizar estrategias cognitivas a través de áreas problemáticas y hacia el futuro (Benaiges et al., 2012, 2013; Dias et al., 2012; Hunt et al., 2015; Torrent et al., 2013; Verdejo et al., 2002).

2.2. Deterioro cognitivo y consumo de sustancias

En el campo de las adicciones, se ha estimado que un 70,9 % de los pacientes que ingresan a tratamiento presentan algún tipo de déficit cognitivo (Rojo-Mota et al., 2013). Ya la propia definición del TUS (APA 2000, 2013) reconoce la relevancia del funcionamiento neurocognitivo en la manifestación del comportamiento adictivo. Alteraciones en los mecanismos reguladores de la toma de decisiones y el control inhibitorio podrían explicar el consumo continuado pese a las graves consecuencias derivadas y los esfuerzos sin éxito del consumidor de sustancias por querer controlarlo o interrumpirlo.

Según la Sociedad Española de Toxicomanías (SET), la adicción se considera una alteración del funcionamiento cerebral en el que interrelacionan componentes genéticos, bioquímicos, cognitivos, emocionales, conductuales y relacionales, de manera que el deterioro cognitivo asociado al consumo de sustancias puede estar causado por factores biológicos, ambientales o por la interacción de ambos. Por tanto, tan posible es que los déficits estén presentes antes del consumo y actúen como favorecedores del mismo, como que el proceso adictivo precipite o agrave un funcionamiento neurocomportamental inadecuado sobre una base adaptativa.

Desde la Neuropsicología se han formulado diversos modelos explicativos de las conductas de inicio y mantenimiento de sustancias (Berridge & Robinson, 2016; Bolla et al., 2004; Everitt et al., 2001, 2014; George & Koob, 2017; Goldstein & Volkow, 2002, 2011; Koob & Le Moal, 2001; Robinson & Berridge, 2000; Verdejo-García & Bechara, 2009a). Todos ellos han ahondado en el conocimiento de los sustratos neurobiológicos de los TUS, coincidiendo en la existencia de cambios neurofuncionales y sus repercusiones conductuales. Es decir, el consumo repetido favorece la aparición de cambios neuroanatómicos y neuropsicológicos a través de mecanismos neuroadaptativos en los sistemas de neurotransmisión cerebrales implicados en la emoción, la cognición y la conducta, entre los que destacan el dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico,

gabaérgico y glutamatérgico (Nestler, 2005). Dichas adaptaciones neuronales actúan como variables dentro un modelo explicativo biopsicosocial de la adicción (Andó et al., 2015; García et al., 2011; Jordan & Andersen, 2017; Verdejo-García & Tirapu, 2011) en el que el TUS, más allá de ser considerado un vicio o de tener un carácter instrumental y voluntario inicialmente, es una enfermedad de curso crónico cuyo origen radica en el SNC.

La acción prolongada de los efectos de las sustancias psicoactivas puede generar alteraciones en el funcionamiento cognitivo a través de la promoción de cambios neuroplásticos, neuroinflamatorios, neurodegenerativos y neurotróficos que, a su vez, contribuyen a la cronificación de los procesos adictivos (Andó et al., 2015; Berridge & Robinson, 2016; George & Koob, 2017; Goldstein & Volkow, 2011; Jordan & Andersen, 2017; Verdejo-García & Tirapu, 2011). Sin embargo, estas alteraciones son variables en función del tipo de droga y sus mecanismos de acción, así como del desarrollo de tolerancia y la presencia de síndrome de abstinencia (APA, 2013b; Hassan et al., 2017; Stahl, 2016).

En general, el uso de sustancias se ha asociado a déficits cognitivos en la memoria, procesamiento emocional, componentes del funcionamiento ejecutivo y toma de decisiones. En la tabla 4 se presentan las funciones cognitivas con evidencia de afectación tras el consumo crónico según el tipo de sustancia (Cadet & Bisagno, 2015; García & Bechara, 2009b; Llanero-Luque et al., 2014; Verdejo-García & Tirapu, 2011; WHO, 2004). El funcionamiento premórbido, por el contrario, no se ha visto afectado en pacientes TUS, incluso siendo éste por alcoholismo crónico (Stavro et al., 2013).

Sin embargo, incluso cuando hay una droga principal de consumo nos encontramos un patrón de policonsumo frecuente entre la mayoría de los consumidores (EMCDDA, 2018). Ello dificulta la clarificación de los efectos neurocognitivos debidos a una sustancia específica, obteniéndose relaciones de fiabilidad variable (Ambrosio & Fernández, 2011; Cadet & Bisagno, 2015; Schweinsburg et al., 2011). Por otra parte, la presencia de comorbilidad psiquiátrica y su influencia en el rendimiento neurocognitivo es otra problemática añadida (Benaiges et al., 2013a, b). Esto es, los déficits cognitivos son comunes tanto en personas con algunos TMS como con TUS y, dado que algunas de las áreas cerebrales afectadas por el TUS también se encuentran afectadas por el TMS, podrían esperarse daños cognitivos más graves en aquellas con PD (Benaiges et al., 2012; EMCDDA; 2019).

Tabla 4. Efectos neuropsicológicos del consumo crónico según el tipo de sustancia (Adaptada de Capella, 2017).

Sustancia	Funciones cognitivas afectadas
Alcohol	Velocidad de procesamiento de información, habilidades psicomotoras, organización visoperceptiva, memoria, fluidez verbal y control ejecutivo.
Cannabis	Velocidad de procesamiento de la información, procesos atencionales, memoria, control ejecutivo y toma de decisiones.
Cocaína	Procesos atencionales, memoria, habilidades psicomotoras y funciones ejecutivas (control inhibitorio, flexibilidad y toma de decisiones).
Heroína y opiáceos	Funciones ejecutivas (flexibilidad, planificación, inhibición, impulsividad y toma de decisiones). Se observa con frecuencia, alteraciones en velocidad de procesamiento, atención, procesos visoespaciales y memoria operativa.
Éxtasis	Memoria, autocontrol y toma de decisiones.
Alucinógenos	Dado que su consumo comúnmente acompaña el uso de otras sustancias, es difícil dilucidar sus efectos específicos en la neurocognición. Algunos estudios han mostrado dificultades en la atención, memoria y planificación.

2.3. Variables moduladoras o influyentes

A pesar de la enorme dificultad que supone el control de las posibles variables moduladoras o influyentes en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes duales, es preciso tomarlas en consideración por sus importantes implicaciones. Éstas se describen a continuación con énfasis en los aspectos esenciales en nuestro campo de estudio:

- **Sexo.** Se han observado variaciones sistemáticas entre sexos en función de las tareas cognitivas consideradas que se fundamentan en diferencias cerebrales (Becker et al., 2017; Hammond et al. 2015), aunque éstas pueden atenuarse o modularse tanto por factores ambientales como educacionales (Weber et al., 2014). Los resultados existentes coinciden en que las mujeres ejecutan mejor las pruebas que evalúan el lenguaje, mientras que los hombres rinden mejor en aquellas que implican habilidades visoespaciales (Ardila et al., 2011; Zaidi, 2010). Por otra parte, diversos estudios apuntan diferencias entre sexos en las

características clínicas así como en el pronóstico y adherencia, tanto en la patología psiquiátrica como en el TUS (Becker, 2016; Díaz-Mesa et al., 2016; Madoz-Gúrpide et al., 2013; Miquel et al., 2011; Prat et al., 2018; Szerman & Peris, 2019).

- **Edad.** El incremento de la edad se ha asociado con un descenso del rendimiento cognitivo general debido a cambios neuroevolutivos (Murman, 2015; Salthouse, 2016). Generalmente, los resultados apuntan un menor deterioro cognitivo o incluso inexistente en pacientes duales jóvenes comparados con aquellos de su misma edad pero sin TUS comórbido, observándose un declive cognitivo mayor en los primeros cuando la comparación se realiza en una edad más avanzada, especialmente en el trastorno por consumo de alcohol (Adan et al., 2017a; Levy et al., 2008; Manning et al., 2007). Con la edad, disminuye el rendimiento en la velocidad de procesamiento de la información, atención selectiva y dividida, memoria operativa, aprendizaje de nueva información, funciones ejecutivas y visoperceptivas. En cambio, el rendimiento en la memoria sensorial, episódica y procedimental, así como la amplitud atencional y las funciones lingüísticas permanecen relativamente preservadas (Murman, 2015). Además, el avance en el ciclo vital (considerado habitualmente por décadas) incrementa la vulnerabilidad tanto a los efectos cognitivos relacionados con el uso de sustancias (Kalapatapu et al., 2011) como a los de la progresión de la enfermedad psiquiátrica (Bourne et al., 2013; Robinson & Ferrier, 2006).
- **Edad de inicio del consumo (EIC).** Numerosos estudios indican una correlación negativa entre la EIC y el deterioro cognitivo (Capella et al., 2015; Levar et al., 2018; Muñoz & Graña, 2011; Nguyen-Louie et al., 2017; Pope et al., 2003; Vonmoos et al., 2014). En un estudio llevado a cabo por Capella et al. (2015), el grupo TUS con una EIC ≤ 16 años mostró un coeficiente intelectual (CI) premórbido más bajo y un peor rendimiento en la velocidad de procesamiento, la percepción visual y las habilidades de planificación en comparación con los consumidores cuya edad de inicio fue más tardío. Además de un mayor deterioro neurocognitivo, la EIC temprana se ha asociado con anormalidades estructurales y funcionales en el cerebro (Elofson et al., 2013; Nguyen-Louie et al., 2017), mayor severidad clínica (Lopes et al., 2017; Muñoz & Graña, 2011) y peores estrategias de afrontamiento al tratamiento (Capella et al. 2017).
- **Duración del trastorno comórbido.** Existe evidencia de que los pacientes duales presentan mejor funcionamiento cognitivo pero sólo durante los primeros años de enfermedad,

observándose una disminución progresiva después de aproximadamente 5 años de hallarse presente el diagnóstico (Adan et al., 2017a, para una revisión más extensa). Este deterioro se imputa a las posibles consecuencias neuroadaptativas de la acción prolongada de las sustancias psicoactivas (efecto acumulativo) (Benaiges et al., 2013; WHO, 2014) y a la propia progresión e historia del trastorno psiquiátrico comórbido (Bourne et al., 2013; Brissos et al., 2011; Martínez-Arán et al., 2008; Selva et al., 2007).

- **Tipo de sustancia.** Aunque todas las sustancias de abuso tienen en común la afectación del sistema dopaminérgico cerebral cada tipo de droga posee mecanismos de acción particulares adicionales (Hassan et al., 2017; Stahl, 2016). (Ver Tabla 4). En pacientes con SZ+, los estudios muestran mayores efectos neurodegenerativos y déficits cognitivos más severos cuando la sustancia de consumo es el alcohol (Adan et al., 2017; Manning et al., 2007; Mohamed et al., 2006). Algunos de los pocos trabajos con SZ+ que han considerado el consumo de cocaína (Copersino et al., 2004; Serper et al., 2000a, 2000b) han observado un peor desempeño del grupo dual en aprendizaje y memoria verbal, si bien se ha de tener en cuenta que los pacientes incluidos se encontraban en fase aguda de abstinencia de manera que los autores atribuyeron este peor desempeño en el aprendizaje verbal al agotamiento dopaminérgico y serotoninérgico después del uso excesivo de cocaína. En otro estudio llevado a cabo por Benaiges et al. (2013a), con pacientes que mantenían una abstinencia mínima de 4 meses, no se observaron diferencias entre pacientes SZ+ y SZ en los dominios de atención, memoria verbal y velocidad de procesamiento, lo que indicaría que una recuperación neurocognitiva puede ser plausible. Además, encontraron un mejor funcionamiento ejecutivo en SZ+ respecto a SZ y similar al grupo TUS con excepción de los procesos inhibitorios y de cambio (Benaiges et al., 2013b). Por otra parte, el consumo de cannabis ha evidenciado en diversos trabajos un mejor funcionamiento premórbido (Cunha et al., 2013; Ferraro et al., 2013) y mejor capacidad cognitiva en pacientes psicóticos (Jockers-Scherubl et al., 2007; Potvin et al., 2005; Schnell et al., 2009; Scholes & Martin-Iverson, 2010; Sevy et al., 2007; Thoma & Daum, 2008), que se ha atribuido al efecto neuroprotector del compuesto fitocannabinoide no psicoactivo A9-THCA que activa los receptores PPAR γ evitando así los efectos psicotrópicos no deseados

Tabla 5. Resumen de las características de las principales drogas de abuso (Adan & Prat, 2017; American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2004).

Sustancia	Mecanismo de acción primario	Efectos sobre la conducta	Sintomatología de abstinencia
Alcohol	Agonista gabaérgico (receptor GABA-A) y antagonista glutamatérgico (receptor NMDA).	Sedación, disminución de la memoria, descoordinación motora y ansiólisis.	Ansiedad, agitación, insomnio, temblores, sudoración, debilidad, cefaleas, náuseas, vómitos, convulsiones y <i>delirium tremens</i> .
Cannabis	Agonista f endocannabinoide (receptores CB1 y CB2).	Relajación, mayor consciencia sensorial, disminución de la memoria a corto plazo, descoordinación motriz, analgesia, efectos antieméticos y antiepilépticos, aumento del apetito.	Ansiedad, intranquilidad, irritabilidad, insomnio, depresión, pérdida de apetito, dolor abdominal, temblores, sudoración y cefalea.
Cocaína	Agonista monoaminérgico (bloqueo recaptación).	Mayor lucidez, energía, actividad motriz, sensación de energía, euforia, ansiedad, inquietud y paranoia.	Fatiga, retraso psicomotor o agitación, insomnio o hipersomnias, sueños vívidos y desagradables, aumento del apetito.
Heroína y opiáceos	Agonistas funcionales opioides (receptores mu y delta).	Euforia, analgesia, sedación y depresión respiratoria.	Humor disfórico, náuseas, vómitos, diarrea, cólicos, lagrimeo, catarro, bostezos, escalofríos, y dolores musculares.
Éxtasis	Agonista serotoninérgico (Bloqueo recaptación).	Mayor autoconfianza, empatía, comunicación, euforia e incremento de energía.	Ansiedad, dificultad para concentrarse, insomnio, depresión, fatiga, pérdida de apetito, náuseas, rigidez muscular, cefalea, visión borrosa y boca reseca.
Alucinógenos*	LSD: agonista serotoninérgico (receptores 5-HT _{2A} i 5-HT _{2C}); PCP: antagonista glutamatérgico (receptor NMDA)	Náuseas, vómitos, descoordinación motora, dilatación de pupilas y alucinaciones. Incremento del ritmo cardíaco, presión sanguínea y temperatura corporal. Menor apetito.	Sin evidencias.
Hipnótico-sedantes	Agonistas gabaérgicos (receptor GABA-A).	Sedación, anestesia, descoordinación motora y disminución cognitiva.	Ansiedad, agitación, excitación, inquietud, insomnio, excitabilidad, náuseas, vómitos y convulsiones.

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

*el mecanismo de acción principal no explica sus efectos alucinógenos.

(Coulston et al., 2007; Nadal et al., 2017; Potvin et al., 2008). Esta teoría es hoy en día controvertida, al menos antes de cierta edad y antes del uso crónico. Se ha observado que el consumo temprano del cannabis puede reducir la materia blanca (Smith et al., 2014) incluso con un consumo transitorio y crónico, tanto en TUS como en SZ+ (Adan et al., 2017a).

En cualquier caso, la mayoría de consumidores realiza un patrón de policonsumo (EMCDDA, 2019) que dificulta poder relacionar la afectación neurocognitiva con una droga específica, de manera que las asociaciones tienen una fiabilidad variable en función del tipo de sustancia estudiada (Ambrosio & Fernández, 2011; Cadet & Bisagno, 2015).

- **Duración de la abstinencia.** Ésta es una variable clave para la evaluación neuropsicológica ya que o bien pueden aparecer alteraciones cognitivas temporales derivadas del síndrome de abstinencia (Potvin et al., 2014), o bien algunos de los déficits cognitivos relacionados con el consumo se atenúan e incluso podrían recuperarse a medida que aumenta el tiempo desde el cese del consumo (Benaiges et al., 2013b; Cadet & Bisagno, 2015; Llanero et al., 2014; Vonmoos et al., 2014).
- **Inteligencia premórbida.** El funcionamiento premórbido se ha señalado como uno de los indicadores más comunes de la reserva cognitiva, en tanto que podría ser un factor protector de la misma (Solé et al., 2017; Hunt et al., 2015). Ello supondría una mayor capacidad del cerebro para soportar las manifestaciones clínicas tanto del TUS (Aggio et al., 2018; Kendler et al., 2017) como del trastorno psiquiátrico (Snitz et al., 2006; Schnell et al., 2009). Pacientes duales han mostrado una mayor inteligencia premórbida y actual, así como mayores capacidades cognitivas respecto a aquellos con un trastorno psiquiátrico sin TUS comórbido (Arnold et al., 2015; Smith et al., 2014), especialmente en las funciones ejecutivas (Adan et al., 2017b; Benaiges et al., 2013b), como se comentará más adelante.
- **Diagnóstico psiquiátrico.** Los resultados de los estudios llevados a cabo hasta el momento apuntan diferencias neuropsicológicas en función del tipo de trastorno psiquiátrico comórbido, si bien ello debe considerarse con mucha cautela. Dada la vinculación neurobiológica del estado cognitivo y su contribución a la comprensión y mejora del resultado funcional, resulta de especial relevancia continuar explorando la posibilidad de perfiles cognitivos diferenciales según el tipo de trastorno, e incluso precisar o matizar según el subtipo diagnóstico.

- **Tratamiento farmacológico y terapéutico.** Si bien se conoce que la medicación antipsicótica, anticolinérgica, antidepresiva e hipnosedante puede tener efectos negativos en la cognición, sobre todo cuando su uso es crónico (Adan & Prat, 2017), a menudo los estudios no suelen evaluar ni considerar su efecto. Así mismo, el tipo de tratamiento terapéutico que reciben los pacientes difiere entre estudios y entre los pacientes incluidos en un mismo estudio, sin establecerse control o análisis diferencial en los resultados. Por ejemplo, los pacientes ambulatorios o ingresados en comunidad terapéutica suelen presentar una autonomía y funcionamiento global más óptimo que aquellos que viven en residencias o se encuentran hospitalizados (Benaiges et al., 2010).

Además de las variables descritas, deben tenerse en cuenta tanto la gravedad del TUS (en términos de frecuencia, dosis y tiempo de exposición) como el estadio y la severidad del TM. Las diferentes pruebas neuropsicológicas utilizadas para evaluar un mismo dominio cognitivo también pueden aportar diferencias y, para finalizar, tanto el tamaño de la muestra como la procedencia de los participantes son factores clave en los resultados y posibles conclusiones derivadas.

2.4. Rendimiento neurocognitivo del paciente con patología dual: influencia del trastorno mental comórbido

Mientras algunos resultados han revelado déficits más severos en pacientes duales respecto a pacientes con un TM no consumidores de sustancias (Levy et al., 2008; Schan et al., 2011; Chang et al., 2012; Epstein et al., 2014), otros no evidencian diferencias significativas (Addington & Addington 1997; Hunt et al., 2015; Jockers-Scherübl et al., 2007; Rodríguez-Jimenez et al., 2008, 2010; Sánchez-Moreno et al., 2009; Scholes & Martin-Iverson, 2010), e incluso algunos otros apuntan un mejor rendimiento cognitivo en pacientes duales en comparación con quienes presentan un diagnóstico de TMS único (Benaiges et al., 2013; DeRosse et al., 2010; Potvin et al., 2005; Schnell et al., 2009; Scholes & Martin-Iverson, 2010).

La heterogeneidad y discrepancia de tales resultados puede explicarse por la posible influencia no controlada de las diversas variables moduladoras anteriormente expuestas, pudiendo ser el tipo de TM comórbido una de ellas. La mayoría de investigaciones disponibles sobre la neurocognición en PD se han centrado en el diagnóstico de SZ, siendo aún muy limitadas las que han considerado otros TM cuya prevalencia también es significativa, como la DM o el TB. Por tanto, no hay suficiente evidencia empírica que nos permita conocer el perfil cognitivo específico según el diagnóstico de TM comórbido. Para comprender el estado actual de la investigación que propone perfiles

cognitivos diferenciales se describen a continuación los principales resultados disponibles en los diagnósticos específicos de SZ+, BP+ y TDM+ los estudiados en el presente trabajo.

2.4.1. Esquizofrenia dual

Gran parte de la evidencia científica existente en la actualidad en relación a los déficits cognitivos en la psicosis dual se ha centrado en el espectro de la SZ. Según Rodríguez-Jiménez et al. (2012), las funciones cognitivas comúnmente afectadas en la SZ son velocidad de proceso, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y solución de problemas y, por último, cognición social. Respecto a la SZ+, hay estudios que han obtenido un rendimiento neurocognitivo general más deteriorado que en pacientes con SZ no consumidores (Epstein & Kumra, 2014; Ho et al., 2011; Smith et al., 2014) y, por el contrario, otros que sugieren que éste se encuentra más conservado en el grupo dual (Adan et al., 2017a; Cunha et al., 2013), si bien matizan variables influyentes como la sustancia de consumo, la edad de inicio de consumo o la duración del TM. De manera similar existen datos que observan una inteligencia premórbida conservada en los pacientes duales (Cunha et al., 2013; Ferrao et al., 2013; Hor et al., 2010; Schnell et al., 2009).

Si atendemos al dominio cognitivo evaluado, en memoria verbal se ha observado que los pacientes con SZ+ presentan un deterioro mayor en relación a aquellos con sólo TUS (Jockers et al., 2007) si bien éste es menor cuando se compara con SZ (Arnold et al., 2015; Benaiges et al., 2013a; Schnell et al., 2009). Contrariamente, otros autores han destacado los déficits generalizados en memoria verbal en el grupo con SZ+ (Bowie et al., 2005). Para la memoria emocional, en el estudio de Bourque et al. (2013) los pacientes con SZ+ mostraron peor rendimiento que controles sanos pero mejor que el grupo con SZ, lo cual se atribuyó a un aumento de activaciones prefrontales. En consonancia con estos resultados, se ha encontrado que la velocidad de procesamiento y los procesos socioemocionales, en particular, suelen estar menos afectados en el diagnóstico dual que en el SZ (Loberg et al., 2012; Potvin et al., 2007; Schnell et al., 2009).

Numerosa evidencia apunta un rendimiento general más conservado en pacientes con SZ+ en comparación con los SZ (Arnold et al., 2015; Benaiges et al., 2013b; Cunha et al., 2013; Rabin et al., 2011; Thoma et al., 2007; Thoma & Daum, 2008), aunque se han observado déficits en el control inhibitorio y en la toma de decisiones (Adan et al., 2017). En comparación con los pacientes duales, los pacientes con SZ han mostrado una mayor impulsividad no planificada relacionada

negativamente con los volúmenes de materia gris. Esta mayor inhibición de respuesta puede interferir en la capacidad de equilibrar recompensas y castigos, lo cual podría predecir el uso de drogas y contribuir al mantenimiento del comportamiento adictivo (Adan et al., 2017; Szeszko et al., 2017).

Estudios que han encontrado un mejor rendimiento en SZ+, especialmente en las funciones ejecutivas, lo han relacionado con un mejor funcionamiento cognitivo y psicosocial premórbido y, a su vez, con la conducta de búsqueda y consecución de sustancias en tanto que la facilita (Adan et al., 2017a; Loberg et al., 2012; Rabin et al., 2011; Rodríguez-Sánchez et al., 2011; Smith et al., 2014). Dado que los déficits cognitivos se consideran endofenotipos de los trastornos del espectro psicótico (Snitz et al., 2006), la mejor capacidad cognitiva y en habilidades psicosociales se contextualiza en la hipótesis etiopatogénica de una menor vulnerabilidad al trastorno psiquiátrico en estos pacientes (Schnell et al., 2009). Existen, no obstante, otros estudios cuyos datos no concuerdan con esta teoría (Jockers-Scherübl et al., 2007; Ringen et al., 2011).

Además de otras variables influyentes, cabe señalar la influencia de la edad y del efecto neurotóxico acumulativo de las sustancias, especialmente del alcohol. Diversos estudios de neuroimagen estructural y funcional que han comparado pacientes con SZ con y sin consumo muestran, por un lado, que ambos grupos exhiben más alteraciones neurobiológicas en comparación con solo TUS y grupo control; por otro, que los pacientes con SZ+ presentan mejor funcionamiento cognitivo pero sólo durante los primeros años de enfermedad, observándose una disminución progresiva a largo plazo (Adan et al., 2017a).

2.4.2. Bipolar dual

Pese a estar bien constatada la asociación de déficits neurocognitivos en el TB, persistentes incluso en eutimia (Balanzá-Martínez & Dias, 2013; Bourne et al., 2013; Levy et al., 2012; Solé et al., 2017), y que éste es altamente comórbido con adicciones (Cerullo & Strakowski, 2007; Oquendo et al., 2010; Schoepf & Heun, 2014), la contribución relativa de las comorbilidades psiquiátricas a la neurocognición de estos pacientes ha recibido una atención muy limitada (Balanzá-Martínez et al., 2015).

Varios metaanálisis que han explorado el rendimiento neurocognitivo en pacientes BP no consumidores han mostrado déficits en los dominios de atención y concentración, memoria verbal, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, estando conservado el CI y las habilidades

verbales (Bora et al., 2009 ; Bourne et al., 2013; Torres et al., 2007). Se observa que este patrón de déficit es similar al de la SZ, aunque menos severo (Daban et al., 2006; Sánchez-Morla et al., 2009). Además, según estudios en comparación con datos de población general, el TB se asocia con un mayor riesgo de desarrollo posterior de demencia, especialmente en adultos de mediana edad (Wu et al., 2013). Este riesgo parece aumentar con el número de episodios (Kessing & Andersen, 2004) y resulta independiente de variables de confusión como otras comorbilidades distintas del TUS (Wu et al., 2013).

Dentro de la escasa investigación en BP+ en esta área, la mayoría se centra en la comparación entre bipolares no consumidores y bipolares con TUS comórbido por consumo de alcohol. Ello se debe a la alta comorbilidad de ambos trastornos (Kessler et al., 1997; Merikangas et al., 2007; Mitchell et al., 2007; Oquendo et al., 2010; van der Werf-Eldering et al., 2010) y porque ésta se ha asociado con un esperado deterioro neurocognitivo más significativo. En una revisión sistemática de la evidencia disponible (total de 8 artículos que cumplieron criterios) llevada a cabo por Balanzá-Martínez et al. (2015), la mayoría de los estudios encontraron que, en comparación con el grupo BP, los pacientes bipolares con antecedentes actuales o pasados de trastorno por uso de alcohol muestran déficits más graves en la memoria verbal, memoria visual y funcionamiento ejecutivo (medido con las pruebas de Stroop y WCST), especialmente en el control inhibitorio de comportamientos inadecuados y en la habilidad para desarrollar y mantener estrategias de resolución y razonamiento (Chan et al., 2012; Gorp et al., 1998; Levy et al., 2008, Levy et al., 2012; Sanchez-Moreno et al., 2009b; Marshall et al., 2012; Shan et al., 2011). Tales hallazgos sugieren, además, que el rendimiento cognitivo correlaciona negativamente con la duración de los episodios depresivos o maníacos (Gorp et al., 1998), que las consecuencias neurocognitivas persisten en fase de abstinencia sostenida (Levy et al., 2008) y que los pacientes duales mostraron peor recuperación neurocognitiva que los bipolares sin TUS (Levy et al., 2012). Cabe señalar que en el estudio de Chang et al. (2012) donde se comparan BP-I y BP-II duales y no duales, se obtuvo un mayor impacto cognitivo en el grupo BPI+.

En cualquier caso, tales resultados deben considerarse sólo como una primera aproximación dado el número reducido y la heterogeneidad metodológica de los estudios existentes. La proximidad a un episodio agudo, así como el uso de dosis más altas y combinaciones de tratamientos farmacológicos durante los ingresos se han asociado con peores desempeños neurocognitivos (Balanzá-Martínez et al., 2010). Sin embargo, no todos estos estudios evaluaron a los pacientes en

eutimia. Tampoco todos ellos registraron variables clínicas de relevancia, como el número de episodios pasados y el tiempo de abstinencia. Además, en algunos las muestras no fueron homogéneas en variables tan relevantes como el número de pacientes incluidos, el sexo o la raza. Por último, en ningún caso se consideró el probable policonsumo.

2.4.3. Depresión mayor dual

Como es sabido, el uso de sustancias y depresión son dos condiciones que concurren con elevada prevalencia y ambas se han asociado con un deterioro cognitivo significativo cuando ocurren individualmente. Sin embargo, pocos trabajos han estudiado el impacto sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con DM+ y, al igual que sucede en el TB+, la mayoría de las investigaciones disponibles sólo ha considerado el consumo de alcohol, probablemente por ser la sustancia de consumo más frecuente dado su efecto depresor sobre el SNC y porque la abstinencia puede suponer exacerbar cuadros depresivos. No obstante, como se describió en el perfil clínico del capítulo anterior, no podemos olvidar la existencia de una relación importante entre la presencia de depresión y el consumo de sustancias como la cocaína o los opiáceos, relación más frecuente en depresión primaria (Torrens et al., 2011). A pesar de ello, no hemos encontrado publicaciones que exploren la neurocognición en pacientes con DM+ considerando otras sustancias distintas al alcohol ni el patrón prevalente de policonsumo.

En pacientes con diagnóstico de TDM se han observado déficits en memoria, fluidez verbal, velocidad de procesamiento de la información, velocidad psicomotora, atención y funciones ejecutivas, especialmente cambio atencional y flexibilidad cognitiva respecto a controles sanos (Douglas & Porter, 2009; Elliott, 2002; Ravdin et al., 2003; Smith et al., 2006). Estos déficits se han identificado, con tamaños de efecto pequeño y moderado, incluso en el primer episodio del trastorno (Lee et al., 2012). Los resultados cuando se ha estudiado la depresión en remisión muestran déficits persistentes en atención sostenida, memoria de trabajo y velocidad psicomotora, mientras que se observa una mejoría en memoria y aprendizaje verbal (Weiland-Fiedler et al., 2004).

En el caso de pacientes con DM+, Hunt et al. (2015) han llevado a cabo la primera revisión sistemática del rendimiento neurocognitivo en consumidores de alcohol. Los dominios cognitivos que se exploraron fueron: inteligencia y conocimiento general, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, fluidez verbal y lenguaje, aprendizaje verbal y memoria, procesamiento visual y visoespacial, aprendizaje visual y memoria, memoria de trabajo y atención. La estimación de la inteligencia premórbida y actual estudiada por Herments et al. (2013), Hunt et. al., (2009) y

Uekermann et al., (2003) se situó en el rango promedio (alrededor de 107). Contrariamente a lo previsto, en la mayoría de los estudios no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con DM+ respecto a pacientes con solo depresión o con solo consumo de alcohol, así como tampoco respecto a controles sanos o datos normativos (Hermens et al. al., 2013; Hunt et al., 2009; Liu et al., 2010; Nowakowska et al., 2008; Schafer et al., 1991; Uekermann et al., 2003). Únicamente tres estudios evaluaron memoria visual y en dos de ellos el grupo DM+ mostró un déficit significativo comparado tanto con depresivos no consumidores como con controles sanos (Hermens et al., 2013; Liu et al., 2010). Ello apunta el interés de incluir la exploración de este dominio en futuras investigaciones con pacientes DM+.

Aunque la evidencia actual parece sugerir que el rendimiento neuropsicológico no está gravemente afectado en este grupo comórbido cabe recordar, una vez más, la precaución en la interpretación y estimación del efecto de tales resultados debido al reducido número de estudios, la amplia variación en los criterios de inclusión y la heterogeneidad metodológica de evaluación entre ellos. Los estudios identificados difirieron en instrumentos y dominios de evaluación, duración de la abstinencia, estadio de la depresión y características individuales.

Capítulo 3.

RITMICIDAD CIRCADIANA
Y
PATOLOGÍA DUAL

3.1. Definición y relevancia de la ritmicidad circadiana en la salud

La cronobiología es la ciencia que estudia los ritmos biológicos, su organización temporal, los mecanismos que los originan y las consecuencias producidas por su alteración. Los trabajos pioneros de Aschoff y Halberg en la década de los 50 (Adan, 2004) y el primer simposio sobre ritmos biológicos liderado por Colin Pittendrigh, Jürgen Aschoff y Erwin Bünning en 1960 dentro de las prestigiosas reuniones *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* (Valentinuzzi & Akemi-Oda, 2017) del siglo pasado, impulsaron el nacimiento de la cronobiología como ciencia. En la actualidad la cronobiología cuenta con sociedades y revistas especializadas y con el reconocimiento de la comunidad internacional cuyo ejemplo reciente es la obtención del premio Nobel de fisiología y medicina de Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young, en 2017, por sus descubrimientos sobre los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano.

Los ritmos circadianos son las variaciones regulares de nuestro organismo que se observan a nivel bioquímico, fisiológico y conductual en función del tiempo. En algunos casos, la expresión rítmica y la organización temporal de estas variaciones es en parte la manifestación de un mecanismo adaptativo a la ritmicidad de fenómenos ambientales (Reinberg & Ashkenazi, 2003). Se consideran, por tanto, esenciales para la supervivencia en tanto que capacita a los organismos para estimar el paso del tiempo y anticipar su conducta a las demandas surgidas por fenómenos naturales (Salgado et al., 2009). Un ritmo biológico reúne las siguientes características (Cardinali, 2005):

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

Un ritmo biológico se representa en una función sinusoidal o de coseno (ver Figura 1) cuyo análisis de características se realiza mediante los siguientes parámetros principales (Adan, 2004; Reinberg & Ashkenazi, 2003; Tamosiunas & Toledo, 2010):

- **Ritmos ultradianos.** Tienen un período inferior a 20 horas. Algunos ejemplos de ritmos ultradianos son la actividad cardiaca o respiratoria y la secreción hormonal.

Cabe señalar, no obstante, la coexistencia de expresión de ritmos de periodicidad distinta; por ejemplo, la secreción de melatonina y la temperatura corporal muestran oscilaciones tanto circadianas como circanuales (Maierova et al., 2016).

Los ritmos biológicos más estudiados en humanos son los ritmos circadianos. Éstos presentan una oscilación endógena aproximada de 24 horas y pueden sincronizarse con condiciones ambientales externas como el ciclo de luz-oscuridad, la temperatura ambiental y horarios de alimentación (Martínez-Nicolás et al., 2017; Sarabia et al., 2008). La cronobiología ha dirigido la atención especialmente al estudio de estos ritmos ya que su buen funcionamiento, como se explicará a continuación, es esencial para mantener la salud y el afrontamiento adecuado de las demandas de la vida cotidiana.

Múltiples procesos fisiológicos (temperatura corporal, secreción hormonal, sueño-vigilia, etc.) y psicológicos (estado anímico, alerta, rendimiento cognitivo, entre otros) muestran ritmicidad circadiana (Adan, 2012; Çaliyurt, 2017; Cambras & Díez-Noguera, 2018; Maierova et al., 2016), por tanto, dependen en buena parte del correcto funcionamiento del sistema circadiano (Rajaratnam & Arendt, 2001). Sin embargo, diversas condiciones endógenas o factores ambientales pueden alterar su actividad normal produciendo una desincronización del sistema que puede conducir a la cronodisrupción o pérdida de expresión rítmica (Erren & Reiter, 2013; Martínez-Nicolás et al., 2011; Tassinio et al., 2018). En la desincronización interna se produce una pérdida de relación entre las oscilaciones del reloj endógeno y el resto del organismo, es decir, hay una alteración en la salida o transmisión de las señales rítmicas hacia el resto del organismo y se manifiesta mediante avances o retrasos de fase, modificaciones de la amplitud y/o la desincronización de los ritmos internos de diferentes variables (Ángeles-Castellanos et al., 2007; Dixit et al., 2017; Garaulet & Madrid, 2010). Un ejemplo es la cronodisrupción asociada al envejecimiento, caracterizada por la presencia de ritmos biológicos con amplitud más reducida, fase anticipada, falta de sincronización entre los ritmos y una pérdida de la habilidad para la resincronización tras cambios horarios (Batinga et al., 2015; Zawilska et al., 2009). La desincronización externa implica la pérdida de relación entre las oscilaciones del reloj endógeno y las variaciones medioambientales (Ángeles-Castellanos et al., 2007). Un ejemplo de ella es el denominado *jet-lag*, en el que nuestro reloj endógeno, sincronizado

con la hora ambiental previa, al cambiar de zona debe de resincronizarse con el nuevo horario (Foster et al., 2013; Vosko et al., 2010).

El ciclo de luz-oscuridad es el principal sincronizador externo de nuestro sistema circadiano (Martínez-Nicolás et al., 2017; Ortiz-Tudela et al., 2012; Roenneberg et al., 2007). Una exposición no adecuada se ha asociado, como veremos con más detalle más adelante, con alteraciones en la expresión rítmica del sueño (Martínez-Nicolás et al., 2011; Touitou, 2013) así como con la aparición y/o expresión sintomática de algunos trastornos mentales, especialmente los afectivos (Antúnez et al., 2014; Bauer et al., 2017; Fabbian et al., 2016; Gaspar-Barba et al., 2009; Salgado-Delgado et al., 2011; Wehr, 2018).

La afectación del sistema circadiano ha evidenciado consecuencias perjudiciales para la salud general (Archer et al., 2018; Baron & Reid, 2014) en tanto que puede favorecer la aparición o empeorar el curso de múltiples problemáticas o patologías físicas y mentales. Entre las primeras podemos mencionar el cáncer (Davis et al., 2001; Ortiz-Tudela et al., 2016), síndrome metabólico y obesidad (Blazquez et al., 2012; Corbalán-Tutau et al., 2011), alteraciones cardiovasculares (Bonney et al., 2013), trastorno respiratorio del sueño (Martínez-Nicolás et al., 2017), diabetes (Morris et al., 2015), déficits en la neurocognición (de Bruin et al., 2017) y patologías neurodegenerativas (Ortiz-Tudela et al., 2014; Zawilska et al., 2009). En relación a los trastornos mentales se ha evidenciado afectación de la ritmicidad circadiana tanto en TMS como la DM, la SZ y el TB (Adan et al., 2012; Antúnez et al., 2014; Antúnez et al., 2016; Fabbian et al., 2016; Foster et al., 2013) como en las adicciones (Adan, 2010, 2013; Capella et al., 2018; Conroy et al., 2012).

3.2. Sistema circadiano

3.2.1. Bases neurobiológicas

Los ritmos circadianos son ritmos de periodicidad aproximada de 24 horas. Al igual que otros ritmos de distinta periodicidad, éstos se originan y regulan temporalmente a través de unos mecanismos de control endógeno que permiten la sincronización de las funciones corporales con señales rítmicas ambientales pudiendo, incluso, continuar manifestándose en ausencia de éstas (Rosenwasser, 2009; Tassinio et al., 2018). La expresión circadiana en ausencia o anomalía de condiciones ambientales otorga al organismo la capacidad de anticipar su respuesta ante determinados fenómenos exógenos. El sistema circadiano consiste en un conjunto de estructuras internas organizadas jerárquicamente. Las principales son el reloj biológico principal, los

osciladores periféricos y las vías de conexión tanto aferentes como eferentes (Tamosiunas & Toledo, 2010), que se describen a continuación:

a. Reloj biológico principal

El reloj biológico central, también denominado marcapasos, se localiza en el hipotálamo anterior, concretamente en el núcleo supraquiasmático (NSQ). Presenta un ciclo cercano a las 24 horas y su función es la de regular la expresión rítmica del sistema circadiano (Welsh et al., 2010), por lo que su lesión puede causar la pérdida de ritmicidad en diversos procesos fisiológicos y comportamentales (Moore & Leak, 2001). El NSQ procesa la información entrante y “avisa” mediante señales al resto del organismo para la expresión de los ritmos circadianos en los distintos niveles, fisiológico, psicológico y conductual (Tassinio et al., 2018).

b. Osciladores periféricos

Además del reloj biológico central, existen en el sistema circadiano otros relojes periféricos distribuidos en casi todos los tejidos del organismo (corazón, pulmones, hígado, intestino, músculo), también denominados secundarios porque su actividad está subordinada a las señales del reloj central (Dardente & Cermakian, 2007; Tamosiunas & Toledo, 2010). Su correcto funcionamiento requiere la sincronización entre ellos y con el entorno y, a su vez, con el reloj central (Albrecht, 2012; Welsh et al., 2010).

c. Vías de conexión aferentes y eferentes

Las vías de entrada o aferentes transmiten al sistema circadiano la información del exterior, esto es, de aquellos estímulos ambientales que presentan oscilación rítmica y que se denominan dadores de tiempo o *zeitgeber*. El ciclo ambiental de luz-oscuridad es el principal *zeitgeber* del sistema circadiano humano (Rosenwasser, 2009; Wright et al., 2013). Se distinguen dos tipos de vías aferentes, las fóticas, que son las principales aferencias al NSQ, y las no fóticas. Las fóticas transmiten información lumínica y sincronizan la actividad con la luz-oscuridad ambiental a través de una vía indirecta geniculohipotalámica y otra directa retinohipotalámica. En relación a esta última, es importante anotar que las células de la retina encargadas de enviar directamente la información fótica al NSQ poseen unos receptores especialmente sensibles a la luz azul (debido a un pigmento fotosensible llamado melanopsina) (Albrecht, 2012). Por su parte, las no fóticas transmiten al NSQ información relacionada con el estado de nuestro organismo, como la temperatura corporal, patrón

de sueño-vigilia u horarios de alimentación (Acosta-Galvan et al., 2011; Atkinson et al., 2007; Dallman et al., 2012; Refinetti, 2010).

Una vez procesada la información entrante, las vías de salida o eferentes son las encargadas de difundir las señales temporales generadas por el núcleo supraquiasmático al resto del organismo, principalmente a otros núcleos del hipotálamo y al rafe, al tálamo y al área preóptica (Golombek & Rosenstein, 2010; Tamosiunas & Toledo, 2010). Las vías de salida pueden ser nerviosas u hormonales, entre ellas destaca la que conecta el NSQ con la glándula pineal (Zawilska et al., 2009). Esta glándula es la responsable principal de la secreción de la hormona melatonina cuya acción reguladora es fundamental en el sistema circadiano, concretamente para iniciar y mantener el episodio de sueño por su capacidad hipnótica así como en la sincronización del ciclo sueño-vigilia (Kim et al., 2013). La adecuada secreción diaria de melatonina, además, ejerce en el organismo acciones antioxidantes y antiinflamatorias (Song et al., 2015; Ortiz-Franco et al., 2017), esenciales para el mantenimiento de la salud y para minimizar el riesgo de contraer trastornos físicos y mentales.

3.2.2. Evaluación de los ritmos circadianos

Podemos estudiar las características de los relojes circadianos a través de ritmos biológicos manifiestos que dependen directamente del reloj principal, como son la temperatura central, la secreción de melatonina, el ritmo del cortisol, del sueño-vigilia, de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca. Estas medidas indirectas o “marcadores rítmicos” deben de ser fiables en el reflejo del orden temporal interno así como fáciles de medir, preferentemente mediante métodos no invasivos (Martínez-Nicolás & Blázquez, 2015; Sarabia et al., 2008). Entre ellas, las más utilizadas son la temperatura corporal central y periférica así como el patrón de secreción de cortisol y melatonina (Martínez-Nicolás & Blázquez, 2015; Rol de Lama et al., 2006).

En la presente tesis doctoral la atención se focalizará en el estudio de la temperatura corporal periférica (medida biológica indirecta) y la tipología circadiana (medida comportamental) como marcadores rítmicos de la expresión circadiana, cuyo funcionamiento específico en relación a la PD es motivo de nuestro interés en el trabajo que se desarrolla.

Medidas biológicas: temperatura corporal periférica

A diferencia de la temperatura corporal central, el ritmo de la temperatura corporal periférica (TCP) o temperatura distal ha sido menos estudiado y utilizado. Sin embargo, en los últimos años su uso es cada vez más creciente dado que presenta un marcado componente endógeno, ha demostrado ser un marcador circadiano válido y fiable para la detección del ciclo sueño-vigilia, además de que su medición puede realizarse de manera cómoda y no invasiva (Bonmati-Carrion et al., 2014; Harper-Smith et al., 2010; Martínez-Nicolás et al., 2013; Ortiz-Tudela et al., 2014). Ésta se mide en las regiones distales respecto al eje corporal central, generalmente mediante pequeños dispositivos colocados en las muñecas o en los tobillos, que es donde se encuentran los principales vasos sanguíneos que la regulan. La TCP correlaciona negativamente con la temperatura central (Sarabia et al., 2008) y su ritmicidad depende directamente del NSQ (Lack et al., 2008).

La TCP presenta una elevada amplitud (Sarabia et al., 2008). Los valores máximos se hallan durante la noche, resultado de una vasodilatación periférica causada por la inhibición simpática que tiene lugar en esa franja horaria (Blazquez et al., 2012; Martínez-Nicolás et al., 2014). Por el contrario, los valores más bajos se observan al despertar y durante la vigilia, si bien se produce una elevación aislada e independiente de la ingesta de alimentos en torno a las 16h (incremento de somnolencia diurna) reflejo de la depresión post-prandial asociada al ritmo circasemidiano de actividad-reposo (aprox. cada 12 horas) y referenciada con el punto medio horario del episodio de sueño.

El ritmo de la TCP también se relaciona estrechamente con la secreción de melatonina (Bonmati-Carrion et al., 2013, 2014) y ésta, a su vez, es una señal química para el inicio del sueño y su mantenimiento (Kim et al., 2013). La producción de melatonina coincide con la vasodilatación arterial y aumento del flujo sanguíneo en las regiones distales, esto es durante la noche. Según el indicador de fase más fiable para la melatonina, *dim light melatonin onset*, el inicio de su secreción se produce en condiciones de luz tenue, entre las 21-22 horas; el pico de máxima concentración en plasma se alcanza entre las 2 y las 4 de la noche y la mínima concentración se sitúa a primeras horas de la mañana, entre las 7 y las 9 horas (Lewy et al., 1999; Zawilska et al., 2009). La secreción de melatonina depende, por tanto, de condiciones ambientales de oscuridad, de manera que si nos exponemos a la luz durante la noche ésta se inhibirá. Además, la exposición lumínica durante el día produce un aumento de concentración en su secreción durante la noche (Bonmati-Carrion et al., 2014).

Por otra parte, diversos trabajos han identificado un conjunto de genes, denominados “genes reloj”, implicados en el funcionamiento del sistema circadiano. Los genes *Clock* (*Circadian Locomotor Cycle* *Kaput*), *Per* (*Period*) y *Cry* (*Cryptochrome*) son algunos de los más estudiados (Archer et al., 2018; Chang et al., 2019; Janich et al., 2011; Kim et al., 2018). Determinadas alteraciones polimórficas en ellos también podrían subyacer a variaciones en la expresión rítmica y en tipología circadiana.

Para finalizar este apartado, al tratarse de una medida biológica el análisis de los datos rítmicos de la TCP requiere una metodología utilizada habitualmente en cronobiología. Esto es, el análisis de datos paramétricos mediante el método cosinor, descrito por Halberg et al. en 1967. El análisis del cosinor, aplica el método de los mínimos cuadrados, consigue adaptar una serie temporal de datos observados a una curva coseno o sinusoidal a partir de la cual se calculan los diversos parámetros e índices de interés. En nuestro caso, a) se calculan los parámetros ya descritos mesor, amplitud y acrofase, b) se realiza un análisis de Fourier con los primeros 12 armónicos (resulta de dividir en 12 periodos las 24 horas del día, que es el primer armónico) y, posteriormente, se calcula el índice de circadianidad (IC) para medir la potencia del componente circadiano respecto al ultradiano y c) con el test de Rayleigh obtenemos un índice de la estabilidad del ritmo. Este método resulta de utilidad para datos rítmicos cuya distribución no se representa simétrica durante las 24 horas del día en la curva sinusoidal, como ocurre en el ritmo circadiano de sueño-vigilia (Madrid & Rol, 2015; Martínez-Nicolás et al., 2017), no obstante, la cuantificación es aproximada por lo que hemos de complementar el estudio de las características de la curva asimétrica mediante análisis no paramétricos (Batinga et al., 2015). Éstos nos aportan información sobre los siguientes parámetros principales: estabilidad interdiaria (IS), variabilidad intradiaria (IV), valor medio de las cinco horas consecutivas de valores máximos de temperatura (M5) y su localización horaria (TM5), y por último, valor medio de las diez horas consecutivas de valores mínimos de temperatura (L10) y correspondiente localización horaria (TL10).

Es importante señalar la influencia en los datos rítmicos de diversas variables, entre ellas, la posición corporal, la luz y la temperatura ambiental, el sueño, la actividad física, la ingesta de sólidos o líquidos y algunas sustancias, así como el sexo y la edad (Martinez-Nicolas & Blázquez, 2015; Ortiz-Tudela et al., 2010; Sarabia et al., 2008; Zawilska et al., 2009). Éstas en caso de no ser objetivo de estudio es conveniente tenerlas controladas o, como mínimo, evaluadas para su consideración.

Medidas comportamentales: tipología circadiana

En humanos, las características y variabilidad interindividual en la expresión de ritmos circadianos también pueden estudiarse mediante cuestionarios de autoevaluación que han sido validados en numerosos países y han mostrado buena fiabilidad y elevadas correlaciones entre ellos (Adan et al., 2012; Di Milia et al., 2013). En éstos el propio individuo informa de su estado de funcionamiento a lo largo de las distintas horas del día atendiendo a su preferencia. Se llama tipología circadiana o cronotipo a los distintos patrones de funcionamiento durante el sueño y en las horas de vigilia que se relacionan con la fase de la ritmicidad circadiana, evaluados a lo largo de un continuo denominado matutinidad-vespertinidad (Smith et al., 1989) en el que se distinguen tres tipologías circadianas (Adan et al., 2012; Antunez et al., 2014; Bennett, et al., 2008):

- **Matutina.** Suele acostarse y levantarse temprano, está sincronizada con el ciclo ambiental de luz-oscuridad y alcanza su pico de rendimiento físico y mental por la mañana. En su patrón de TCP y melatonina se observa un avance de fase de entre 2 y 4 horas respecto a la tipología vespertina.
- **Vespertina.** Normalmente se acuesta y se levanta tarde, poco sincronizada con el ciclo ambiental de luz-oscuridad, y su actividad y rendimiento aumenta a medida que avanza el día con máximos por la tarde o, incluso, por la noche. Presenta un retraso de la acrofase en los ritmos biológicos circadianos respecto a los otros dos grupos. Si los vespertinos pueden funcionar sin constricciones horarias socio-ambientales no suelen tener problemas, pero si se ven obligados a madrugar presentan mayor somnolencia diurna y necesidad de dormir siesta, así como una reducción de la duración del sueño (en especial en los días entre semana o laborables) y más dificultades para conciliarlo.
- **Intermedia.** Suele presentar un patrón rítmico mixto, con un funcionamiento más similar entre las horas matutinas y vespertinas. Aunque con importantes variaciones según la variable estudiada, su fase se sitúa entre la de los grupos extremos.

La tipología circadiana intermedia es el más prevalente en adultos, alrededor del 60% de la población, mientras que las tipologías vespertina y matutina tienen una prevalencia aproximada del 20% cada una (Adan & Natale, 2002).

Las variaciones cronotípicas interindividuales se han relacionado con la expresión rítmica biológica, así como también con determinados rasgos de personalidad, hábitos y estilos de vida. Los

resultados de diversos trabajos asocian la tipología vespertina a una peor calidad de vida, déficits en el afrontamiento del estrés, peor rendimiento académico y laboral, y mayor riesgo de desarrollar problemas de salud mental (Adan et al., 2012; Antunez et al., 2014b; Antúnez et al., 2015; Fabbian et al., 2016; Lee et al., 2017; Martínez-Nicolás et al., 2013; Roveda et al., 2017; Suh et al., 2017).

Finalmente, cabe enumerar algunas variables que intervienen en la expresión de estas diferencias. Según han mostrado algunos estudios, la tipología circadiana se encuentra influenciada por la edad, el sexo y factores ambientales, como la exposición lumínica, la altitud-latitud del lugar de residencia o la hora de puesta del sol. Se observa, por ejemplo, una tendencia a la matutinidad ligada al avance de la edad (Adan et al., 2012; Kim et al., 2010; Roenneberg et al., 2004), mayor prevalencia vespertina en hombres (Adan & Natale, 2002; Fabbian et al., 2016) y en personas nacidas en los meses de primavera y verano con un fotoperíodo más largo (Mongrain et al., 2006; Natale & Adan, 1999). Así mismo, los resultados de algunas investigaciones indican una influencia notable de factores genéticos, los cuales explicarían hasta un 50% de las diferencias fenotípicas circadianas (Adan et al., 2012; Barclay & Gregory, 2013; Kalmbach et al., 2017). En concreto, poliformismos en los genes reloj, principalmente el *Clock* o los *Per1-3*, se han relacionado con alteraciones del sueño (Landolt & Dijk, 2017) y diferencias tanto de periodo como fase (Chang et al., 2019).

3.3. Expresión rítmica circadiana y consumo de sustancias

Numerosos estudios han constatado que el consumo de diferentes sustancias psicoactivas conlleva efectos negativos sobre la expresión rítmica circadiana (Adan, 2013; Bergheim et al., 2012; Gulik & Gamsby, 2018; Pačesová et al., 2015; Stowie et al., 2015) que pueden persistir incluso semanas o meses después de iniciar la abstinencia (Capella et al., 2018; Falcón & McClung, 2009; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). Los datos empíricos y clínicos señalan la elevada prevalencia de trastornos del sueño en personas con un consumo agudo y crónico, los cuales no siempre responden a la medicación (Angarita et al., 2016; Bakotic et al., 2017; Grau-López et al., 2018).

Las alteraciones más frecuentemente observadas son la reducción de la amplitud rítmica y un retraso de fase, pudiendo incluso suceder la cronodisrupción del control endógeno (Adan, 2010, 2013; Conroy et al., 2012; Hasler, 2014, 2015; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015; Stinus et al., 2012). La magnitud del retraso de fase se ha relacionado con el grado de dependencia (Adan, 2013; Hasler et al., 2015). También se ha señalado que las alteraciones rítmicas en personas con TUS se

relacionan con factores de la sustancia específica, como el metabolismo, la tolerancia y la sensibilidad a la recompensa (Kosobud et al., 2007). Además, las características rítmicas pueden precipitar el inicio del consumo y afectar su desarrollo (Hasler et al., 2015, 2016). Por ejemplo, alteraciones del sueño incrementan la probabilidad de recaídas (Brower et al., 2001) y un sueño escaso y de baja calidad se ha asociado con mayor riesgo de consumo (Kenney et al., 2013; McKnight-Eily et al., 2011).

Las personas con TUS también suelen presentar ritmos anormales en el patrón de actividad y hábitos de alimentación (Davies et al., 2015), así como en los niveles hormonales (Conroy et al., 2012; Hasler et al., 2008; Wetterberg et al., 1992) y en la temperatura corporal (Danel et al., 2001; Devaney et al., 2003). Así mismo, se ha observado una variación diurna en la sensibilidad a casi todas las drogas (De Nobrega & Lyons, 2017) y el uso de sustancias adictivas también muestra patrones estacionales (Falcón & McClung, 2009).

Todo lo anterior apunta la importancia del sistema circadiano en la conducta adictiva. Los genes reloj responsables de la regulación rítmica están implicados en la regulación del circuito de recompensa dopaminérgico en respuesta al consumo de sustancias adictivas (McClung et al., 2005; De Nobrega & Lyons, 2017; Partonen, 2015; Perreau-Lenz et al., 2009; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015; Webb et al., 2017), además de con otros sistemas de neurotransmisión relacionados con la adicción (Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). Los componentes moleculares del sistema circadiano se expresan en el sistema mesolímbico, principal responsable del comportamiento adictivo y, en consecuencia, las neuronas dopaminérgicas manifiestan patrones circadianos. Lo mismo sucede en el sistema límbico, involucrado en la conducta de búsqueda de drogas y sensibilización locomotora (De Nobrega & Lyons, 2017; Parekh et al., 2015; Spanagel, 2017).

Las alteraciones en los ritmos circadianos y la expresión génica de los genes reloj pueden incrementar la vulnerabilidad para el desarrollo de un TUS y/o afectar el patrón de consumo (Adan, 2013; Becker-Krail & McClung, 2016; Logan et al., 2018). Los genes circadianos cuya relación parece más clara con el consumo de sustancias son *Clock* y *Period* (*Per1* y *Per2*). *Clock* ejerce una función clave en la modulación de la recompensa (Lamont, et al., 2007; McClung et al., 2005). Estudios en modelos animales han observado que ratones con una mutación en este gen muestran, respecto a los controles, mayor respuesta de recompensa a la cocaína traducida en un incremento de los niveles de dopamina y de tirosina-hidroxilasa, menor latencia de consumo y mayor cantidad de

ingesta (McClung et al., 2005; Logan et al., 2014; Ozburn et al., 2013, 2015; Webb et al., 2017). En el caso del alcohol, ratones con mutaciones del gen *Clock* también han mostrado mayor consumo que los controles. Además, en ratones normales se ha visto una reducción en la expresión rítmica de *Clock* tras un consumo crónico (Ozburn et al., 2013). De forma similar, polimorfismos en los genes *Per* se han relacionado con la mediación de la recompensa y sensibilización de diversas sustancias. Ratones con una elevada expresión o mutaciones del gen *Per1* o ausencia del *Per2* manifiestan mayor sensibilización al consumo de cocaína y alcohol (Abarca et al., 2002; Gamsby et al., 2013; Uz et al., 2003).

En humanos, polimorfismos en los genes *Per1* y *Per2* se han asociado al consumo compulsivo de alcohol (Perreau-Lenz & Spanagel, 2015). Así mismo, la dependencia crónica de alcohol u otras sustancias se ha relacionado con una reducción de la expresión de la mayoría de los genes reloj, incluso durante la abstinencia inicial (Adan, 2013; Hasler et al., 2012; Huang et al., 2010). Además, el consumo de sustancias puede conllevar variaciones en la expresión genética del gen *Per1*, involucrado en la regulación rítmica, pudiéndose producir una disrupción circadiana entre el NSQ y los relojes secundarios (Falcon et al., 2013; Filiano et al., 2013; Wang et al., 2015).

Para concluir este apartado, existe una relación bidireccional entre los ritmos circadianos y los TUS, de manera que alteraciones en la actividad/ expresión de los genes reloj pueden ser tanto un factor de riesgo para el desarrollo del consumo como el resultado del mismo (Angarita et al., 2016; Dong et al., 2011; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015; Rosenwasser et al., 2015b). Dado que algunos estudios apuntan una posible base genética de la tipología circadiana (Carpen et al., 2006; Kalmbach et al., 2017; Ruiz-Lozano et al., 2016) y han señalado reducciones de la amplitud rítmica de la melatonina y de la temperatura corporal en TUS (Hasler et al., 2012; Huang et al., 2010), la exploración de la afectación y recuperación de la ritmicidad circadiana resultaría de especial relevancia en pacientes en tratamiento para el TUS (Antúnez et al., 2016; Capella et al., 2018). A continuación se describen los resultados disponibles en esta línea para las dos variables circadianas objeto de estudio en la presente tesis, la TCP y la tipología circadiana.

a) Tipología circadiana

El estudio de la relación entre la tipología circadiana y el consumo de sustancias adictivas ha recibido una atención creciente en las últimas dos décadas. Los resultados de un trabajo pionero de Adan (1994) mostraron mayor consumo de alcohol, nicotina y cafeína en adultos con tipología vespertina, en comparación con matutinos e intermedios. Diversos trabajos posteriores que han incluido sustancias ilícitas como el cannabis, cocaína y éxtasis corroboran tales resultados, señalando la tipología vespertina como un probable factor de riesgo para el consumo de drogas, mientras que la matutina sería un factor protector (Adan et al., 2010; Antúnez et al., 2014; Digidon & Landry, 2013; Hasler, 2017a; Logan et al., 2018; Prat & Adan, 2011). La consideración de la tipología circadiana vespertina como factor de riesgo depende de la edad, siendo los adolescentes el colectivo especialmente vulnerable (Fischer et al., 2017). La inclinación hacia la vespertinidad de éstos parece ser consecuencia de un retraso de fase en el funcionamiento del reloj circadiano (Logan et al., 2017). El incremento de riesgo de consumo en personas vespertinas se ha asociado a un mayor *jet-lag* social, entendido como la diferencia de fase entre los días laborables y los de fin de semana. Esto es, los vespertinos consumirían sustancias estimulantes o depresoras para, respectivamente, incrementar su nivel de activación y poder adaptarse a las demandas socio-ambientales o rebajarlo a última hora del día. Algunos trabajos indican que los adolescentes que presentan menor duración y peor calidad del sueño junto a un mayor *jet-lag* social tienen más probabilidad de desarrollar un TUS (Adan et al., 2013; Hasler et al., 2016; 2017b; Nguyen-Louie et al., 2018). Por otro lado, algunos estudios vinculan polimorfismos en el gen *Clock* (3111T/C) a la tipología vespertina (Ruiz-Lozano et al., 2016) por lo que este grupo obtendría un mayor efecto reforzante asociado al consumo que favorecería la probabilidad de desarrollar un TUS (Adan et al., 2008; 2014; Antúnez et al., 2014).

Por último, destacar los resultados de dos estudios recientes que han explorado la tipología circadiana en pacientes en tratamiento para el TUS y que han superado exitosamente la fase de desintoxicación (con un mínimo de tres meses de abstinencia). En éstos, realizados por nuestro grupo, se observó mayor prevalencia del cronotipo matutino e intermedio respecto al vespertino y en comparación con los datos normativos (Antúnez et al., 2016; Capella et al., 2018). Ello parece ser un elemento positivo vinculado a la adherencia al tratamiento del TUS.

b) Temperatura corporal periférica

La mayoría de estudios que analizan la relación entre el consumo de sustancias y la temperatura corporal se basan en modelos animales. Éstos, además, solo exploran el consumo de alcohol y como medida rítmica registran la temperatura central.

A día de hoy, las dos únicas publicaciones conocidas que han estudiado la TCP en personas con TUS son la de Antúnez et al. (2016) y la de Capella et al. (2018). En ambas se observó que los pacientes con TUS presentaban un ritmo de TCP más robusto que los controles sanos, especialmente cuando el tratamiento que recibían era más intensivo (comunidad terapéutica). Los autores atribuyen este patrón a la duración prolongada de la abstinencia, aproximadamente 8 meses de media, así como a las estrategias de tratamiento enfocadas al fomento y recuperación de actividad y hábitos matutinos. Además, se encontró que los pacientes con una EIC posterior a los 16 años mostraban mejor patrón de TCP respecto a aquellos con una edad más temprana (≤ 16 años) y, consecuentemente, una fase menos avanzada del neurodesarrollo (Capella et al., 2018). Además, la edad del paciente se asocia con una peor calidad del sueño y mayor fragilidad del ritmo circadiano así como un aumento de sensibilidad a la cronodisrupción (Antúnez et al., 2016).

3.4. Ritmicidad circadiana en el paciente con patología dual: influencia del trastorno mental comórbido

Si bien se han descrito las alteraciones de la ritmicidad circadiana tanto en pacientes con TUS como en algunos trastornos mentales, existe un gran desconocimiento de las características circadianas de los pacientes con PD. Algunos autores han encontrado disrupciones circadianas en fases prodrómicas de la enfermedad mental y en pacientes sin medicación (Castro et al., 2015; Chouinard et al., 2004; Zanini et al., 2013), sugiriendo que las alteraciones en el sistema circadiano de pacientes con TMS podrían no ser únicamente síntomas de estos trastornos, sino disparadores psicopatológicos clave en los mismos (Karatsoreos et al., 2014; Manoach et al., 2016).

A continuación se presentará la evidencia disponible sobre los perfiles rítmicos circadianos en pacientes duales atendiendo al tipo de TM comórbido que centra nuestro interés: SZ+, BP+ y DM+.

3.4.1. Esquizofrenia dual

En la actualidad desconocemos de la existencia de datos publicados sobre ritmos circadianos en pacientes TUS con este diagnóstico psiquiátrico comórbido. Si bien podemos mencionar el trabajo experimental de Tang et al. (2016) que estudió los efectos en el sueño del consumo de sustancias en pacientes con SZ y que mostró una duración menor del sueño en estos pacientes, es preciso señalar que éste evaluó el sueño solo de manera autoinformada, que no todos los consumidores estaban diagnosticados de TUS así como que muchos de ellos presentaban trastorno esquizoafectivo subtipo depresivo. Se comentarán, por ello, únicamente los estudios relativos al funcionamiento circadiano en SZ sin TUS comórbido.

Se ha definido una prevalencia de los trastornos del sueño en SZ que oscila entre el 30 y el 80%, dependiente del tratamiento farmacológico, entre otros factores (Cohrs, 2008; Krysta et al., 2017). En comparación con controles sanos, los estudios polisomnográficos muestran en los pacientes una función del sueño más retrasada, menor duración de sueño total, más interrupciones así como una menor duración y latencia del sueño REM, y menor proporción de sueño de ondas lentas (ver Chan et al., 2017 para una revisión más extensa).

Aunque heterogéneos y escasos, los resultados de los estudios que evalúan el funcionamiento circadiano en personas con un diagnóstico de SZ sugieren diversas alteraciones de la regulación circadiana en los pacientes (Lamont et al., 2010). Entre ellas retrasos de fase, ritmos en curso libre así como de 48 horas o de menos de 24 horas en el ciclo de sueño-vigilia o en la secreción de melatonina, amplitud plana y fragmentación del patrón actividad-reposo (Coulon et al., 2016; Bromundt et al., 2011; Ka-Fai et al., 2018; Van Cauter et al., 1991; Wulff et al., 2012). Estas alteraciones podrían estar relacionadas con un mal control endógeno del ritmo de secreción de melatonina y con hábitos de vida que conllevan una pobre o no adecuada exposición a los sincronizadores externos (Ka-Fai et al., 2018).

Por otra parte, las interrupciones en el ritmo sueño-vigilia de pacientes con SZ se han relacionado con el pronóstico tanto clínico como funcional. Déficits en la calidad del sueño se han asociado a la predominancia de sintomatología positiva (Afonso et al., 2011b; Ka-Fai et al., 2018; Soehner et al., 2013), así como a una menor amplitud y estabilidad interdiaria en el ciclo de actividad-reposo con un peor rendimiento neurocognitivo (Bromundt et al., 2011).

Recientemente, los déficits circadianos del sueño se han señalado como posibles endofenotipos para la SZ (Manoach et al., 2016; Sasidharan et al., 2017; Schilling et al., 2017). Algunos autores apuntan que tanto unos niveles elevados de cortisol como unos niveles bajos de melatonina podrían ser biomarcadores para el desarrollo de la SZ (Coulon et al., 2016; GalvanArrieta et al., 2017; Sahbaz et al., 2019). También se han observado variaciones en la expresión rítmica de los genes reloj de estos pacientes (Johansson et al., 2016). En cualquier caso, los resultados disponibles en la actualidad no son concluyentes siendo necesaria más investigación futura en esta área.

En relación a la tipología circadiana en pacientes con SZ, la escasa evidencia existente discrepa en los hallazgos. Dos estudios encontraron una predominancia vespertina en pacientes con SZ respecto a controles sanos (Mansour et al., 2005; Thomas et al., 2018), mientras que en otro no se observaron diferencias entre ambos grupos (Ahn et al., 2008). No obstante, cabe destacar que en ninguno de los estudios se encontró una variabilidad cronotípica dependiente de la edad en pacientes SZ, tal y como se ha demostrado en los individuos controles.

Respecto a las características rítmicas de la TCP en SZ, al igual que en la SZ+, no se ha encontrado ningún trabajo publicado. Cabe señalar que los existentes, focalizados en la temperatura central y corneal, observaron de manera coincidente una variación diurna anormal de temperatura central en estos pacientes, generalmente con un avance en el valor máximo (ver Chong & Castle, 2004, para una revisión más extensa). Una tesis doctoral defendida recientemente por nuestro grupo (Río-Martínez, 2019), cuyas publicaciones se hallan en curso, observó mejores resultados rítmicos en SZ+ respecto al SZ, con una edad y duración de abstinencia similar en ambos grupos. No obstante, algunos de estos pacientes se encontraban en tratamiento intensivo para el TUS por lo que cabría dilucidar si el menor deterioro de la expresión rítmica se debe a éste o a un mejor funcionamiento rítmico circadiano previo.

3.4.2. Bipolar dual

Al igual que en la SZ+, los patrones de comportamiento circadianos en BP+ no se han analizado. Los patrones ni tan siquiera se han estudiado o diferenciado en pacientes bipolares sin TUS comórbido. La evidencia sustancial, en particular procedente de estudios de vinculación genética y de expresión de los genes reloj así como fenotípicos del patrón de actividad y reposo, sugiere que la alteración del ritmo circadiano puede ser una característica esencial en el trastorno bipolar (McCarthy & Welsh, 2012; McCarthy et al., 2013; Ng et al., 2015). La reciente revisión de Chen et al.

(2019) de los resultados de estudios sobre alteración del ritmo biológico en pacientes BP evaluado por autoinformes y la medida biológica de melatonina, apoya los trabajos previos concluyendo que estas alteraciones son una característica clínica significativa que afecta la aparición y el desarrollo del TM en pacientes bipolares.

En pacientes BP los hallazgos indican un ritmo de fase retardado de la secreción de melatonina, amplitudes de ritmo de actividad y reposo reducidas y una mayor fragmentación del ritmo (Bradley et al., 2017; Jones et al., 2005; Melo et al., 2017; Nurnberger et al., 2000). Además, mientras que los estados de ánimo depresivos y maníacos alteran profundamente los patrones de descanso y actividad, las características circadianas anormales persisten en la eutimia (Ng et al., 2015), lo cual puede ser relevante para el diagnóstico diferencial y en grupos no psiquiátricos con un marcado riesgo de BP (Bullock & Murray, 2014; McGowan & Coogan, 2018; Rock et al., 2014).

En contraste, otros estudios que no han hallado diferencias en la activación nocturna (L5) y han encontrado una menor variabilidad intradiaria (IV) en pacientes bipolares estabilizados en comparación con controles explican que puede deberse a síntomas depresivos dependientes del estado de ánimo variable, similares a la tendencia observada con la duración del sueño de pacientes en remisión (Geoffroy et al., 2015; McGowan et al., 2019; Verkooijen et al., 2017; Rosa et al., 2013). Dos revisiones sistemáticas que examinaron los patrones de activación y energía encontraron que tanto los grupos BP eutímicos como deprimidos se diferencian de los controles por una actividad media más baja mediada por el ánimo, concluyendo asimismo que puede ser una consecuencia de éste (De Crescenzo et al., 2017; Scott et al., 2017).

Por otra parte, resultados que apuntan una fase circadiana retrasada lo asocian con una edad más joven, menor duración del TB y episodios depresivos más frecuentes (Moon et al., 2016), mientras que aquellos que muestran una fase avanzada lo relacionan con episodios maníacos así como con más intentos de suicidio (Steinan et al., 2016).

El historial del paciente, la relativa estabilidad de los síntomas, la metodología o, incluso, las diferentes rutinas ocupacionales pueden ser fuente de la heterogeneidad en los resultados disponibles en la actualidad.

3.4.3. Depresión mayor dual

Aunque se han descrito algunas características circadianas de pacientes con TUS y depresión mayor comórbida, la evidencia es escasa y el perfil circadiano de estos pacientes aún no es robusto ni está contrastado.

El trabajo de Antúnez et al. (2016) fue el primero en comparar las características rítmicas circadianas entre pacientes TUS (con un mínimo de tres meses de abstinencia) con y sin DM comórbida considerando, además, la posible influencia del tratamiento ambulatorio vs residencial en comunidad terapéutica (CT). Si bien no se encontraron diferencias significativas en la distribución del cronotipo, se observó una tendencia más tardía para acostarse en el grupo TUS que se relacionó con una práctica más elevada de siesta en este grupo. También se constató que los pacientes en CT se levantan más temprano que los ambulatorios. Respecto al ritmo circadiano de la TCP, se observó un patrón más robusto (mayor amplitud, amplitud relativa y porcentaje del ritmo, y temperatura mínima consecutiva más baja) en pacientes con TUS y pacientes de comunidad terapéutica en comparación con DM+ y ambulatorios, respectivamente.

Estas características rítmicas –tendencia matutina, buen ajuste al ciclo luz-oscuridad y buen ritmo de TCP, tanto para el diagnóstico como para el tipo de tratamiento–, contrastan con estudios previos que habían sugerido una relación entre la vespertinidad y TUS (Adan, 2011; Antúnez et al., 2014; Prat & Adan, 2011; Urbán et al., 2011) y DM independiente (Adan et al., 2012; Antúnez et al., 2014; Chan et al., 2014; Hsu et al., 2012; Soria et al., 2009), si bien estos trabajos se basan principalmente en datos poblacionales e individuos no tratados. También contrastan con las alteraciones en temperatura corporal y secreción hormonal descritas en DM (Bunney & Potkin, 2008; Quera Salva & Hartley, 2014; Malhi & Kuiper, 2013). La conciliación de estos resultados probablemente se halla en el momento de las evaluaciones, las asociaciones existen previas al tratamiento y éste si resulta eficaz modifica alteraciones rítmicas y la tendencia extrema hacia la vespertinidad. Sin embargo, se requiere más investigación en la línea de la del estudio de Antúnez et al. (2016), que supere algunas de sus limitaciones, entre las que destaca la no realización de medidas longitudinales previas al tratamiento y a lo largo de éste, para contrastar y ampliar la aún escasa evidencia disponible de la relación entre ritmicidad circadiana y DM+.

La adquisición de hábitos matutinos podría constituir un marcador de adherencia al tratamiento, orientado además a establecer unos hábitos regulares y un estilo de vida más sincronizado con el ciclo luz-oscuridad lo que actuaría como factor protector tanto para el TUS como para la DM (Adan et al., 2012; Adan, 2013; Antúnez et al., 2016). Ello puede resultar especialmente

relevante para la recuperación de pacientes ambulatorios, sin apenas control de sus hábitos horario por parte de los terapeutas (Antúnez et al., 2014). Asimismo, un tiempo de abstinencia de alrededor de ocho meses podría explicar el adecuado funcionamiento circadiano global en los pacientes en tratamiento para el TUS siendo un parámetro relacionado con el restablecimiento de la adecuada expresión rítmica circadiana (Antúnez et al., 2014; Hasler et al., 2015).

Para finalizar, es de vital importancia señalar que si bien la alteración rítmica o cronodisrupción no es el factor precipitante de la mayoría de patologías sí se relaciona con una mayor intensidad sintomatológica, más dificultades de remisión y peor pronóstico clínico, así como hábitos menos saludables y una peor calidad de vida de los pacientes (Gulik & Gamsby, 2018; Webb, 2017). Ello es aplicable tanto al TUS como a los tres diagnósticos de trastorno mental severo comórbido que centran nuestra atención, por lo que explorar un posible perfil rítmico diferencial y variables preventivas y/o mediadoras de mayor o menor vulnerabilidad tiene un indudable interés clínico.

Capítulo 4.

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1. Justificación

En los últimos años, la evidencia científica y la práctica clínica demuestra que en pacientes duales existen variaciones clínicas de naturaleza e impacto heterogéneo asociadas al TM comórbido específico, lo que supone una gran preocupación en relación a su adecuada identificación y tratamiento. Aunque se ha producido un creciente estudio de las variables neuropsicológicas y de ritmicidad circadiana en pacientes duales, a día de hoy no contamos con datos suficientes ni consistentes para poder definir un perfil diferencial neurocognitivo y, menos aún, circadiano, a pesar de las relevantes implicaciones clínicas y funcionales que sugieren las crecientes publicaciones. El presente trabajo podría considerarse, por ello, el primero que estudia tales diferencias y la interrelación con otras variables sociodemográficas y clínicas atendiendo el tipo de diagnóstico psiquiátrico comórbido.

Las alteraciones cognitivas se consideran endofenotipos de algunos trastornos mentales, como la SZ y el TB. Presentan un carácter más perdurable y resistente que los mismos síntomas clínicos y no son solo una consecuencia del trastorno psiquiátrico o del tratamiento farmacológico. Diferencias individuales en la estructura cerebral y un buen funcionamiento premórbido se han relacionado con el mejores resultados cognitivos y funcionales. Por tanto, los déficits cognitivos pueden ser buenos predictores del pronóstico clínico y de la adherencia al tratamiento. El diagnóstico neuropsicológico nos permitirá conocer la naturaleza y severidad del déficit, determinar sus consecuencias funcionales así como contribuir a la selección de objetivos y estrategias de rehabilitación y tratamiento más adecuadas y dirigidas.

Por otra parte, numerosos autores señalan alteraciones rítmicas circadianas tanto en pacientes TUS como en algunos TM, incluso en fases prodrómicas de la enfermedad mental y en remisión de la sintomatología o en fase de abstinencia sostenida, sugiriendo que éstas podrían ser no solo una mera consecuencia de los síntomas sino una característica clínica significativa que afecta la aparición y el desarrollo del trastorno. En la actualidad, si bien hay un interés creciente, la existencia de datos publicados sobre ritmos circadianos en pacientes duales es muy escasa. No obstante, los datos disponibles tienen un gran interés clínico en tanto que apuntan una recuperación rítmica con el mantenimiento de la abstinencia en el TUS asociada al tipo de tratamiento.

4.2. Objetivos

4.2.1. Objetivos generales

El objetivo de la presente tesis doctoral es ahondar y contribuir en el conocimiento de los pacientes en tratamiento con patología dual. Concretamente, se persigue precisar las características sociodemográficas y clínicas y, especialmente, cognitivas y de ritmicidad circadiana considerando la influencia del diagnóstico psiquiátrico: en el caso que nos ocupa, esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor. Todo ello, por un lado, con el fin de ampliar, confirmar o refutar la evidencia disponible. Por otro lado, por la potencial relevancia psicoterapéutica y funcional que pensamos que tiene el conocimiento y mejora del perfil cognitivo y rítmico diferencial.

4.2.1. Objetivos específicos

A continuación se detallan los objetivos específicos en función de las variables objeto de estudio en nuestro trabajo.

1. Explorar y describir las características sociodemográficas, clínicas, neurocognitivas y de ritmicidad circadiana en cada uno de los tres grupos de pacientes duales: SZ+, BP+ y DM+.
2. Describir y comparar las diferencias entre los tres grupos de pacientes duales y con los datos normativos de referencia en cada una de las líneas estudiadas, a fin de aproximarnos a la definición de un perfil diferencial más preciso según su diagnóstico psiquiátrico.
3. Comparar los resultados de ritmicidad circadiana en pacientes duales con los datos de un grupo control y atendiendo al tipo de tratamiento ambulatorio vs residencial (mayoritariamente en comunidad terapéutica).
4. Examinar, en base a la evidencia disponible, el peso de la comorbilidad en cada una de las áreas de estudio respecto a pacientes con TUS y TM independiente y, especialmente, la influencia del tipo de trastorno psiquiátrico comórbido en la presencia y magnitud de alteraciones cognitivas y/o circadianas.
5. Estudiar, para los tres grupos de pacientes duales, la relación entre el CI premórbido y rendimiento cognitivo así como de ambos con variables clínicas.
6. Examinar, en los tres grupos de pacientes duales, la relación de la ritmicidad con las variables clínicas.
7. Detectar y analizar posibles variables moduladoras e influyentes en cada una de las líneas de estudio que permitan: a) clarificar su efecto en el pronóstico y evolución del trastorno comórbido, b) contribuir a la elaboración de estrategias que puedan reducir el impacto de

los déficits cognitivos y de las alteraciones rítmicas circadianas en la funcionalidad de los pacientes.

4.3. Hipótesis

1. Pese a una tendencia sociodemográfica coincidente con la evidencia disponible, podrán matizarse diferencias significativas entre grupos en función del tipo de TM en la edad, estado civil, hijos, convivencia, situación laboral y años de estudio. Así mismo, si bien los tres grupos presentarán características clínicas comunes y en la línea de lo descrito por investigaciones previas, podrán definirse diferencias vinculadas al TM comórbido específico que constaten su influencia en la clínica general y en la relativa al TUS. El grupo SZ+ mostrará indicadores de una mayor gravedad psicopatológica y social.
2. Se podrán describir y precisar diferencias en la neurocognición de los pacientes duales, tanto en la naturaleza como en la severidad, vinculadas al TM comórbido específico. El grupo SZ+ presentará, en general, un peor rendimiento cognitivo respecto a DM+, situándose los BP+ en una posición intermedia.
3. Los tres grupos de pacientes duales presentarán un funcionamiento premórbido conservado y, en general, un buen funcionamiento ejecutivo.
4. La inteligencia premórbida tendrá un efecto significativo en la mayoría de dominios cognitivos evaluados.
5. En relación a la ritmicidad circadiana, se podrán describir y precisar diferencias asociadas al TM comórbido específico. Si bien todos los grupos mostrarán unos valores máximos y de reposo nocturno dentro del promedio normativo, las diferencias serán más significativas durante el funcionamiento diurno, mostrando SZ+ y BP+ una peor calidad de la vigilia respecto a DM+.
6. En comparación con los pacientes ambulatorios, aquellos que realizan tratamiento en comunidad terapéutica presentarán unos ritmos horarios de sueño-vigilia más sincronizados con el ciclo de luz-oscuridad, una tipología circadiana más matutina y un patrón de TCP más robusto.

Capítulo 5.

MÉTODO

5.1. Participantes

La muestra del presente estudio se ha completado finalmente con un total de 114 participantes varones de edades comprendidas entre 20 y 50 años ($37,77 \pm 7,73$). Todos ellos con diagnóstico de PD en tratamiento, bien ambulatorio o bien residencial –mayoritariamente mediante ingreso en CT–, en distintos recursos y servicios especializados públicos y privados de atención a la salud mental y adicciones, ubicados en la provincia de Barcelona. A pesar de conocer la relevancia que tiene la intervención integral multidisciplinar de la PD, cabe señalar que sólo una minoría de pacientes seguía este modelo de tratamiento. Por otra parte, la consideración de solo varones vino determinada por el diseño inicial del proyecto de investigación en el cual se enmarca esta tesis. Dicho diseño se fundamentó, por un lado, en la mayor prevalencia de TUS, SZ y TB en hombres (APA, 2013a; EMCDDA, 2018; OEDA & DGPNSD, 2018, 2019; UNODC, 2017). Por otro lado, en las diferencias de perfil y patrón de consumo entre sexos, que implican una búsqueda y admisión a tratamiento menor en las mujeres (OEDA & DGPNSD, 2018). También, en el cumplimiento exhaustivo de los criterios de inclusión así como en la mayor predominancia masculina en los centros derivadores concretos. Por último, en la evitación de la posible influencia en los resultados de una proporción diferencial entre sexos.

Los participantes fueron divididos en 3 grupos atendiendo al tipo de trastorno mental comórbido al TUS: SZ+ (n= 38), BP+ (n=36) o DM+ (n=40). No se contemplaron como TUS los trastornos relacionados con el consumo de cafeína ni de nicotina, si bien se registraron datos relativos al consumo de ambas sustancias. Los criterios de inclusión y exclusión establecidos para reclutar la muestra se describen en la Tabla 6.

Cabe recordar que en este estudio se siguen los criterios del DSM-VI-TR para el diagnóstico del TMS, ya que era la versión disponible cuando se inició el diseño y recogida de datos. La publicación de la 5ª y actual edición del DSM tuvo lugar posteriormente. No obstante, las variaciones que recoge el DSM-5 no alteran el diagnóstico psiquiátrico de los participantes así como tampoco el de TUS en remisión inicial, dado que los criterios de dependencia y abstinencia mínima se establecieron desde el principio del estudio. Coincidiendo con algunos autores, decidimos no incluir pacientes en fase de tratamiento para la desintoxicación con el fin de evitar que la sintomatología de abstinencia frecuente en muchos casos, pudiera sesgar los resultados de rendimiento neurocognitivo y porque los tratamientos están dirigidos a la propia desintoxicación y no tanto al propio TUS (Krawczyk et al., 2017).

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión de los participantes.

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
1. Vinculación regular al tratamiento y estabilidad clínica en el momento de la evaluación.	1. Sexo femenino.
2. Hombres con edad entre 20 y 50 años.	2. Edad inferior a 20 años y superior a 50.
3. Diagnóstico de TUS por dependencia en remisión inicial (DSM-5).	3. Diagnóstico de TUS por uso/abuso de sustancias.
4. Diagnóstico (DSM-IV-TR) de SZ, TB o TDM asociado al TUS, no inducido por sustancias/medicamentos u afecciones médicas.	4. Discapacidad intelectual, trastornos generalizados del desarrollo o deterioro cognitivo/físico que imposibilite la correcta administración de las pruebas.
5. Abstinencia mínima de 3 meses y hasta 1 año.	5. Consumo activo de sustancias, o abstinencia inferior a 3 meses y/o superior a 1 año.

TUS: trastorno por uso de sustancias; SZ: esquizofrenia; TB: trastorno bipolar; TDM: trastorno depresivo mayor; DSM: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

5. 2. Instrumentos de evaluación

A continuación se presentan los instrumentos empleados para la evaluación de las variables sociodemográficas y clínicas, de rendimiento neurocognitivo y de ritmicidad circadiana de los participantes. Cabe precisar que no todos se aplicaron a la totalidad de la muestra sino que aquellos específicos para un diagnóstico solo se aplicaron a los pacientes que presentaban la psicopatología comórbida concreta.

5.2.1. Características sociodemográficas y clínicas

✓ Historia clínica

Se empleó una entrevista estructurada *ad-hoc* (Anexo 1), diseñada específicamente para el proyecto de investigación en el cual se enmarca el presente estudio, con la finalidad de recoger datos sociodemográficos y clínicos, básicos y relevantes, como son: edad, sexo, estado civil, nivel educativo, situación laboral, antecedentes psiquiátricos y de consumo, intentos de suicidio, abstinencia, recaídas, consumo de sustancias, edad de inicio del TMS/consumo, tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico, problemas laborales/familiares/legales, hora de levantarse/acostarse, horas totales de sueño. En relación al tratamiento farmacológico, señalar que se realizó la conversión de las dosis de antipsicóticos a mg. de clorpromazina (Andreasen et al., 2010; Woods, 2003).

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

El diagnóstico dual y cumplimiento de nuestros criterios de inclusión/exclusión se confirmó mediante la administración de la adaptación española de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV en su versión clínica (SCID-I, First et al., 1999). La SCID-I tiene como objetivo realizar el diagnóstico de los trastornos clínicos del Eje I del DSM-IV; su tiempo de aplicación oscila entre 60-120 minutos, dependiendo del estado general de la persona entrevistada.

- ✓ **EEAG** (*Escala de Evaluación de la Actividad Global*) (APA, 1994).

Evalúa el nivel de funcionamiento global de la persona con trastorno mental con un único ítem: la actividad global. Se puntúa considerando la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un *continuum* de salud-enfermedad (en los últimos 12 meses). Se excluyen alteraciones debidas a limitaciones físicas o ambientales. Se puntúa en una escala de 1 a 100 donde a mayor puntuación, mejor es el grado de actividad. Esta escala representa el eje V de la DSM.

- ✓ **DAST-20** (*Drug Abuse Screening Test*) (Skinner & Goldberg, 1986). Versión española (Pérez-Gálvez et al., 2010).

Cuestionario autoadministrado que tiene por objetivo identificar el abuso o dependencia a diferentes sustancias psicoactivas y detectar el grado de problemas que se relacionan con dicho abuso/dependencia. Se empleó la adaptación española, que es una traducción de la última versión del DAST formada por 20 ítems en forma de pregunta con dos opciones de respuesta (Sí o No). Su administración requiere entre 2-5 minutos. Para su corrección e interpretación ofrece una puntuación directa resultado de la suma de las puntuaciones de todos los ítems, que oscila entre 0 y 20. El cuestionario señala los siguientes puntos de corte: 0 (no adicción), 1-5 (adicción leve), 6-10 (adicción intermedia), 11-15 (adicción alta), 16-20 (adicción grave).

En cuanto a los criterios de calidad psicométrica, la versión española del DAST-20 mostró una elevada consistencia interna ($\alpha = 0,93$) y fiabilidad test-retest, evaluada con el coeficiente de correlación intraclass (CCI DAST-20 = 0.960; $p < 0,001$). El análisis factorial exploratorio extrajo cinco factores que explican el 74,12% de la varianza. Los puntos de corte $> 5/6$ (DAST-20) evidencian un elevado grado de concordancia con los criterios DSM-IV TR (DAST-20 = 0,96), clasificando correctamente al 98,07 % de los sujetos.

- ✓ **PANSS** (*Positive and Negative Syndrome Scale*) (Kay et al., 1987). Versión española (Peralta & Cuesta, 1994).

Es un instrumento específico para la esquizofrenia. Su utilidad radica en la valoración de la severidad de los síntomas y monitorización de la respuesta al tratamiento tanto farmacológico como psicoterapéutico. Evalúa el síndrome positivo y negativo y la psicopatología general; desde un punto de vista dimensional (gravedad del cuadro); y desde un punto de vista categorial (predominio de síntomas positivos o negativos). Ha sido adaptada y validada en nuestro medio (Peralta & Cuesta, 1994) en una muestra de esquizofrénicos españoles. La PANSS consta de 30 ítems que se puntúan según una escala Likert desde 1 (ausente) a 7 (extremo) y se evalúan por medio de una entrevista semiestructurada de 30 a 40 minutos de duración. De los 30 síntomas, siete constituyen la escala positiva (PANSS-P), siete la escala negativa (PANSS-N), y los 16 restantes la escala de psicopatología general (PANSS-PG). Además de estas escalas, existe otra escala adicional llamada escala compuesta (PANSS-C), que resulta de restar la puntuación de la escala negativa a la puntuación de la escala positiva: $[PANSS-P] - [PANSS-N] = PANSS-C$. Esta escala es un índice bipolar, cuyos rangos están entre -42 y 42, que refleja el grado de predominancia de un síndrome sobre el otro. Las cuatro subescalas se expresan en percentiles. Además del método de puntuación descrito anteriormente, la PANSS puede ser empleada para clasificar categorialmente a los pacientes esquizofrénicos con predominio de síntomas positivos, negativos o mixtos. Dicha clasificación también es útil como indicador pronóstico en casos en los que predominan síntomas negativos con peor evolución.

Respecto a las propiedades psicométricas de la PANSS en la versión española, muestra una fiabilidad inter-observador de 0,71 para la escala positiva, de 0,80 para la negativa y de 0,56 para la de psicopatología general. La escala negativa, al ser más homogénea y constituida por un único factor, tiene mayor consistencia interna ($\alpha=0,92$) que la positiva ($\alpha=0,62$), además, no es unidimensional ya que presenta varios factores. La consistencia interna para la escala de patología general también es moderada ($\alpha=0,55$).

- ✓ **YMRS** (*Young Mania Rating Scale*) (Young et al., 1978). Versión española (Colom et al., 2002).

Escala estructurada de administración heteroaplicada y respuesta dimensional que cuantifica la intensidad de la sintomatología maníaca a través de 11 ítems, con 5 opciones de respuesta, que muestran diferentes grados de intensidad en los síntomas que se consideran básicos en fase

maníaca del trastorno bipolar (tipo I). Los niveles de severidad se obtienen a través del informe subjetivo del paciente y en la observación clínica a lo largo de la entrevista de entre 15-30 minutos. El marco de referencia temporal sería la última semana.

Para puntuar dispone de una escala de intensidad que oscila entre 0 y 4 en unos ítems y entre 0 y 8 en otros (ítems 5, 6, 8 y 9). En este segundo caso, los ítems tienen el doble de valor para compensar la escasa cooperación de los pacientes maníacos graves. En todos los ítems el valor 0 hace referencia a la ausencia del síntoma y el valor más alto a su presencia en gravedad extrema. La escala proporciona criterios operativos para asignar la puntuación. Proporciona una puntuación total que es la suma de las puntuaciones en los 11 ítems. Esta puntuación total oscila entre 0 y 60 puntos. En general se acepta que una puntuación menor o igual a 6 es compatible con eutimia; entre 7 y 20 es compatible con episodio mixto; mayor de 20 es compatible con episodio maníaco. A mayor puntuación, mayor gravedad del cuadro maníaco.

Los resultados psicométricos para la versión española obtuvieron una fiabilidad de 0,88 (consistencia interna) y de 0,76 (test-retest), así como una buena validez tanto interna como externa cuando se comparó con la Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada, CGI-BP-M ($p < 0,001$); demostrando, además, buena sensibilidad al cambio.

- ✓ **HDRS** (*Hamilton Depression Rating Scale*) (Hamilton, 1960). Versión Española de 17 ítems (Ramos-Brieva & Cordero-Villafafila, 1988).

Es una escala heteroaplicada diseñada para evaluar el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica, aunque también puede aceptar información complementaria de fuentes secundarias. Se empleó la escala recomendada de 17 ítems, cada uno de los cuales tiene entre 3-5 posibles respuestas. La puntuación total va de 0 a 52. Se recomiendan los siguientes puntos de corte para clasificar la severidad de la sintomatología depresiva: 0-7 no deprimido; 8-13 depresión ligera/menor; 14-18 depresión moderada; 19-22 depresión severa; >23 depresión muy severa.

Diferentes evaluaciones han permitido comprobar la validez discriminante, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio (Bobes et al., 2003). Según los autores que realizaron la validación de la versión castellana (Ramos-Brieva & Cordero-Villafafila, 1988), la escala muestra adecuada validez discriminante (HDRS-Impresión Clínica Global de Gravedad, $p < 0,0001$), buena consistencia interna

(α HDRS-17 \geq 0,72), estabilidad temporal (HDRS-17 \geq 0,9) y fiabilidad entre observadores (CCI: HDRS-17 \geq 0,99), así como adecuada sensibilidad al cambio (tamaño del efecto \geq 1,5 para la HDRS-17).

- ✓ **FTND (*Fagerström Test for Nicotine Dependence*)** (versión revisada; Heatherton et al., 1991). Versión española (Becoña & Vázquez, 1998).

Se trata de un breve cuestionario autoaplicado que mide la dependencia a la nicotina en pacientes fumadores. Consta de 6 ítems, con dos o cuatro alternativas de respuesta, con una puntuación sumatoria que oscila entre 0 y 10. Para su interpretación se atiende a los puntos de corte de: 0-3 dependencia baja; 4-7 dependencia moderada; 8-10 dependencia alta.

Los análisis de fiabilidad del cuestionario han mostrado valores adecuados en población normal, tanto en su versión anglosajona $\alpha = 0,72$, como en la versión española (8 ítems) con un alfa de $\alpha = 0,66$ (Becoña & Vázquez, 1998).

5.2.2. Rendimiento neurocognitivo

- ✓ **Subtest de Vocabulario.** *Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Version* (WAIS-III; Wechsler, 2001).

Se considera una subprueba central del Índice Comprensión Verbal (ICV) del WAIS-III, siendo un instrumento clínico de aplicación individual para evaluar la inteligencia de adultos de 16 a 89 años. Junto a las variables sociodemográficas, se considera un instrumento válido para estimar el potencial intelectual original premórbido, dada su elevada carga del factor de inteligencia general y su resistencia al deterioro asociado a la edad. Permite evaluar, además, las siguientes habilidades asociadas a la capacidad de comprensión verbal: conocimiento cristalizado, desarrollo lingüístico, comprensión verbal, riqueza de vocabulario e ideas, conocimiento de palabras, memoria a largo plazo, fluidez verbal, pensamiento conceptual y abstracto, lenguaje receptivo y expresivo. También refleja el nivel de educación y el ambiente donde se desenvuelve la persona.

Por lo que se refiere a su aplicación y corrección se pide al participante que defina de manera oral, bien con un significado completo o bien con sinónimos, hasta un total de 33 palabras que son leídas, una a una, en voz alta. Esta prueba no presenta límite de tiempo. Se puntúa 2 puntos si el significado es preciso, 1 punto si es aproximado y 0 si es erróneo o es incapaz de dar una respuesta. El sumatorio de cada una de ellas da una puntuación total directa que posteriormente se transforma

en escalar en función del baremo que considera la edad. Para el presente estudio y con la finalidad de precisar la desviación, las puntuaciones se han tipificado y se han convertido a puntuaciones Z.

- ✓ **Subtest de Retención de Dígitos (orden directo e inverso).** *Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Version (WAIS-III; Wechsler, 2001).*

Prueba central incluida en el Índice de Memoria de Trabajo (IMT) del WAIS-III. Este subtest se compone de 3 tareas: dígitos en orden directo (OD), dígitos en orden inverso (OI) y dígitos en secuenciación. Para el estudio que nos ocupa sólo se administraron las dos primeras. El test permite evaluar habilidades específicas como la amplitud atencional y la concentración (dígitos OD) así como la atención ejecutiva y la memoria operativa (dígitos OI). Además, mide otras habilidades compartidas con otros subtests como la memoria auditiva inmediata, memoria por repetición, procesamiento secuencial auditivo y capacidad numérica.

Esta es una tarea en la que se lee al participante una secuencia de números que debe repetir en el mismo orden (OD) o en orden inverso a cómo se le presentó (OI). Este último caso se aplicará siempre, incluso cuando el sujeto no haya puntuado en el orden directo. Las tareas de retención de dígitos en OD y OI constan de 8 y 7 bloques (elementos) respectivamente. Cada elemento consta de dos series numéricas (intentos), cuya longitud aumenta progresivamente. En cada intento se puntúa 0 o 1 siendo la puntuación de cada elemento la suma del intento 1 + el intento 2. La aplicación finaliza tras una puntuación de 0 en los 2 intentos de un mismo elemento. La suma de cada elemento completado nos da, en cada una de las dos tareas, la puntuación alcanzada por el evaluado. La puntuación total es el sumatorio de ambas, puntuación OD (máx. 16 puntos) + puntuación OI (máx. 14 puntos), disponiéndose de puntuaciones escalares según el baremo de grupo de edad.

- ✓ **Subtest de Construcción de Cubos** *Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Version (WAIS-III; Wechsler, 2001).*

Es uno de los subtests centrales del Índice de Razonamiento Perceptual (IRP). En concreto, evalúa la capacidad de procesamiento visual, percepción espacial, razonamiento y organización visoperceptivo, conceptualización abstracta, análisis y síntesis y coordinación visomotora (fina).

La prueba trata de la construcción de modelos en tercera dimensión utilizando cubos de color rojo y blanco. El evaluado observa dibujo (elemento) como modelo y debe de reproducirlo utilizando los cubos dentro de un tiempo límite, que varía hasta un máximo de 60' o 120' según aumenta la complejidad de la figura a recrear. Son un total de 14 elementos. Del elemento 1 al 6 se permiten 2

intentos y se puntúa del siguiente modo: dibujo correcto en el 1º = 2 puntos, dibujo correcto en el 2º = 1 punto, dibujo incorrecto en el 1º y 2º = 0 puntos. Del elemento 7 al 14 se rodea la puntuación que corresponda con el tiempo que haya requerido para completar la reproducción. Si no lo consigue o supera el límite, sería 0. La aplicación termina tras 3 puntuaciones consecutivas de 0.

✓ **RAVLT** (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) (Rey, 1964; Schmid, 1996).

El test evalúa la memoria verbal auditiva de retención y evocación inmediata, susceptibilidad a la interferencia, *span* de memoria a largo plazo y de reconocimiento, así como la curva de aprendizaje de material verbal.

El RAVLT consiste en la repetición pausada de 15 palabras-estímulo (lista A) que el evaluado ha de memorizar para una evocación posterior. Dicha tarea se repite 5 veces consecutivas. A continuación, se presenta otra lista de 15 palabras diferentes (lista B) utilizadas como tarea de interferencia en relación con el primer aprendizaje y para otra de reconocimiento de las primeras palabras dentro de una lista más amplia. El ensayo de recuerdo diferido (se solicita nuevamente el recuerdo de palabras de la lista A) y de reconocimiento se realiza tras un intervalo orientativo de 30 minutos. En cada una de las presentaciones y evocación inmediata se anota el orden de las palabras recordadas. El tiempo de administración es de 20-20 minutos aproximadamente.

El test RALVT ha mostrado adecuada validez de apariencia, contenido y criterio concurrente, junto con niveles adecuados de consistencia interna ($\alpha = 0,66$), confiabilidad pre y postest, y confiabilidad relacionada con la aplicación de los diferentes evaluadores para las pruebas que se utilizaron (George & Mallery, 2003; Sierra-Fitzgerald, 2001).

✓ **TMT-A y B** (*Trail Making Test*) (Partington & Leiter, 1949; Reitan, 1995).

El propósito del TMT es la evaluación de las habilidades visomotoras, atención sostenida y la flexibilidad mental. Consta de dos partes que evidencian distintos tipos de tareas: la parte A, que refleja el funcionamiento del hemisferio derecho, se relaciona con la velocidad de procesamiento de la información visual, con habilidades espaciales y atencionales; mientras que la parte B se ha relacionado con funciones propias del lóbulo frontal dorsolateral como la capacidad de inhibición cognitiva de secuencias automáticas, la flexibilidad mental y la memoria de trabajo (Fellows et al., 2017; Llinás-Reglá et al., 2015; Rabin et al., 2005; Strauss et al., 2006).

Esta prueba, de fácil y rápida administración, requiere en la parte A trazar una línea que conecte de forma ascendente un total de 25 números distribuidos aleatoriamente en un papel. En la parte B, implica la unión ascendente y alternada de números (1 - 13) y letras (A - L) en secuencia. En ambas, el evaluado debe intentar no separar el bolígrafo del papel mientras realiza la prueba lo más rápido posible. La puntuación directa para ambos TMT es la cantidad de segundos necesarios para completar cada tarea, por tanto, las puntuaciones más altas revelan un mayor deterioro. La puntuación directa se convierte a normativa teniendo en cuenta edad y educación para hallar el percentil correspondiente (Tombaugh, 2004).

Los baremos normativos validados en castellano utilizados para su corrección e interpretación han sido los del Proyecto NEURONORMA (Tamayo et al., 2012).

Los resultados de sus propiedades psicométricas evidencian adecuada validez de contenido para las pruebas de atención TMT A/B, lo que permite confirmar que la medición con estos instrumentos representa al concepto o la variable medida, en este caso, la atención selectiva visual y auditiva (Hernández et al., 2014; Peña-Casanova, 2009; Tamayo et al., 2012). La consistencia interna ha mostrado un coeficiente muy moderado ($\alpha=0,58$) al comparar los ítems TMT A/ B, debido probablemente a que el TMT no es una tarea homogénea (Gregory, 2013) y refleja diferencias en el funcionamiento cognitivo en los dos tipos de tareas (Golden, 1981; Peña-Casanova et al., 2009). La confiabilidad test-retest, en tareas de atención, se comporta con resultados desde moderados a altos (Bornstein et al., 1987; Dikmen et al., 1999).

✓ **IGT** (*Iowa Gambling Task*) (Bechara et al., 1994). Versión computarizada de Kilgard (1997).

Una de las tareas más utilizadas para el estudio de la toma de decisiones, componente clave en la función ejecutiva, es la Iowa Gambling Task. Se utilizó la versión computarizada de la IGT basada en la tarea original diseñada por Bechara et al., (1994).

En la pantalla se muestran cuatro barajas de cartas boca abajo identificadas mediante las letras A, B, C y D. El sujeto puede escoger libremente cartas de cada una de las barajas a fin de ganar la mayor cantidad de dinero posible; la tarea concluye tras 100 ensayos. Cada vez que el sujeto selecciona una carta en la pantalla aparece una cara sonriente acompañada de un mensaje indicando la cantidad de dinero ganado. En algunos ensayos, tras la cara sonriente, se muestra una cara triste junto a la cantidad de dinero perdido. En la parte superior izquierda de la pantalla hay una barra verde, que aumenta o disminuye de tamaño en función de la cantidad de dinero ganado o perdido. Las barajas A y B (barajas desfavorables) proporcionan grandes recompensas económicas

pero también importantes pérdidas. En la baraja A la frecuencia de castigo aumenta progresivamente, pero la magnitud del castigo se mantiene constante a lo largo de la tarea. En la baraja B la frecuencia de los castigos se mantiene constante, pero su magnitud aumenta. Las otras dos barajas, C y D (barajas favorables) aportan ganancias más modestas pero a su vez pérdidas más pequeñas. La baraja C incrementa la frecuencia de las penalizaciones, manteniendo cantidades constantes. En la baraja D la frecuencia de castigo es constante, pero la magnitud de los castigos se incrementa.

Los datos de la IGT se trabajaron siguiendo el análisis utilizado por los autores de la prueba (Bechara et al., 1994). Las 100 cartas seleccionadas por cada uno de los participantes fueron subdivididas en cinco bloques de 20 cartas cada uno [B1(1-20); B2(21-40); B3(41-60); B4(61-80); B5(81- 100)]. La puntuación en cada uno de los bloques se obtuvo restando el número de cartas elegidas de las barajas desfavorables al número de cartas seleccionadas de las barajas favorables $[(C+D) - (A+B)]$. Esta puntuación se calculó para cada bloque de 20 ensayos y número total de ensayos.

Se trata de una tarea cognitivamente compleja utilizada extensamente en la investigación y estudios clínicos como una medida altamente sensible de la capacidad de toma de decisiones (Bechara et al., 1994; Bechara et al., 1997; Li et al., 2010).

- ✓ **WCST** (*Wisconsin Card Sorting Test*) (Grant & Berg, 1948). Versión computarizada de Heaton & PAR (2005).

Diseñado inicialmente para evaluar el razonamiento abstracto, hoy se considera una medida de la función ejecutiva que requiere habilidad para desarrollar y mantener estrategias de solución de problemas adecuadas para lograr un objetivo a través de condiciones que impliquen cambios de estímulos, así como la flexibilidad cognitiva o perseveración después de la adquisición de un nuevo concepto (Grant & Berg, 1948; Heaton, 1981). Es una prueba ampliamente utilizada en investigación y en clínica (especialmente en esquizofrenia) dada su sensibilidad, según estudios clásicos, a la afectación de las funciones ejecutivas propias de la región prefrontal (Adan et al., 2017b; Benaiges 2013b; Gazzaniga et al., 2001). Sensibilidad o especificidad del test que, sin embargo, ha sido cuestionada por algunos autores (Anderson et al., 1995; Corcoran & Upton, 1993).

El test, en su versión computarizada (WCST: CV4) consiste en determinar la categoría (criterio) correcta de clasificación de un total de 128 tarjetas a partir del feedback que aparece en la pantalla,

y mantener esta categoría de clasificación o “set” a través de los sucesivos elementos, ignorando otras dimensiones de los mismos. Cuando el sujeto realiza diez respuestas correctas consecutivas consigue una categoría y a partir de la última se cambia el criterio de clasificación sin previa advertencia. Si continúa clasificando las cartas con el criterio de la categoría anterior, va puntuando en errores perseverativos. La prueba no estima un tiempo límite, sino que termina al completar las 6 categorías o al haber colocado las 128 tarjetas (Lezak et al., 2004; Strauss et al., 2006). Generalmente, la administración de la versión computarizada tiene una duración entre 15 y 45’.

Para interpretar el rendimiento del paciente en la prueba, se tienen en cuenta los resultados de las siguientes variables dependientes, analizados y calculados de manera automática por el programa informático:

- Nº de intentos (necesitados para completar la primera categoría)
- Aciertos totales
- Errores totales y porcentaje sobre el total de la prueba (errores perseverativos + errores no perseverativos).
- Errores perseverativos y porcentaje sobre el total de la prueba.
- Errores no perseverativos y porcentaje sobre el total de la prueba.
- Respuestas conceptuales y porcentaje sobre el total de la prueba (tres o más respuestas correctas consecutivas y después una incorrecta).
- Categorías logradas (diez respuestas correctas consecutivas en la misma categoría).
- Errores de mantenimiento del set (cinco o más respuestas correctas consecutivas y después una incorrecta).
- Aprendiendo a aprender (promedio de cambio en la eficiencia conceptual a lo largo de las sucesivas categorías). Valores positivos indican aprendizaje, valores negativos indican dificultad en el aprendizaje.

Dado que no disponemos de puntuaciones centiles, se ha interpretado que el rendimiento alterado corresponde a las puntuaciones que se hallan en la mediana del grupo normativo influenciado por la edad, menos una desviación típica.

Respecto a las características psicométricas, se estima una fiabilidad interpuntuadores de 0,93 para respuestas perseverativas, de 0,92 para errores perseverativos y de 0,88 para errores no perseverativos (Heaton, 1981). El análisis factorial indica tres factores: perseveración (función ejecutiva, inteligencia o capacidad de solución de problemas), fallo en mantener *set* y errores no

perseverativos o estrategia de evaluación de hipótesis. El factor perseveración se ha descrito que discrimina pacientes de controles y correlaciona tanto con inteligencia como con pruebas de función ejecutiva (Koren et al., 1998).

- ✓ **Torre de Hanoi** (Lezak et al., 2004). Versión computarizada de González-Vilches (2000).

Esta prueba es bastante difundida en la evaluación neuropsicológica como medida de la capacidad de resolución de problemas complejos, la planificación ejecutiva (pensamiento estratégico), la inhibición de respuestas y la memoria de trabajo (Simon, 1975; León-Carrión & Machuca-Murga, 2001). La Torre de Hanoi se ha utilizado también como medida de memoria implícita y procedimental (Mataix-Cols, 2003).

Para su administración computarizada, se presentan en la pantalla del PC tres torres con una serie organizada de cuatro discos. La tarea del paciente es trasladar los discos de la primera torre (A) a la tercera (C) situándolos exactamente en la misma posición que la configuración inicial (torre A). Para su ejecución, es importante utilizar la menor cantidad de movimientos posibles y atender dos reglas básicas: la primera, un disco grande no puede colocarse sobre uno más pequeño y, la segunda, los discos sólo se pueden mover de uno en uno. En esta prueba se registra el tiempo, errores y cantidad de movimientos realizados.

Para su corrección se utilizaron los baremos BANFE (Flores et al., 2014) integrados en una Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas que permite obtener el índice del funcionamiento de la corteza dorsolateral. Las puntuaciones normalizadas tienen una media de 100 y una desviación estándar de 15, la interpretación de la puntuación total permite clasificar la ejecución de una persona de la siguiente manera: normal-alto (116 en adelante), normal (85-115), alteraciones leves a moderadas (70-84) y alteradas (menor de 69).

5.2.3. Ritmicidad circadiana

- ✓ **CSM** (*Composite Scale of Morningness*) (Smith et al., 1989). Versión española (Adan et al., 2005).

Para evaluar la tipología circadiana o cronotipo se utilizó la versión española de la escala compuesta de matutinidad (Adan et al., 2005). Constituida por 13 ítems que se responden siguiendo una escala Likert de 1 a 4 o de 1 a 5, según el caso. La puntuación total oscila entre 0 y 55. Para su

corrección e interpretación considera los siguientes puntos de corte: 13-25 tipología vespertina, 26-36 tipología intermedia/ningún tipo y 37-55 tipología matutina.

Respecto a las propiedades psicométricas, la escala ha mostrado una consistencia interna satisfactoria ($\alpha = 0,87$) y validez transcultural (Caci et al., 2005; Di Milia et al., 2013).

- ✓ **SPAQ** (*Seasonal Pattern Assessment Questionnaire*) (Rosenthal et al., 1984). Versión española (Adan et al., 2006).

Es un cuestionario para medir la estacionalidad, es decir, los cambios en el humor y la conducta en función de las estaciones del año. Es un instrumento de autoevaluación que consta de cinco partes. En el presente estudio se utilizó la versión española (Adan et al., 2006) que se corresponde con la segunda parte del cuestionario original. Está formada por 6 ítems que miden las variaciones estacionales de estado de ánimo, apetito, peso, duración del sueño, energía y actividad social. Cada ítem se puntúa en una escala Likert de 5 puntos que va del 0 (sin cambios) al 4 (cambios extremadamente marcados). La suma de todas las puntuaciones nos da la puntuación global de estacionalidad (PGE) que puede variar de 0 a 24. A la PGE se ha de sumar la puntuación obtenida en un último ítem que cuantifica, en una escala de 0 a 5, si el cambio de estación supone un problema para el entrevistado, siendo 0 ningún problema y 5 un problema invalidante.

Para clasificar el perfil estacional se consideran los siguientes puntos de corte: 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).

Las propiedades psicométricas del SPAQ para la versión castellana muestran una adecuada consistencia interna ($\alpha = 0,74$), así como distribución de las puntuaciones, homogeneidad y estructura factorial (Adan et al., 2006).

- ✓ **Thermochron iButton® DS1921H** (*Maxim Integrated Products, Sunnyvale, California, USA*).

Se trata de un dispositivo que mide la temperatura corporal periférica (TCP) y registra el resultado en una sección de memoria protegida a través de un sensor específico integrado que se denomina *Thermochron iButton® DS1921H*. Además de la TCP que es la variable objeto de nuestro estudio, el dispositivo completo también proporciona medidas de la posición corporal, exposición a la luz y temperatura ambiental. El sensor, que se sujeta a una correa similar a la de un reloj de

pulsera, se coloca en la cara interna de la muñeca (brazo no dominante) sobre la arteria temporal. La grabación se definió como un almacenamiento directo de valores de temperatura así como en forma de histograma y se programó para realizar mediciones cada 2 minutos durante 48 horas consecutivas con una precisión de $\pm 0,125$ ° C. Los datos se transfieren en serie a través de un adaptador DS1402D y el empleo del software *iButton Viewer v.322* para Windows. Para el posterior análisis de los datos registrados se dispone del programa informático *Circadianware™* versión 7.1.1. (Sarabia et al., 2010), un *software* que permite el análisis paramétrico (método del cosinor, vector *Rayleigh* y análisis de Fourier) y no paramétrico (estabilidad interdiaria, variabilidad intradiaria, valor medio de las cinco horas consecutivas en la que se producen los valores máximos de temperatura, valor medio de las diez horas consecutivas en la que se producen los valores mínimos de temperatura y amplitud relativa) de las funciones obtenidas.

El uso de este dispositivo en humanos ha sido validado en diferentes trabajos con población sana (Ortiz-Tudela et al., 2010; Sarabia et al., 2008) y también pacientes con TUS (Antúnez et al., 2016; Capella et al., 2018).

5.3. Procedimiento

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad 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 por su colaboración, excepto la devolución verbal individualizada de sus resultados.

Los pacientes se incorporaron al estudio de manera sucesiva, derivados por el profesional de referencia de cada centro colaborador. Los registros se llevaron a cabo de forma individual en el propio centro derivador y el número y duración de las sesiones se adaptó al ritmo y condiciones tanto del paciente como del centro. No obstante, en general, el estudio comportó un total aproximado de cuatro sesiones de 75-90 minutos de duración por paciente. El proceso que siguieron los participantes para completar el estudio se configuró en las siguientes etapas:

- 1) Derivación y programación de la 1ª sesión de evaluación.** En cada uno de los centros se estableció coordinación directa, presencial y mediante mail, con un profesional de referencia para la derivación de posibles candidatos en función de los criterios de

inclusión/exclusión descritos, así como interés y voluntariedad de los mismos. Dicho profesional, principalmente psicólogo o psiquiatra, nos facilitaba su diagnóstico y principales datos clínicos. En el caso de los centros ambulatorios, también nos proporcionaban el contacto telefónico de los pacientes, previo consentimiento de éstos, para concertar la primera sesión. Respecto a los candidatos ingresados en comunidad terapéutica, por la dificultad para contactar con ellos directamente acordamos que fuese el propio profesional derivador quien la coordinase.

- 2) **1ª sesión de evaluación:** Se iniciaba explicando al interesado los objetivos del estudio, procedimiento, tratamiento confidencial de los datos y se resolvían las posibles dudas. Si el paciente aceptaba su participación firmaba el consentimiento informado (Anexo 2). A continuación, se procedía a la recogida de datos sociodemográficos y clínicos mediante la administración de la entrevista clínica diseñada específicamente para el proyecto de investigación (Anexo 1). Seguidamente, se aplicaba la entrevista SCID-I incluida la valoración de funcionamiento global EEAG. Finalmente, se explicaba y colocaba al paciente el sensor Thermochron® iButton para el registro de la TCP, sensor que el participante debía de llevar ininterrumpidamente durante las 48 horas siguientes.
- 3) **2ª sesión de evaluación.** A fin de que se pudiese completar el registro de la TCP y poder recoger el sensor Thermochron® iButton para su posterior descarga y análisis de datos, esta sesión siempre se programaba como mínimo tres días después de la primera. Ello nos permitía un margen de tiempo para repetir el registro en caso de error o incidencia. Se completaba la evaluación de las variables cronobiológicas, se aplicaban los cuestionarios CSM y SPAQ. La segunda parte de la sesión se continuaba con la evaluación de la sintomatología clínica con la DAST-20 en todos los pacientes y los tests concretos según el TMS. Así, al grupo con SZ+ se administró la PANSS; en el grupo con TB+ se aplicó la Escala de Manía de Young; tanto en el grupo de TB+ como en el de TDM+ se evaluó la presencia de síntomas depresivos mediante la HDRS-17. Finalmente, en los fumadores se administraba el test Fagerström para valorar la severidad de la dependencia a la nicotina.
- 4) **3ª sesión de evaluación.** Se comenzaba la evaluación neuropsicológica en el orden que se enumeran las pruebas aplicadas: subtest de vocabulario, RALVT, subtest de dígitos, subtest de cubos y TMTA/B. Al finalizar, se le pedía al participante que evocase el listado A de recuerdo demorado del RAVLT.

- 5) **4ª sesión de evaluación.** En la última sesión se finalizaba el estudio neurocognitivo con las pruebas informatizadas en este orden: Torre de Hanoi, WCST e IGT.
- 6) **Devolución de resultados.** En cada caso se redactó un informe que se entregó y comentó con el profesional de referencia. Si éste lo consideraba, se programaba una última visita con el paciente para la devolución verbal de los resultados.

5.4. Análisis estadísticos

Los datos del presente estudio se han analizado usando el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS Statistics 25.0). La significación estadística bilateral se estableció con un error tipo I predefinido del 5 % ($p < 0,05$).

Para los datos sociodemográficos, clínicos generales y relativos al TUS, se calcularon para los tres grupos de pacientes estadísticos descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y se realizaron los contrastes posteriores con ANOVA y Chi-cuadrado.

Las diferencias en el rendimiento neurocognitivo se determinaron mediante un análisis de covarianza (ANCOVA) para los subtests de Vocabulario, Construcción de Cubos y Retención de Dígitos (OD y OI), así como para el test TMT A/B. Y mediante un análisis multivariado de covarianza (MANCOVA) en el caso de las pruebas RAVLT, Torre de Hanoi, WCST e IGT. También, se llevó a cabo un análisis multivariado de covarianza de medidas repetidas (RM MANCOVA) para examinar la curva de aprendizaje en el RAVLT Lista A (A1-A5) y la ejecución en cada uno de los 5 bloques de 20 ensayos del IGT (B1-B5). Se consideró como factor o variable independiente el grupo diagnóstico (SZ+, BP+ y MD+) en un primer abordaje de análisis, y el tipo de tratamiento (ambulatorio y residencial) en un segundo abordaje. No se incluyeron ambos factores debido al reducido número de participantes en alguna de sus combinaciones.

Los dominios cognitivos evaluados se dividieron en dos grupos de tareas. El primer grupo de tareas cognitivas comprendía Vocabulario, Cubos, OD, RAVLT y TMT-A. Todos los análisis de varianza de este grupo se realizaron con las puntuaciones directas transformadas a puntuaciones Z permitiendo, de este modo, la comparación con datos normativos. El segundo grupo incluía exclusivamente las tareas cognitivas consideradas de funcionamiento ejecutivo OI, TMT-B, Hanoi, WCST e IGT, utilizando sus puntuaciones directas dado que no contamos con todos los baremos validados al español.

Para todas las tareas cognitivas los análisis de varianza se efectuaron inicialmente considerando la edad como única covariable, excepto para el subtest de Vocabulario que también se añadieron los años de estudios. Para precisar estas diferencias se realizó un segundo análisis en el que, además de la edad, se controlaron otras posibles variables influyentes en las que los grupos obtuvieron diferencias entre ellos, como son los años de estudios y la duración del TUS, junto al subtest de Vocabulario como medida de estimación de la inteligencia premórbida.

A fin de explorar el potencial efecto de la inteligencia premórbida en el rendimiento neurocognitivo se realizaron análisis correlacionales entre el subtest de Vocabulario y cada uno de los dominios evaluados. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal con las correlaciones significativas al nivel de 0,01. También se efectuaron correlaciones entre rendimiento neurocognitivo y variables clínicas.

Para el análisis de los datos de temperatura corporal periférica se utilizó el software *Circadianware*TM versión 7.1.1 (Sarabia et al., 2010). Se aplicó el análisis de cosinor para calcular los datos paramétricos (temperatura máxima y mínima, mesor, amplitud, acrofase, vector de Rayleigh, porcentaje de varianza explicada por la onda cosenoidal y análisis de Fourier con los 12 primeros armónicos). El índice de circadianidad se calculó según se detalla en Batinga et al. (2015). Se realizaron análisis no paramétricos para obtener los valores de estabilidad interdiaria (IE), variabilidad intradiaria (IV), amplitud relativa (RA), temperatura media máxima en 5 horas consecutivas (M5), temperatura media mínima en 2 y 10 horas consecutivas (L2 y L10). Para el IE los valores erróneos superiores a 1 fueron eliminados y excluidos de los análisis.

Los valores de la TCP, paramétricos y no paramétricos, y de horarios de sueño (previa transformación al sistema centesimal) se evaluaron mediante MANCOVA, mientras que el IE y las puntuaciones del CSM y el SPAQ fueron analizados con ANCOVA. En todos los casos se realizaron los análisis con el factor grupo diagnóstico y se repitieron con el factor tipo de tratamiento exceptuando el SPAQ. Además, en los análisis para los parámetros de TCP también se incorporó un grupo control junto con los tres grupos de pacientes duales.

Se calculó el tamaño del efecto como estimación del riesgo de cometer error tipo I con el índice parcial cuadrado de Eta (η^2), asumiendo un valor de 0,01 como bajo, 0,06 como moderado, y 0,14 como alto (Richardson, 2011) y en todos los contrastes a posteriori se aplicó la prueba de Bonferroni.

Capítulo 6.

RESULTADOS

6.1. Sociodemográficos y clínicos

Los grupos mostraron diferencias significativas en todas las variables estudiadas (ver Tabla 7): edad ($p=0,009$), estado civil ($p=0,011$), hijos ($p=0,002$), convivencia ($p=0,001$), situación laboral ($p=0,001$) y años de estudio ($p=0,026$). La media de edad para los 3 grupos fue de 37,72 años ($SD=7,68$), observándose diferencias en esta variable únicamente entre SZ+ y DM+ ($p=0,005$) con una edad media superior en éste último. Si bien encontramos que la mayoría de pacientes no tenía pareja estable en el momento de la evaluación, aquellos con SZ+ aportaron una mayor frecuencia de solteros que los BP+ ($\chi^2_{(3)}=9,66$; $p=0,022$) y los DM+ ($\chi^2_{(3)}=12,80$; $p=0,002$), mientras que DM+ presentaron mayor y similar prevalencia de separación/divorcio así como de tener hijos. En cuanto a la convivencia, el grupo DM+ difiere significativamente tanto de los pacientes SZ+ ($\chi^2_{(3)}=13,25$; $p=0,004$) como de los BP+ ($\chi^2_{(3)}=7,67$; $p=0,022$), sobre todo en la proporción de ingresados en CT. Respecto a la situación laboral, mientras que en DM+ predominó el desempleo y la baja laboral, en los grupos SZ+ y BP+ se observó una mayor proporción de pacientes que cobraban una pensión de discapacidad y/o incapacidad. Por último, en los años de estudio solo existieron diferencias entre los pacientes SZ+ y BP+ ($p=0,027$), siendo de mayor duración en el segundo caso. Si bien el grupo DM+ no alcanzó diferencias significativas con los otros dos grupos, su media de años de estudio se situó en una posición intermedia.

Las principales características clínicas se muestran en la Tabla 8. Un elevado porcentaje de pacientes con DM+ seguía un tratamiento residencial, concretamente en CT, a diferencia de los grupos SZ+ ($\chi^2_{(1)}=19,90$; $p=0,001$) y BP+ ($\chi^2_{(1)}=8,85$; $p=0,003$) que se hallaban con seguimiento principalmente ambulatorio. La edad de inicio del TM fue significativamente más tardía en el grupo DM+ respecto especialmente a SZ+ ($p=0,001$) y, en menor medida, a BP+ ($p=0,019$). En cambio, no se hallaron diferencias entre grupos en los años de duración del TM. Respecto al tratamiento farmacológico, como cabía esperar, existen diferencias entre grupos en la cantidad y tipo de psicofármacos prescritos. El grupo SZ+ tomaba una cantidad de psicofármacos diaria superior al grupo DM+ ($p=0,026$), mientras que el grupo BP+ aportó una posición intermedia. La pauta de antipsicóticos típicos fue mayor en el grupo SZ+ en comparación con los grupos BP+ ($\chi^2_{(1)}=4,57$; $p=0,032$) y DM+ ($\chi^2_{(1)}=8,91$; $p=0,003$), sin observarse diferencias entre estos dos últimos. La prescripción de antipsicóticos atípicos también difirió entre grupos ($p=0,001$), siendo nuevamente más elevada en el grupo SZ+.

Tabla 7. Resultados sociodemográficos. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contrastes estadísticos (ANOVA y Chi-cuadrado) para los tres grupos de pacientes.

	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	Contraste
Edad (años)	35,13±8,20	37,58±8,19	40,41±5,67	$F_{(2,111)} = 4,87^{**}$
Estado civil				$\chi^2_{(3)} = 16,55^*$
Soltero	86,8 %	55,6 %	47,5 %	
Casado/Pareja	2,6 %	8,3 %	10,0 %	
Separado/Divorciado	10,5 %	33,3 %	42,5 %	
Viudo	0 %	2,8 %	0 %	
Hijos				$\chi^2_{(1)} = 11,78^{**}$
Sin hijos	86,8 %	61,1 %	50,5 %	
Con hijos	13,2 %	38,9 %	50,0 %	
Convivencia				$\chi^2_{(3)} = 21,88^{***}$
Solo	7,9 %	16,7 %	5,0 %	
Acompañado	65,8 %	61,1 %	45,0 %	
CT	15,8 %	22,2 %	50,0 %	
Piso tutelado	10,5 %	0 %	0 %	
Situación laboral				$\chi^2_{(3)} = 26,64^{***}$
Activo	13,2 %	11,1 %	12,5 %	
Parado con/sin ingreso	21,1 %	22,52 %	55,0 %	
Baja laboral	7,9 %	5,6 %	20,0 %	
Pensionista	57,9 %	61,1 %	12,5 %	
Años de estudios	10,00±2,36	11,54±3,07	10,64±2,57	$F_{(2,111)} = 3,77^*$

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual; CT: comunidad terapéutica.

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

En relación al consumo de nicotina, el porcentaje de fumadores fue notablemente elevado en todos los grupos (superior al 80 %) y similar en los años de duración del hábito (más de 17 años), con independencia del grupo diagnóstico. Sin embargo, el grupo DM+ fumaba menos cantidad de cigarrillos diarios en comparación con los grupos SZ+ ($p=0,001$) y BP+ ($p=0,028$) que no mostraron diferencias entre ellos. La puntuación media del cuestionario Fagerström de dependencia a la nicotina fue superior en el grupo SZ+ respecto a MD+ ($p= 0,008$). Por otra parte, no se hallaron diferencias en el total de cafeína diaria ingerida entre grupos.

Para finalizar con los datos clínicos, los grupos no mostraron diferencias en antecedentes familiares de TM, comorbilidad médica, intentos de suicidio y actividad global evaluada con la EEAG.

Tabla 8. Resultados clínicos generales. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contrastes estadísticos (ANOVA y Chi-cuadrado) para los tres grupos de pacientes.

	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	Contraste
Tipo de tratamiento				$\chi^2_{(1)} = 20,93^{***}$
Ambulatorio	78,9 %	62,2 %	28,2 %	
Residencial	21,1 %	37,8 %	71,8 %	
Edad inicio TM	23,53±7,50	26,26±9,75	31,74±8,14	$F_{(2,109)} = 9,37^{***}$
Años duración del TM	11,61±7,92	11,31±8,49	9,02±8,03	$F_{(2,109)} = 1,15$
Antecedentes 1r grado TM	26,3 %	40,5 %	41,0 %	$\chi^2_{(1)} = 2,30$
Nº comorbilidad médica	0,55±0,89	0,65±0,94	0,95±1,16	$F_{(2,111)} = 1,60$
Intentos suicidio	1,08±1,86	1,38±3,14	0,77±0,98	$F_{(2,111)} = 0,74$
EEAG	67,55±10,70	68,31±12,90	69,28±9,96	$F_{(2,110)} = 0,79$
Medicación				
Nº psicofármacos/día	3,35±1,54	3,14±1,82	2,32±1,64	$F_{(2,109)} = 3,98^*$
Antipsicótico típico	26,3 %	8,1 %	2,6 %	$\chi^2_{(1)} = 11,17^{**}$
Antipsicótico atípico	94,7 %	64,9 %	12,8 %	$\chi^2_{(1)} = 55,55^{***}$
Estabilizador del ánimo	36,8 %	70,3 %	15,4 %	$\chi^2_{(1)} = 23,22^{***}$
Ansiolítico	42,1 %	35,1 %	43,6 %	$\chi^2_{(1)} = 0,82$
Antidepresivo	34,2 %	43,2 %	71,8 %	$\chi^2_{(1)} = 12,44^{**}$
Anticolinérgico	26,3 %	2,7 %	0 %	$\chi^2_{(1)} = 18,36^{***}$
Interdictor	26,3 %	21,6 %	28,2 %	$\chi^2_{(1)} = 0,56$
Otros psicofármacos	13,2 %	13,5 %	17,9 %	$\chi^2_{(1)} = 0,47$
CPZ mg	406,08±34,73	145,95±35,71	32,44±34,27	$F_{(2,108)} = 30,65^*$
Tabaco				
Fumadores	92,1 %	89,2 %	82,1 %	$\chi^2_{(1)} = 3,45$
Nº cigarrillos/día	21,95±11,54	18,84±8,76	13,23±6,87	$F_{(2,111)} = 8,80^{***}$
Años fumando	17,31±9,51	20,00±11,52	19,41±11,44	$F_{(2,111)} = 0,60$
Puntuación Fagerström	6,11±2,60	5,03±2,75	4,28±2,40	$F_{(2,111)} = 4,82^{**}$
Cafeína mg/día	257,97±200,69	270,38±179,87	189,08±128,30	$F_{(2,111)} = 2,49$

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual; TM: trastorno mental; EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global; Mg: miligramos.

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

Los resultados de las variables relacionadas con el TUS se resumen en la Tabla 9. No se observaron diferencias entre grupos en la edad de inicio del TUS pero sí en su duración, siendo superior en los pacientes DM+ respecto a SZ+ ($p=0,05$). Por otra parte, el grupo SZ+ consumía más cantidad de sustancias que los grupos BP+ ($p=0,001$) y DM+ ($p=0,037$), ambos sin diferencias entre ellos. No obstante, cabe destacar la predominancia de un patrón mayoritario de policonsumo, superior al 80% con independencia del diagnóstico psiquiátrico comórbido. En relación al tipo de sustancia de uso, solo se encontraron diferencias entre grupos para la cocaína, el cannabis y los alucinógenos. En los grupos SZ+ y DM+ existía mayor proporción de pacientes que consumían cocaína respecto al grupo BP+ ($p=0,001$ y $p=0,022$, respectivamente). El consumo de cannabis también fue mayor en SZ+ respecto a BP+ ($p=0,006$) y DM+ ($p=0,020$). Para los alucinógenos, las

diferencias se hallaron entre los grupos SZ+ y BP+ ($p=0,025$), siendo nuevamente los psicóticos duales quienes mostraron mayor proporción de su consumo.

Tabla 9. Resultados clínicos para el TUS. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) y contrastes estadísticos (ANOVA y Chi-cuadrado) para los tres grupos de pacientes.

	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	Contraste
Edad de inicio del TUS	17,24±5,16	20,81±10,10	18,59±7,01	$F_{(2,110)} = 2,04$
Años duración del TUS	17,63±1,42	17,02±1,45	21,82±1,10	$F_{(2,110)} = 3,39^*$
Nº sustancias de uso	3,74±1,44	2,54±1,19	2,95±1,41	$F_{(2,111)} = 7,55^{***}$
Policonsumidores	94,7 %	83,8 %	89,7 %	$\chi^2_{(1)} = 0,30$
Tipo de sustancia ^a				
Cocaína	94,7 %	64,9 %	87,2 %	$\chi^2_{(1)} = 12,47^{**}$
Alcohol	76,3 %	89,2 %	89,7 %	$\chi^2_{(1)} = 3,46$
Cannabis	78,9 %	48,6 %	53,8 %	$\chi^2_{(1)} = 8,31^*$
Éxtasis	18,4 %	10,8 %	5,1 %	$\chi^2_{(1)} = 3,25$
Alucinógenos	39,5 %	16,2 %	20,5 %	$\chi^2_{(1)} = 6,10^*$
Opioides	28,9 %	13,5 %	25,6 %	$\chi^2_{(1)} = 2,87$
Ansiolíticos/hipnóticos	28,9 %	10,8 %	12,8 %	$\chi^2_{(1)} = 5,17$
DAST-20				
Puntuación DAST-20	12,68±3,18	12,74±9,47	13,74±3,94	$F_{(2,111)} = 0,30$
Grado dependencia				$\chi^2_{(3)} = 17,58^*$
Leve	2,6 %	10,8 %	2,6 %	
Moderada	13,2 %	16,2 %	12,8 %	
Alta	42,1 %	13,5 %	35,9 %	
Grave	7,9 %	10,8 %	28,2 %	
Meses abstinencia	10,88±1,15	8,44±1,18	7,33±1,14	$F_{(2,111)} = 2,48$
Nº recaídas	1,05±1,57	0,75±1,30	0,87±1,23	$F_{(2,111)} = 0,44$
Problemas familiares	65,8 %	64,9 %	69,2 %	$\chi^2_{(2)} = 0,91$
Problemas laborales	63,2 %	40,5 %	56,4 %	$\chi^2_{(2)} = 0,13$
Problemas legales	34,2 %	40,5 %	59,0 %	$\chi^2_{(2)} = 0,08$

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual. ^a Los porcentajes no son iguales a 100 ya que cada participante puede tomar más de una sustancia de abuso.

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

No encontramos diferencias entre grupos considerando la puntuación directa del DAST-20 pero sí en la distribución de la categorización del grado de severidad de la adicción ($p=0,025$). Los pacientes con DM+ presentaron mayor proporción de pacientes con dependencia alta y grave en comparación con los BP+ ($\chi^2_{(3)}=7,83$; $p=0,035$).

Los tres grupos no mostraron diferencias en la duración de la abstinencia, situándose la media del total de la muestra en 8,88 meses ($SD=0,67$), así como tampoco en el número de recaídas previas al inicio del tratamiento actual. Por último, los grupos no aportaron diferencias significativas en la

frecuencia de problemas familiares (superior al 65 % en todos los casos), laborales (superior al 40 % todos los casos) y legales (superior al 34 % todos los casos) derivados, principalmente, del consumo.

En la tabla 10 se muestran los resultados de las escalas clínicas específicas para los trastornos comórbidos considerados. Los resultados de la escala PANSS indicaron que los pacientes SZ+ se encontraban clínicamente estables, con puntuaciones bajas según datos normativos. La comparación de las puntuaciones medias de la escala HDRS mostró que el grupo con MD+ presentaba mayor presencia de sintomatología depresiva que los pacientes BP+ ($p=0,024$). Por último, la puntuación menor a seis obtenida en la escala YMRS nos permite afirmar que los pacientes BP+ se encontraban eutímicos en el momento de la exploración.

Tabla 10. Resultados de las escalas clínicas para el trastorno mental comórbido. Descriptivos (media, desviación típica y porcentaje) para los tres grupos de pacientes.

	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	ANOVA
PANSS				
Positivo	12,15±6,04			
Negativo	14,84±7,64			
General	30,96±11,86			
Subtipo inclusivo positiva	18,4 %			
Subtipo inclusivo negativa	47,4 %			
Subtipo inclusivo ninguna	18,4 %			
HDRS puntuación total		6,86±5,17	11,23±5,14	$F_{(1,74)} = 5,44^*$
YMRS puntuación total		3,24±3,19		

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual.

PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; YMRS: *Young Mania Rating Scale*.

* $p<0,05$

6.2. Rendimiento neurocognitivo

6.2.1. Primer grupo de tareas cognitivas

Las diferencias entre los tres grupos en la estimación del funcionamiento premórbido y primer grupo de tareas de rendimiento neurocognitivo se detallan en la tabla 11. En el primer análisis de varianza donde solo se consideró la edad como covariable –excepto en el subtest de Vocabulario que también se añadieron los años de estudios– no se hallaron diferencias en la inteligencia premórbida aunque el grupo SZ+ obtuvo una puntuación inferior en comparación con BP+ y, en menor medida, con el grupo DM+. Por ello, y considerando además la dispersión existente intra grupo de este parámetro, se decidió incorporar la puntuación Z para esta subprueba como una

covariable en los análisis de varianza posteriores. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en la subprueba de Construcción de Cubos así como tampoco en las habilidades atencionales evaluadas con Retención de Dígitos Directos.

Los análisis RM MANCOVA para el RAVLT no aportaron una diferencia significativa entre grupos ($F=2,397$; $p=0,096$; $\eta p^2=0,042$) en la curva de aprendizaje para los cinco ensayos (A1-A5). Los resultados del MANCOVA mostraron peor rendimiento en el grupo SZ+ en cada uno de los ensayos así como en el total de palabras recordadas (A1-A5) respecto a los grupos BP+ ($p=0,002$) y DM+ ($p=0,015$). El grupo SZ+ también mostró peores resultados en la memoria post-interferencia (A6), recuerdo diferido (A7) y reconocimiento de palabras (Rec15/A), sin diferencias entre BP+ y DM+. En cuanto a la velocidad de procesamiento, habilidades visomotoras y atencionales no se observó ninguna diferencia significativa entre grupos. Ver Figura 2, a continuación.

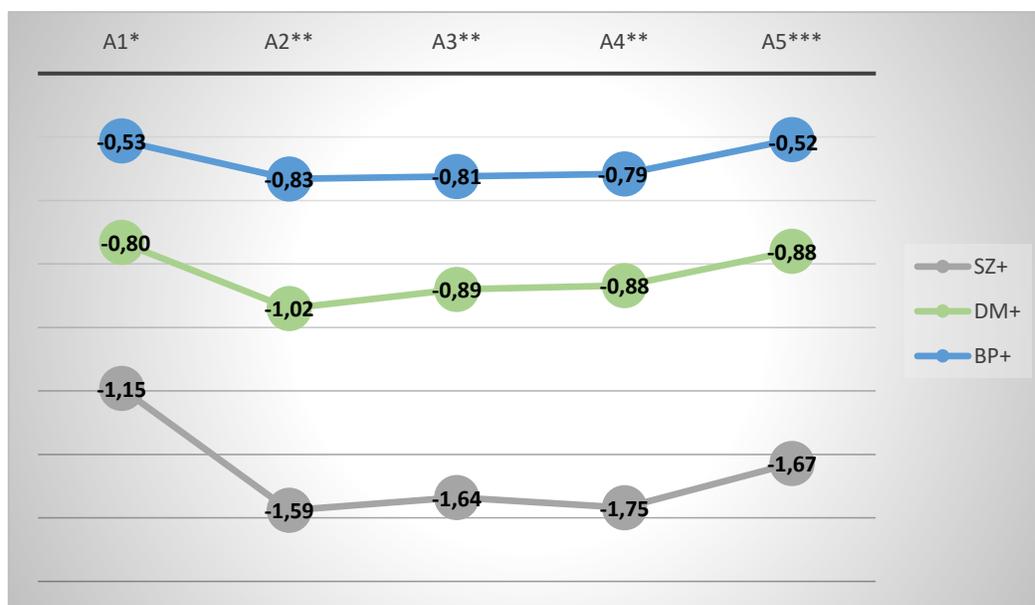


Figura 2. Puntuaciones Z en la curva de aprendizaje del RAVLT por grupos.

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual

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

Los resultados del segundo análisis se fundamentan en incluir otras posibles variables influyentes, además de la edad, como covariables. Por un lado, aquellas en las que los grupos aportaron diferencias entre ellos (años de estudios, duración del TUS) y por otro la puntuación del subtest de Vocabulario como medida de estimación de la inteligencia premórbida. Excepto para el primer ensayo de evocación de palabras (A1), los resultados mantuvieron las diferencias señaladas anteriormente tanto en la curva de aprendizaje ($F=1,931$; $p=0,151$; $\eta p^2=0,035$) como en cada uno

de los subprocesos de memoria verbal, observándose peor desempeño del grupo SZ+ y similar entre los grupos BP+ y DM+, si bien las diferencias no fueron significativas entre grupos. Además, a diferencia del primer análisis, aparecieron diferencias significativas en el test TMT-A ($p=0,008$). Éstas concretamente se producen entre los grupos de pacientes DM+ y BP+, con una velocidad de procesamiento de la información más lenta en los primeros ($p=0,007$). Ver Tabla 11.

Cabe señalar que también se realizó un tercer análisis añadiendo la duración del TM como covariable y que éste no aportó ningún resultado significativo adicional, por lo que se descartó su consideración.

Tabla 11. Resultados para el primer grupo de tareas cognitivas. Media de las puntuaciones Z y error estándar, ANCOVA o MANCOVA (F y ηp^2) para los tres grupos de pacientes.

	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	ANCOVA MANCOVA Edad		ANCOVA MANCOVA Edad, Estudios, Duración TUS y Vocabulario	
				$F_{(2,111)}$	ηp^2	$F_{(2,111)}$	ηp^2
CI premórbido							
Vocabulario WAIS-III	0,09±0,12	0,32±0,12	0,16±0,12	0,85	0,02		
Org. visoperceptual							
Cubos WAIS-III	0,11±0,16	-0,17±0,16	0,00±0,16	0,43	0,01	2,11	0,04
Span atencional							
Dígitos WAIS-III	-0,33±0,15	-0,18±0,15	-0,16±0,15	0,34	0,01	0,30	0,01
Memoria Verbal							
RAVLT							
A1	-1,15±0,16	-0,53±0,16	-0,80±0,16	3,75*	0,06	2,22	0,04
A2	-1,59±0,17	-0,83±0,17	-1,02±0,17	4,90**	0,08	3,79*	0,07
A3	-1,64±0,18	-0,81±0,18	-0,89±0,18	5,64**	0,09	4,36*	0,08
A4	-1,75±0,20	-0,79±0,20	-0,88±0,19	6,32**	0,10	4,87**	0,09
A5	-1,67±0,19	-0,52±0,19	-0,88±0,19	8,40***	0,13	6,32**	0,11
Total A1-A5	-2,00±0,19	-1,00±0,20	-1,19±0,19	7,05***	0,12	5,30**	0,09
B1	-1,10±0,14	-0,74±0,14	-0,75±0,14	2,06	0,04	1,50	0,03
A6	-1,54±0,17	-0,84±0,17	-0,75±0,17	6,57**	0,11	5,67**	0,10
A7	-1,54±0,18	-0,90±0,18	-0,82±0,18	4,53*	0,08	3,65*	0,07
REC A/15	-1,78±0,25	-0,87±0,26	-0,70±0,25	4,92**	0,08	4,40*	0,08
Vel. Procesamiento							
TMT-A (seg.)	0,18±0,17	0,21±0,17	0,67±0,17	2,42	0,04	5,01**	0,09

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual, CI: coeficiente intelectual; WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Third Edition*; Org.: organización; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; A1, A2, A3, A4, A5: número de palabras recordadas en 5 ensayos consecutivos de la lista A; B1: número de palabras recordadas de la lista B; A6: número de palabras recordadas de la lista A inmediatamente después de recordar la lista B; A7: recuerdo demorado de la lista A; REC A/15: número de palabras de la lista A reconocidas correctamente; TMT-A: *Trail Making Test part A*; Vel.: velocidad; Seg.: segundos.

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

Finalmente, destacar que el grupo SZ+ mostró un déficit generalizado en aprendizaje y memoria verbal, mientras que los pacientes BP+ y DM+ presentaron relativa afectación de los diferentes subprocesos de memoria, especialmente la memoria inmediata. El rendimiento en el subtest de Vocabulario, aunque con valores Z cercanos a 0, se mantuvo preservado en todos los grupos. Esto también se observa en la velocidad de procesamiento, con un valor superior en el grupo DM+ respecto a los otros dos (ver Figura 3). En cuanto a las habilidades atencionales, en los tres grupos se obtuvieron puntuaciones negativas aunque éstas se encuentran dentro del promedio normativo.

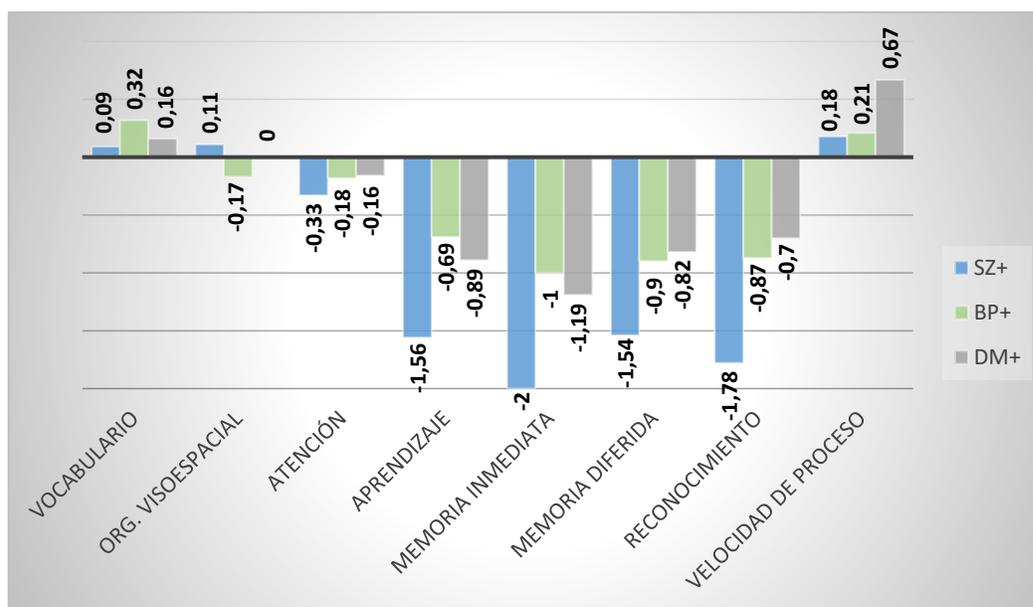


Figura 3. Puntuaciones Z en el primer grupo de tareas cognitivas por grupos.

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual

6.2.2. Segundo grupo de tareas de funcionamiento ejecutivo.

Los resultados de la evaluación del segundo grupo de tareas de funcionamiento ejecutivo para los tres grupos de diagnóstico junto a los contrastes estadísticos se presentan en la Tabla 12. Controlando únicamente la edad como covariable, encontramos un rendimiento muy similar entre grupos en la subprueba de Dígitos Inversos. No se hallaron diferencias en el tiempo necesario para completar el test TMT-B, si bien se observa una ejecución más rápida en el grupo DM+ respecto a los grupos SZ+ y BP+. Las pruebas de Hanoi y WCST tampoco aportaron diferencias entre grupos aunque, en general, el rendimiento en ambas fue ligeramente superior en el grupo BP+.

En relación a la tarea IGT, el RM MANCOVA para los cinco ensayos no mostró diferencias significativas en la evolución entre grupos ($F=0,17$; $p=0,84$; $\eta p^2=0,003$). El MANCOVA tampoco aportó diferencias en la puntuación total, si bien la puntuación negativa obtenida por el grupo SZ+ refleja una toma de decisiones menos adecuada en comparación con los grupos BP+ y DM+, cuya puntuación fue positiva y muy similar entre ellos. No se encontraron más diferencias en el resto de funciones ejecutivas evaluadas considerando la edad como única covariable.

En el análisis posterior añadiendo los años de estudio, duración del TUS y Vocabulario como covariables aparecieron diferencias significativas entre grupos en el TMT-B. Concretamente, el grupo DM+ realizó la tarea en un tiempo menor en comparación con y BP+ ($p=0,026$), sin diferencias con el grupo SZ+. Los datos se muestran en la Figura 4. Al igual que en el primer grupo de tareas, la consideración de la duración del TM como covariable añadida no aportó ninguna significación adicional a los resultados comentados.

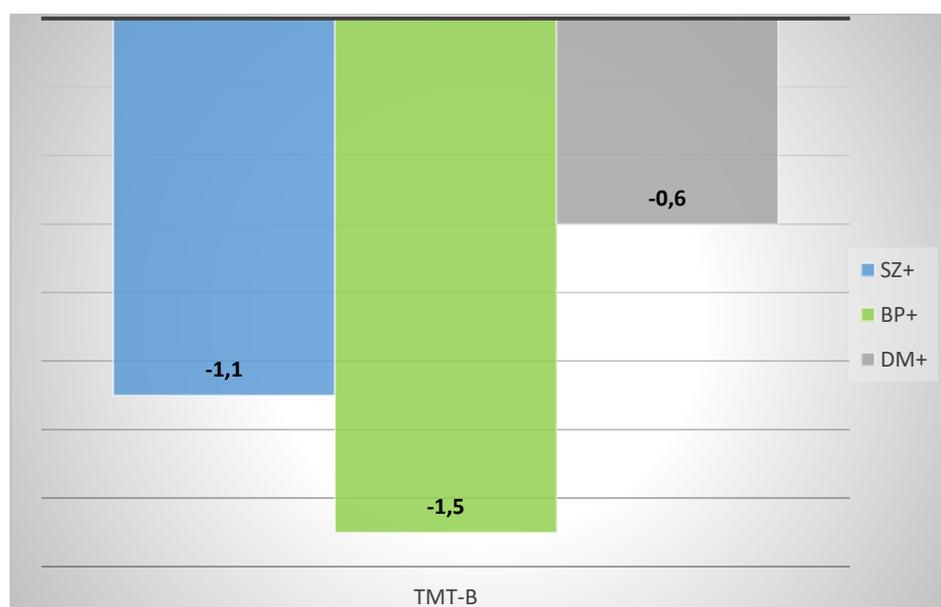


Figura 4. Puntuaciones Z en el TMT-B por grupos.

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual

Tabla 12. Resultados para el segundo grupo de tareas de funcionamiento ejecutivo. Media de las puntuaciones directas y error estándar, ANCOVA o MANCOVA (F y ηp^2) para los tres grupos de pacientes.

	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	ANCOVA		ANCOVA	
				MANCOVA	Edad	MANCOVA	Edad, Estudios, Duración TUS y Vocabulario
				F _(2,111)	ηp^2	F _(2,111)	ηp^2
Atención ejecutiva y memoria de trabajo							
OI WAIS-III	5,33±0,34	5,78±0,34	5,87±0,33	0,67	0,01	1,06	0,02
Flexibilidad mental							
TMT-B (seg.)	94,95±8,61	92,18±8,81	76,67±8,43	1,28	0,02	3,73*	0,07
Planificación							
Torre de Hanoi							
Nº movimientos	25,26±1,79	25,48±1,88	28,53±1,81	0,97	0,02	0,94	0,02
Nº errores	1,89±0,42	0,96±0,44	1,17±0,42	1,25	0,02	0,94	0,02
TR (seg.)	234,86±22,86	193,98±23,96	233±23,13	0,97	0,02	0,46	0,01
Solución de problemas							
WCST							
Nº intentos	91,76±3,52	86,99±3,49	90,52±3,33	0,50	0,01	0,09	0,01
Total aciertos	73,26±1,80	70,93±1,79	71,31±1,71	0,47	0,01	0,35	0,01
Total errores (%)	18,55±2,16	15,47±2,15	19,16±2,05	0,87	0,02	0,34	0,01
Errores persev. (%)	4,34±0,85	4,31±0,85	5,18±0,81	0,35	0,01	0,35	0,01
Error no perserv (%)	13,02±1,43	13,50±1,42	13,51±1,36	0,03	0,01	0,03	0,01
R. conceptual (%)	76,68±2,48	78,20±2,46	75,97±2,35	0,22	0,01	0,10	0,01
Categ. completadas	5,63±0,18	6,05±0,18	5,56±0,17	2,17	0,04	1,10	0,02
Intentos 1ª categ.	15,70±2,44	13,25±2,42	17,57±2,31	0,82	0,02	0,63	0,01
Errores set	0,88±0,25	0,56±0,25	0,76±0,23	0,43	0,01	0,06	0,01
Aprender	-1,19±0,73	-1,02±0,72	-1,64±0,69	0,19	0,01	0,10	0,01
TR (mseg.)	4113,33±291,94	3764,64±289,66	3688,44±276,57	0,60	0,01	0,53	0,01
IGT							
Ensayos 1-20	-1,47±0,87	-0,56±0,87	-0,71±0,85	0,30	0,01	0,18	0,01
Ensayos 21-40	-1,11±0,75	0,75±0,75	0,72±0,74	0,41	0,01	0,39	0,01
Ensayos 41-60	-0,75±1,03	1,05±1,03	0,83±1,01	0,88	0,02	0,71	0,01
Ensayos 61-80	-1,14±1,17	1,18±1,18	1,99±1,16	1,85	0,03	2,05	0,04
Ensayos 81-100	0,28±1,36	1,63±1,37	1,25±1,34	0,25	0,01	0,13	0,00
Total	-2,29±3,66	4,00±3,67	4,02±3,60	0,96	0,02	0,83	0,01

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual; OI: Dígitos en orden inverso; WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale III*; TMT-B: *Trail Making Test part B*; Nº: número; TR: tiempo de reacción; seg.: segundos; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; persev.: perseverativos; R.: respuesta; Categ.: categorías; mseg.: milisegundos; IGT: *Iowa Gambling Task*.

*p<0,05

6.2.3. Relación de la inteligencia premórbida y características clínicas

Con el fin de explorar la relación entre Vocabulario, como estimación de CI premórbido, y cada uno de los dominios cognitivos evaluados en los tres grupos se realizaron análisis correlacionales bivariados (ver Tabla 13). Los resultados mostraron significación para casi todas las tareas cognitivas, exceptuando el IGT. Si bien se muestran las correlaciones con niveles de significación de 0,05 sólo se comentarán aquellas iguales o superiores a 0,01.

La influencia del Vocabulario en el rendimiento del grupo SZ+ fue significativa en las subpruebas del WAIS Construcción de Cubos ($p=0,004$) y Dígitos en orden inverso ($p=0,001$), TMT parte B ($p=0,01$) así como respuestas conceptuales ($p=0,005$), categorías logradas ($p=0,006$) y errores de mantenimiento del set ($p=0,003$) del WCST, siendo ésta última la única correlación negativa.

En el grupo BP+ el Vocabulario mostró tener una relación significativa positiva en Construcción de Cubos ($p=0,005$) y TMT-A ($p=0,001$), mientras que la relación fue negativa para el TMT-B ($p=0,001$) y el número de errores cometidos en Hanoi ($p=0,001$). Así mismo, se hallaron en el grupo asociaciones significativas en casi todas las variables del WCST, negativas para número de intentos ($p=0,001$), total de aciertos ($p=0,003$) y de errores ($p=0,001$) y positivas para categorías completadas ($p=0,007$) y errores de mantenimiento del set ($p=0,007$).

En el caso del grupo DM+ el Vocabulario se mostró relacionado significativamente y de manera positiva con la memoria inmediata ($p=0,001$) y el recuerdo diferido ($p=0,002$). También, con el número de errores de Hanoi ($p=0,004$), siendo esta correlación negativa.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal con el Vocabulario como variable independiente y cada una de las tareas cognitivas que mostraron correlación significativa en cada grupo como variables dependientes. Atendiendo al grupo diagnóstico, el modelo resultó significativo para ambos grupos de tareas (ver Tabla 14). En todos los casos, un mejor funcionamiento premórbido se relacionó con un mejor rendimiento cognitivo y ejecutivo, o viceversa.

El subtest de Vocabulario en el grupo SZ+ explicó el 19 % de la varianza de la tarea de Construcción de Cubos y el 28 % de Retención de Dígitos Inversos. Así mismo, en las variables del WCST, el Vocabulario describió un 17 % de la varianza de respuestas conceptuales, un 16 % de categorías completadas y un 20 % de errores de mantenimiento del set.

Tabla 13. Correlaciones (Coeficiente de Pearson) entre el primer y segundo grupo de tareas de rendimiento neurocognitivo y el subtest de Vocabulario, para los tres grupos de pacientes.

	Vocabulario		
	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)
1r GRUPO DE TAREAS			
Cubos WAIS-III	0,462**	0,454**	0,248
OD WAIS-III	0,273	0,337*	0,398*
RAVLT			
Total A1-A5	0,294	0,326	0,518**
A6	0,105	0,247	0,387*
A7	0,036	0,286	0,485**
REC A/15	0,257	0,209	0,319*
TMT-A (seg.)	0,078	0,530**	0,038
2º GRUPO DE TAREAS			
OI WAIS-III	0,548**	0,379*	0,366*
TMT-B (seg.)	-0,418*	-0,697**	-0,346*
Torre de Hanoi			
Nº movimientos	-0,162	-0,188	-0,237
Nº errores	-0,386*	-0,587**	-0,458**
TR (seg.)	-0,127	-0,303	-0,111
WCST			
Nº intentos	-0,392*	-0,598**	-0,249
Total aciertos	-0,168	-0,482**	-0,145
Total errores (%)	-0,410*	-0,653**	-0,276
Errores persev. (%)	-0,323*	-0,358*	-0,147
Error no perserv. (%)	-0,400	-0,104	-0,370*
R. conceptual (%)	0,446**	0,352*	0,225
Categ. completadas	0,437**	0,446**	0,144
Intentos 1ª categ.	-0,397*	-0,221	0,050
Errores set	-0,476**	-0,449**	-0,185
Aprender	0,226	0,352*	-0,039
TR (mseg.)	-0,110	-0,244	-0,068
IGT			
Total	0,268	0,204	0,104

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual; WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Third Edition*; OD: Dígitos en orden directo; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; Total A1-A5: ensayos del 1 al 5 del RAVLT; A6: número de palabras recordadas de la lista A inmediatamente después de recordar la lista B; A7: recuerdo demorado de la lista A; REC A/15: número de palabras de la lista A reconocidas correctamente; TMT-A: *Trail Making Test part A*; Seg.: segundos; Nº: número; TR: tiempo de reacción; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; persev.: perseverativos; R.: respuesta; Categ.: categorías; mseg.: milisegundos; IGT: *Iowa Gambling Task*

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

En el grupo BP+, el Vocabulario explicó el 18 % de la varianza del rendimiento en la subprueba de Cubos y en el caso del TMT describió el 18 % de la parte A (atención sostenida) y un 47 % en la parte B (cambio atencional e inhibición de respuestas). Así mismo, el 34 % de los errores totales cometidos en la tarea de Hanoi se explican por el Vocabulario. Considerando los parámetros del

WCST el Vocabulario explicó un 33 % de los intentos utilizados, un 20 % de los aciertos y un 40 % de los errores totales, así como un 17 % tanto de las categorías logradas como de los errores de mantenimiento del set.

Para el grupo DM+, el Vocabulario explicó un 24 % de la ejecución en memoria inmediata y un 21 % del recuerdo demorado, así como un 21 % del número de errores cometidos en la prueba de Hanoi.

Tabla 14. Regresión lineal para las tareas de rendimiento neurocognitivo que mostraron diferencias entre grupos considerando el Vocabulario como variable independiente.

	VI Vocabulario				
	R Ajustado	F	VD	β Estándar	p
SZ+	0,19	9,75	Cubos WAIS-III	-0,46	0,004
	0,28	15,48	OI WAIS-III	0,54	0,001
	0,17	8,91	WCST R. conceptual (%)	0,44	0,005
	0,16	8,51	WCST Categ. completadas	0,43	0,006
	0,20	10,56	WCST Errores del set	-0,47	0,003
BP+	0,18	8,83	Cubos WAIS-III	0,45	0,005
	0,25	13,26	TMT-A (seg.)	0,53	0,001
	0,47	30,28	TMT-B (seg.)	-0,69	0,001
	0,33	18,39	WCST Nº intentos	-0,59	0,001
	0,20	9,99	WCST Total aciertos	-0,48	0,003
	0,40	24,54	WCST Total errores (%)	-0,65	0,001
	0,17	8,17	WCST Categ. completadas	0,44	0,007
	0,17	8,31	WCST Errores del set	-0,44	0,007
DM+	0,24	13,59	RAVLT Total A1-A5	0,51	0,001
	0,21	11,35	RAVLT A7	0,48	0,002
	0,21	9,28	Hanoi Nº errores	-0,45	0,004

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual; VI: variable independiente; VD: variable dependiente; WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Third Edition*; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; Total A1-A5: ensayos del 1 al 5 del RAVLT; A7: recuerdo demorado de la lista A; *Trail Making Test* part A; Seg.: segundos; Nº: número; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; R.: respuesta; Categ.: categorías.

Del mismo modo, se exploraron las correlaciones entre cada una de las tareas cognitivas con las variables clínicas. Los análisis indicaron una relación significativa entre la YMRS y el WCST; concretamente, con el número de intentos ($r=0,729$; $p=0,002$), el porcentaje de errores totales ($r=0,689$; $p=0,005$), porcentaje de errores no perseverativos ($r=0,719$; $p=0,003$), porcentaje de respuestas conceptuales ($r=-0,704$; $p=0,003$), intentos para completar la 1ª categoría ($r=0,726$; $p=0,002$) y tiempo de reacción ($r=-0,658$; $p=0,008$). En el grupo DM+, el tiempo para completar el test TMT-B correlacionó negativamente con la edad de inicio del TMS ($r=-0,075$; $p=0,001$) y el tiempo de reacción en la Torre de Hanoi correlacionó positivamente con los meses de abstinencia ($r=0,525$; $p=0,001$). Si bien las variables dependientes de edad de inicio del TUS y duración del TM no

alcanzaron la significación de 0,01 (nuestro criterio para considerarlas), sí mostraron relaciones con el rendimiento neurocognitivo al nivel de 0,05 que consideramos relevante anotar. El inicio del TUS se relacionó positivamente con reconocimiento del RALVT en BP+ ($r=-0,357$; $p=0,033$) y con el tiempo de reacción de Hanoi en SZ+ ($r=0,344$; $p=0,035$); negativamente con el subtest de Construcción de Cubos en el grupo DM+ ($r=-0,369$; $p=0,021$). La duración del TM se relacionó positivamente con el TMT-A en SZ+ ($r=0,346$; $p=0,033$) y en BP+ ($r=0,415$; $p=0,015$).

Por último, también se estudió las posibles correlaciones entre el Vocabulario y las variables clínicas (edad de inicio y duración tanto del TM como del TUS, abstinencia y recaídas, intentos de suicidio), e instrumentos de evaluación clínica (PANSS, YMRS, HDRS y DAST-20) según la patología comórbida existente. El análisis no mostró relación con ninguna de ellas.

6.3. Ritmicidad circadiana

6.3.1. Temperatura corporal periférica

En la Tabla 15 se presentan los resultados de los análisis de la TCP para los tres grupos de pacientes duales junto a los datos recabados sólo para esta variable de un grupo control (CS=40). En relación al grupo CS, es preciso anotar que no mostró diferencias en la media de edad respecto a los grupos duales (36,50 años; $SD=8,8$), aunque sí que la totalidad de los participantes se hallaban activos laboralmente en el momento de la evaluación en comparación con la muestra total de pacientes duales que se hallaban mayoritariamente inactivos ($\chi^2_{(3)}=135,86$; $p=0,001$).

Por una parte, el MANCOVA efectuado para los parámetros obtenidos tanto con el método cosinor como no paramétricos aportó diferencias significativas en función del TM comórbido en varios de ellos. Concretamente, el grupo SZ+ presentó el mínimo y mesor superiores respecto al grupo DM+ ($p=0,021$), sin diferencias con en el grupo BP+ que se situaron en una posición intermedia. También hallamos un valor M5 más elevado en los pacientes BP+ en comparación con los DM+ ($p=0,025$). En el resto de los parámetros analizados no se observaron diferencias significativas. En la Figura 5 se pueden observar las funciones circadianas de TCP para los tres grupos de pacientes duales.

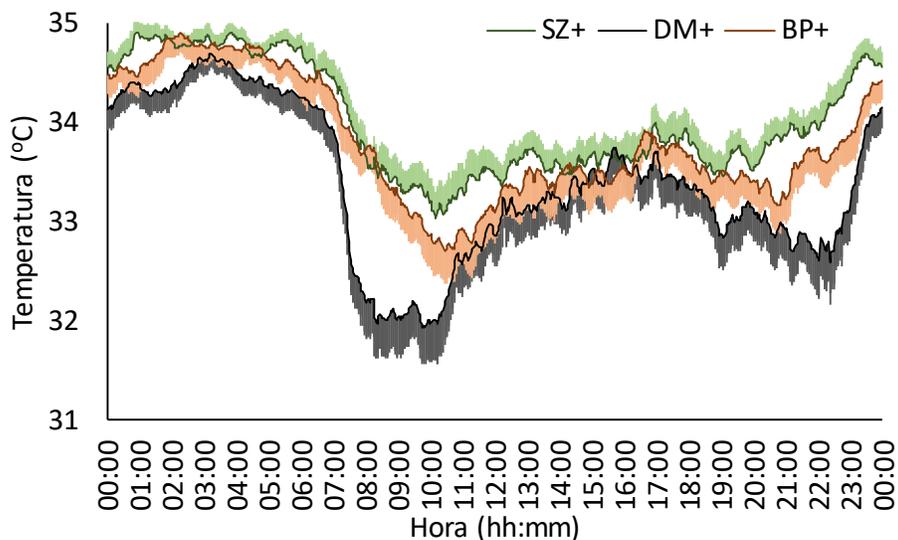


Figura 5. Funciones circadianas de TCP para los tres grupos de pacientes duales.

La comparación de los parámetros de la TCP incluyendo en los análisis el grupo CS amplió las diferencias halladas, con resultados significativos en los valores mínimo y mesor, en el Rayleigh, en la P12, en el IC e IV, y en el valor M5. A continuación en la Figura 6, se muestran las funciones circadianas de TCP de los tres grupos diagnóstico y la del grupo control.

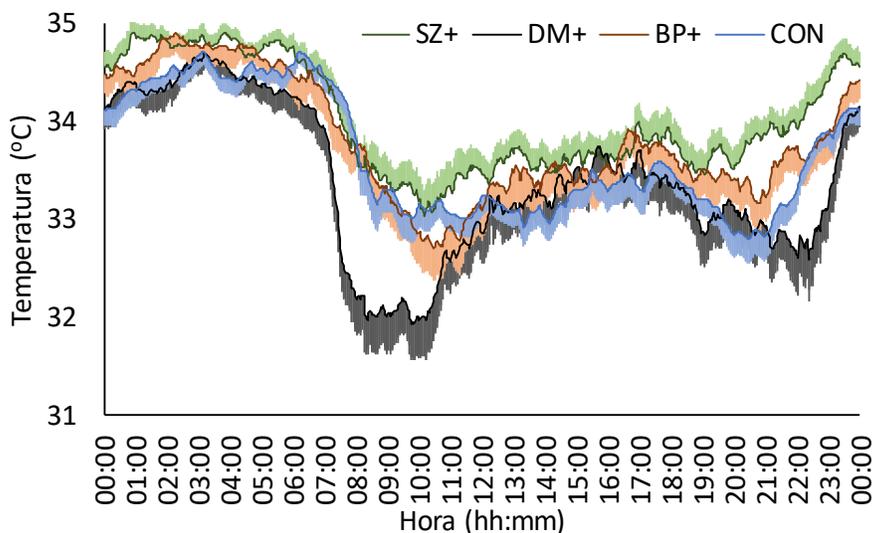


Figura 6. Funciones circadianas de TCP para los tres grupos duales y grupo control.

En concreto, respecto a controles, sólo el grupo SZ+ obtuvo un valor mínimo y mesor significativamente más altos ($p=0,002$ y $p=0,024$, respectivamente), mientras que el vector Rayleigh y la P12 fueron más elevados en el grupo DM+ ($p=0,036$ y $p=0,039$, respectivamente). Además, el IC se halló por debajo de los controles y del rango considerado normal tanto en los pacientes SZ+ ($p=0,004$) como en los DM+ ($p=0,001$). En el caso del IV, el grado de fragmentación fue prácticamente nulo en los tres grupos duales y significativamente diferente del grupo CS ($p=0,001$, en todos los casos). Por último, los pacientes BP+ mostraron un valor M5 significativamente más elevado que el grupo control ($p=0,011$); si bien el valor en todos los grupos en este parámetro fue indicativo de buen reposo nocturno.

Tabla 15. Resultados para los parámetros de temperatura corporal periférica (TCP). Descriptivos (media y error estándar) y MANCOVA (F y ηp^2) para los tres grupos de pacientes duales y grupo control.

	MANCOVA					MANCOVA		
	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	F _(2,111)	ηp^2	CS (N=40)	F _(3,150)	ηp^2
Máximo	36,08±0,09	36,12±0,90	35,98±0,09	0,64	0,01	36,17±0,09	0,98	0,02
Mínimo	31,65±0,28	31,16±0,28	30,58±0,28	3,78*	0,07	30,40±0,21	5,15**	0,10
Mesor	34,01±0,15	33,83±0,15	33,45±0,15	3,23*	0,06	33,60±0,09	3,23*	0,06
Amplitud	0,82±0,13	1,00±0,13	1,10±0,13	1,11	0,02	0,88±0,06	1,08	0,02
Acrofase ^a	01:30±0,74	00:36±0,74	23:59±0,74	0,97	0,02	02:19±0,43	0,42	0,01
Rayleigh	0,88±0,03	0,88±0,03	0,94±0,03	0,88	0,02	0,80±0,02	2,71*	0,05
P1	0,56±0,19	0,95±0,19	0,65±0,19	1,15	0,02	0,48±0,07	1,53	0,03
P12	1,01±0,31	1,59±0,32	1,88±0,31	1,83	0,03	0,81±0,11	3,18*	0,06
IC	0,39±0,03	0,43±0,03	0,34±0,03	1,50	0,03	0,55±0,02	7,47***	0,14
IS	0,66±0,02	0,72±0,02	0,72±0,02	1,14	0,02	0,44±0,02	26,45	0,00
IV	0,02±0,00	0,02±0,00	0,02±0,00	0,83	0,02	0,19±0,01	107,56***	0,70
RA_10	0,25±0,03	0,32±0,03	0,30±0,03	1,30	0,02	0,26±0,01	1,35	0,03
M5	35,01±0,10	35,12±0,10	34,71±0,10	3,78*	0,07	34,68±0,07	5,07**	0,10
TM5 ^a	01:48±0,72	01:12±0,72	02:03±0,72	0,36	0,01	03:20±0,44	1,81	0,04
L10	33,30±0,22	32,96±0,22	32,66±0,22	1,97	0,04	32,93±0,12	1,80	0,04
TL10 ^a	16:50±1,03	18:35±1,04	15:16±1,03	2,55	0,05	15:98±0,94	2,06	0,04

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual; 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.

^aDatos expresados en horas y minutos (media y error estándar). * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Adicionalmente, analizamos los parámetros de TCP para la totalidad de la muestra dual considerando la posible influencia del tipo de tratamiento ambulatorio vs. residencial como factor (ver Tabla 16 y Figura 7). El MANCOVA indicó que los pacientes ambulatorios presentan el valor mínimo y el mesor más elevados que aquellos residenciales ($p=0,002$) y una acrofase más tardía ($p=0,007$). El valor L10 fue más elevado en los ambulatorios ($p=0,02$), junto a un retraso de la hora central del periodo de vigilia ($p=0,009$) respecto a los pacientes residenciales. Para precisar estas diferencias en función del TM específico se realizó un último MANCOVA añadiendo el factor grupo diagnóstico que no aportó diferencias en ninguno de los parámetros evaluados. Si bien es cierto que el tamaño de los grupos subdividido por tipo de tratamiento quedó muy reducido, estos resultados sugieren un mayor peso del tipo del tratamiento y no tanto del diagnóstico comórbido en la ritmicidad de la TCP.

Tabla 16. Resultados para los parámetros de temperatura corporal periférica (TCP) en función del tipo de tratamiento. Descriptivos (media y error estándar) y MANCOVA (F y ηp^2).

	MANCOVA			
	Ambulatorio (N=63)	Residencial (N=51)	F _(2,112)	ηp^2
Máximo	36,10±0,06	36,01±0,07	0,74	0,01
Mínimo	31,56±0,21	30,54±0,24	9,63**	0,08
Mesor	33,95±0,11	33,52±0,13	5,64*	0,05
Amplitud	0,88±0,10	1,08±0,11	1,66	0,02
Acrofase ^a	01:44±0,55	23:18±0,62	7,59**	0,07
Rayleigh	0,90±0,02	0,91±0,03	0,05	0,01
P1	0,62±0,14	0,84±0,16	1,03	0,01
P12	1,23±0,24	1,83±0,27	2,66	0,02
IC	0,39±0,02	0,39±0,03	0,00	0,01
IS	0,73±0,02	0,72±0,02	0,23	0,01
IV	0,02±0,00	0,02±0,00	0,60	0,01
RA_10	0,26±0,02	0,32±0,02	2,26	0,02
M5	35,04±0,08	34,83±0,09	2,75	0,02
TM5 ^a	01:37±0,55	01:47±0,62	0,04	0,01
L10	33,22±0,16	32,65±0,19	4,88*	0,04
TL10 ^a	18:16±0,78	15:07±0,88	7,01**	0,07

^aDatos expresados en horas y minutos (media y error estándar)

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

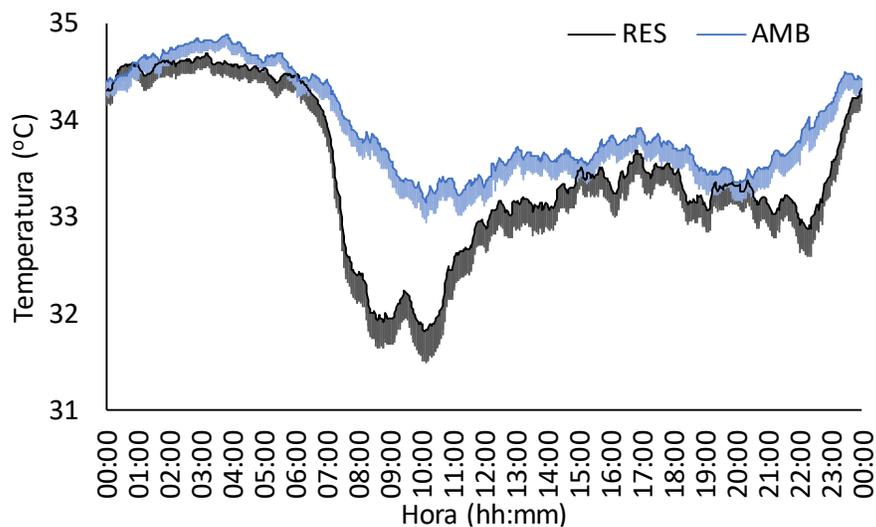


Figura 7. Funciones circadianas de TCP para la totalidad de la muestra dual considerando la influencia del tipo de tratamiento residencial o ambulatorio.

Por último, los resultados del análisis correlacional entre la TCP y las variables clínicas e instrumentos de evaluación clínica mostraron relaciones significativas con el consumo de nicotina. En concreto, el grupo SZ+ aportó una relación positiva de los valores mesor y L10 con la puntuación del Fagertröm ($r = -0,469$; $p=0,003$ y $r=-0,438$; $p=0,007$, respectivamente). Esto es, a valores superiores tanto de mesor como de L10 menor puntuación de dependencia a la nicotina. Así mismo, en el grupo DM+ se obtuvo una correlación negativa entre el M5 y el número de cigarrillos ($r = -0,475$; $p=0,004$), a valores inferiores de temperatura en las cinco horas de máximos mayor consumo de cigarrillos en estos pacientes. Si bien se obtuvieron otras correlaciones entre los diferentes parámetros de temperatura y las recaídas e intentos de suicidio, todas ellas solo alcanzaron el nivel de significación de 0,05.

6.3.2. Horarios de sueño - vigilia.

Al igual que con el patrón de TCP, los horarios de sueño se analizaron para los tres grupos de pacientes duales atendiendo al TM comórbido y para la totalidad de la muestra en función del tipo de tratamiento (Tabla 17). En el primer caso, los resultados mostraron diferencias en la duración total de sueño, mayor en pacientes con SZ+ respecto a aquellos con DM+ ($p= 0,001$), sin diferencias con BP+ que se mostraron en una posición intermedia. Además, el grupo DM+ se levantaba significativamente más temprano que SZ+ ($p=0,009$) y BP+ ($p=0,015$), estos dos últimos sin

diferencias entre ellos. La mayor duración de sueño total en el grupo SZ+ se explica por una hora de despertar más tardía y una siesta más prolongada en los que la practican, ya que los tres grupos diagnósticos muestran horas medias de acostarse muy similares.

Tabla 17. Resultados de los horarios de sueño. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico para los tres grupos de pacientes.

	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	Contraste
Tiempo total de sueño (h.)	9,44±0,25	8,75±0,24	8,03±0,24	$F_{(2,112)} = 7,84^{***}$
Hora de acostarse	23:07±0,20	23:26±0,20	23:05±0,20	$F_{(2,112)} = 0,93$
Hora de levantarse	08:01±0,22	07,93±0,22	07:02±0,22	$F_{(2,112)} = 5,78^{**}$
Practica siesta	34,2 %	24,3 %	20,5 %	$\chi^2_{(1)} = 1,97$
Duración de la siesta (min.)	24,93±5,55	13,77±5,03	10,03±5,41	$F_{(2,112)} = 1,90$

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual; h: horas; min: minutos

^aDatos expresados en horas y minutos (media y desviación típica)

*** $p < 0,001$

La consideración del tipo de tratamiento (ambulatorio y residencial) aportó diferencias en todas las variables de estudio. Los pacientes ambulatorios fueron los que más tiempo dormían ($p=0,001$), así como los que se acostaban y levantaban a una hora más tardía ($p= 0,006$ y $p=0,001$, respectivamente). Además, el porcentaje de personas que practicaba siesta y su duración también fueron mayores en el grupo ambulatorio ($p=0,001$). Ver Tabla 18.

Tabla 18. Resultados de los horarios de sueño en función del tipo de tratamiento. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico.

	Ambulatorio (N=63)	Residencial (N=51)	Contraste
Tiempo total de sueño (h.)	9,03±0,18	7,09±0,20	$F_{(2,112)} = 24,89^{***}$
Hora de acostarse	23:29±0,15	22:51±0,17	$F_{(2,112)} = 7,72^{**}$
Hora de levantarse	08:36±0,15	06:73±0,17	$F_{(2,112)} = 50,97^{***}$
Practica siesta	39,1 %	10,0 %	$\chi^2_{(1)} = 12,22^{***}$
Duración de la siesta (min.)	25,21±3,96,03	04,22±4,48	$F_{(2,112)} = 12,99^{***}$

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual; h: horas; min: minutos

^aDatos expresados en horas y minutos (media y desviación típica)

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

6.3.3. Tipología circadiana

Como se puede observar en la Tabla 19, los resultados del análisis de la tipología circadiana mostraron una puntuación media directa en el CSM situada en el rango de la matutinidad en el grupo DM+ ($p= 0,026$; $\eta p^2= 0,064$), a diferencia de SZ+ ($p=0,008$) y BP+ (0,002) cuyas puntuaciones se situaron en el rango de un cronotipo intermedio. También la consideración de la tipología aportó

diferencias entre los tres grupos. Concretamente, la distribución de pacientes en la tipología matutina fue mayor en el grupo DM+ respecto a los grupos SZ+ ($\chi^2_{(2)}=9,60$; $p=0,008$) y BP+ ($\chi^2_{(2)}=7,81$; $p=0,02$), predominando en ambos la tipología intermedia. El porcentaje de vespertinidad se situó por debajo del poblacional en los tres grupos, si bien fue superior en los pacientes BP+.

Tabla 19. Resultados del CSM. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico para los tres grupos de pacientes.

	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	Contraste
Puntuación en el CSM	34,04±1,11	33,56±1,10	37,55±1,10	$F_{(2,111)} = 3,77^*$
Tipología circadiana				$\chi^2_{(2)} = 12,66^*$
Matutina	28,9 %	32,4 %	64,1 %	
Intermedia	57,9 %	48,6 %	28,02 %	
Vespertina	13,12 %	18,9 %	7,7 %	

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual

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

Al considerar el tipo de tratamiento, la puntuación media del CSM fue similar en ambos grupos. No obstante, observamos que los pacientes duales que recibían un tratamiento residencial se caracterizaban por tener un mayor porcentaje de matutinos respecto a los ambulatorios ($p=0,004$). En el caso de los pacientes ambulatorios, la tipología mayoritaria fue la intermedia con un porcentaje similar al de la población general. Coincidiendo con el análisis anterior, la proporción de personas vespertinas también fue la minoritaria en ambos tipos de tratamiento. Los resultados se detallan en la Tabla 20.

Tabla 20. Resultados del CSM en función del tipo de tratamiento. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico.

	Ambulatorio (N=63)	Residencial (N=51)	Contraste
Puntuación en el CSM	34,14±0,86	36,29±0,97	$F_{(2,112)} = 2,70$
Tipología circadiana			$\chi^2_{(2)} = 10,96^{**}$
Matutina	29,7 %	58 %	
Intermedia	57,8 %	28 %	
Vespertina	12,5 %	14 %	

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual

** $p<0,01$

Por otra parte, aunque el análisis correlacional entre el CSM y la TCP y variables clínicas no alcanzó la significación exigente del 0,01, cabe señalar en los pacientes DM+ una asociación con interés clínico al nivel de significación del 0,05 entre la puntuación del CSM y el valor mínimo ($r=0,362$; $p=0,028$), mesor ($r= 0,328$; $p=0,047$), VI ($r=0,347$; $p=0,036$) y TM5 ($r=-0,338$; $p=0,041$),

todas positivas excepto la última. Esto indicaría que las puntuaciones más matutinas se asociarían con indicadores de mejor patrón de TCP.

Para finalizar este apartado de resultados cronobiológicos, se incluyen en la Tabla 21 los datos del SPAQ para los tres grupos de pacientes a fin de comprobar si éstos presentaban variaciones estacionales en los parámetros de bienestar general, nivel de energía, actividad social, duración del sueño, sueño o apetito. El ANCOVA mostró una puntuación media superior en el SPAQ del grupo BP+ ($p=0,013$; $\eta p^2= 0,076$) respecto a los grupos SZ+ ($p=0,064$) y DM+ ($0,019$) quienes no difirieron entre ellos. La distribución entre las distintas categorías de variación afectiva estacional mostró que la mayoría de pacientes no presentan TAE, especialmente en los grupos SZ+ y DM+. En cambio, cerca de la mitad de los pacientes BP+ cumplieron criterios de SubTAE o TAE, mientras que los pacientes DM+ fueron los que en menor porcentaje cumplían criterios en ambas categorías.

Tabla 21. Resultados del SPAQ. Descriptivos (media, error estándar y porcentaje) y contraste estadístico para los tres grupos de pacientes.

	SZ+ (N=38)	BP+ (N=37)	DM+ (N=39)	Contraste
Puntuación en el SPAQ	6,17±0,96	9,33±0,95	5,58±0,95	$F_{(2,111)} = 4,51^*$
Categoría				$\chi^2_{(2)} = 8,90$
No TAE	73,7 %	54,1 %	79,5 %	
Sub TAE	15,8 %	24,3 %	7,7 %	
TAE	10,5 %	21,6 %	12,8 %	

SZ+: esquizofrenia dual; BP+: bipolar dual; DM+: depresión mayor dual; TAE: trastorno afectivo estacional.
* $p<0,05$

Capítulo 7.

DISCUSIÓN

En la presente tesis doctoral se ha estudiado la existencia de posibles diferencias clínicas, neurocognitivas y, por primera vez, de ritmicidad circadiana entre pacientes duales considerando la influencia del TM comórbido específico de esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, dada su elevada prevalencia, gravedad clínica y psicosocial, así como su manejo psicoterapéutico más complejo. En este capítulo se discutirán las implicaciones de los resultados obtenidos, junto con la mención de las principales fortalezas y limitaciones del estudio que hemos realizado. Finalmente se proponen sugerencias para en investigaciones futuras poder avanzar en el conocimiento tanto teórico como de aplicabilidad clínica en el campo de conocimiento de la posible influencia del TM comórbido en PD.

7.1. Características sociodemográficas y clínicas

El primer objetivo de nuestro trabajo fue examinar y describir las características sociodemográficas y clínicas para los tres grupos de pacientes duales y compararlas entre ellos. La totalidad de la muestra estuvo constituida por varones, elección que se ajustó al diseño inicial del proyecto de investigación en el cual se enmarca este estudio. Dicho diseño se fundamentó en dos elementos, la mayor prevalencia de TUS, SZ y TB en hombres (APA, 2013a; EMCDDA, 2018; OEDA & DGPNSD, 2018, 2019; UNODC, 2017) y las diferencias de perfil y patrón de consumo entre sexos, que implican una búsqueda y admisión a tratamiento menor en las mujeres (OEDA & DGPNSD, 2018). Por último, en el cumplimiento exhaustivo de los criterios de inclusión así como en la mayor predominancia masculina en los centros derivadores concretos y en la evitación de la posible influencia del efecto diferencial del sexo en los resultados.

Nuestros datos se aproximan a la prevalencia sociodemográfica general señalada en población dual por la evidencia disponible. Esto es, pacientes más bien jóvenes, frecuentemente solteros y que residen en el domicilio familiar, con estudios básicos o secundarios no finalizados y principalmente inactivos a nivel laboral (Hakulinen et al., 2019; Rodríguez-Jiménez et al., 2008; Carrà et al., 2015; Benaiges et al., 2012; Fernández-Mondragón & Adan, 2015). No obstante, los grupos mostraron diferencias significativas entre ellos en todas las variables sociodemográficas estudiadas, corroborando de este modo nuestra hipótesis de características diferenciales atendiendo al trastorno comórbido.

El grupo SZ+ fue el que más se ajustó a la caracterización sociodemográfica descrita en pacientes duales por estudios previos. A diferencia de éstos, los DM+ mostraron una edad media superior y menor frecuencia de soltería y mayor probabilidad de estar separado/divorciado y de tener hijos.

En comparación con SZ+ y BP+ destaca que la mitad del grupo DM+ estaba vinculado a tratamiento residencial, principalmente en CT así como que el elevado porcentaje de inactividad laboral venía determinado por estar en paro o de baja laboral, mientras que en los SZ+ y BP+ lo más frecuente fue cobrar una pensión de discapacidad/incapacidad. Respecto a ambos grupos, los BP+ mostraron una posición intermedia en edad así como en las diversas condiciones de estado civil y en la probabilidad de tener hijos. Aunque la mayoría de pacientes BP+ vivían acompañados, presentaron mayor porcentaje de independizados y de hallarse en tratamiento en CT respecto a aquellos con SZ+. Al igual que en el grupo DM+, ningún paciente BP+ vivía en piso tutelado. En coincidencia con algunas publicaciones, destacan más años de estudios en los pacientes BP+ que en SZ+ quienes, como máximo, habían cursado estudios hasta la secundaria (Hakulinen et al., 2019; Vreeker et al., 2016). Un nivel de estudios bajo se ha asociado con un mayor riesgo de uso de sustancias y puede ser un factor que afecte la recuperación clínica y del TUS (Christensen et al., 2017; Daigre et al., 2019; Teixidó et al., 2018).

En relación al perfil clínico diferencial del paciente con PD, si bien los tres grupos presentaron características comunes en la línea de lo descrito por investigaciones previas, podemos describir diferencias en función del TM comórbido. La primera diferencia llamativa reside en el tipo de tratamiento. Mientras lo habitual en SZ+ y BP+ fue un seguimiento ambulatorio, entre los DM+ predominó el tratamiento residencial, concretamente en CT. Aunque nos esforzamos por homogeneizar la muestra en cuanto al tipo de tratamiento para analizar su efecto sobre algunas variables de interés, ello resultó imposible bien por las propias características de los distintos diagnósticos o bien porque los servicios para el tratamiento de la PD se corresponden con redes asistenciales diferenciadas (Moore et al., 2018; Torrens et al., 2018). Frecuentemente, encontramos que el diagnóstico de SZ es un criterio de exclusión en los recursos residenciales debido a diferencias en el manejo terapéutico y en la convivencia, junto al déficit de profesionales especializados. Pese al TUS comórbido, la mayoría de SZ estabilizados suelen realizar un tratamiento ambulatorio en su centro de salud de referencia, con excepción de aquellos que con problemas familiares o personales buscan o son derivados a recursos residenciales, donde el consumo de sustancias psicoactivas es una dificultad de acceso. Muy pocos fueron los casos en nuestra muestra que recibían un tratamiento de tipo integral en el mismo centro para la comorbilidad entre TM y TUS, a pesar de que la evidencia científica señala la necesidad de unidades especializadas para el abordaje integrado de la PD (San et al., 2016; Szman et al., 2014; Torrens et al., 2012; van Wamel et al., 2015).

Otra diferencia clínica entre grupos fue la media de edad de inicio del TM comórbido, significativamente más temprana en el grupo SZ+ (23,53 años) respecto a BP+ (26,26 años) y DM+ (31,74 años), lo cual se ha asociado a un peor pronóstico clínico, así como de estado cognitivo y funcional (Adan et al., 2017; Benaiges et al., 2013; Donoghue et al., 2014).

Los tres grupos refirieron antecedentes psiquiátricos de primer grado y, aunque las diferencias no fueron significativas entre ellos, el porcentaje fue más elevado y similar entre BP+ y DM+. Así mismo, coherente con estudios previos, en todos los grupos se observó la gravedad psicopatológica apuntada en pacientes duales en tanto que presentaron comorbilidad médica e intentos de suicidio previos (Benaiges et al., 2012; Han et al., 2017; Szerman et al., 2012; Youssef et al., 2016). Aunque las diferencias no alcanzaron la significación, la comorbilidad fue mayor en DM+ y los intentos de suicidio fueron superiores en BP+. Los intentos de suicidio se han relacionado con un mayor número de recaídas previas, dato que sugiere su relevancia en el abordaje terapéutico (Adan et al., 2017b). Por otra parte, la puntuación de EEAG indicó para los tres grupos un funcionamiento global con síntomas y dificultades leves, lo que podría atribuirse a que todos se encontraban estables, abstinentes y bajo tratamiento continuado, de acuerdo a los criterios de inclusión requeridos.

El consumo de nicotina también nos aportó datos diferenciales. Los tres grupos mostraron un alto porcentaje de fumadores y una dependencia moderada, según el test Fagertröm. No obstante, la media de cigarrillos diarios fumados fue superior en el SZ+ e inferior en el grupo DM+. Esto coincide con las elevadas tasas de fumadores que se han encontrado entre pacientes duales, especialmente en el diagnóstico SZ, probablemente en un intento de aliviar la sintomatología o los efectos secundarios de los psicofármacos, sobre todo antipsicóticos (Benaiges et al., 2013a,b; López et al., 2011), cuya cantidad diaria fue superior a los otros diagnósticos. Encontramos asociaciones de gran interés entre el consumo de nicotina y diferentes parámetros de TCP, que se explicarán más adelante.

En relación a las características clínicas relacionadas con el TUS, aunque los grupos no difirieron en la edad de inicio ésta fue más temprana en el diagnóstico SZ+, de acuerdo con los resultados de estudios previos (Arias et al., 2015; Benaiges et al., 2013a; Jiménez-Castro et al., 2010). Una edad de inicio temprana en el uso de sustancias se ha relacionado con un peor curso clínico y peor rendimiento neuropsicológico (Alameda-Bailén et al., 2018; Capella et al., 2015). De igual modo, otro factor de riesgo es el alto porcentaje de antecedentes de TUS que presentaron los tres grupos de pacientes, más elevado incluso en SZ+ (Rodríguez-Jimenez et al., 2008; Szerman & Peris, 2019),

lo que indica que distintos fenotipos neurobiológicos estarían asociados con la vulnerabilidad familiar a la dependencia o uso regular de drogas (Ersche et al., 2012, 2013). La diferencia hallada en la duración del TUS, que fue superior en los pacientes con DM+ respecto a SZ+, puede relacionarse con la mayor edad de este grupo. Además, como se observa en la práctica clínica/recursos asistenciales, pacientes con diagnóstico DM+ suelen presentar una mayor latencia desde el inicio del trastorno hasta que solicitan ayuda y/o más intentos sin éxito de tratamiento previos.

Por otra parte, en los tres grupos predominó un patrón habitual de policonsumo (EMCDDA, 2019; OEDA & DGPNSD, 2018), lo cual ha imposibilitado poder dilucidar los efectos neurocognitivos y rítmicos de una sustancia específica. Un estudio reciente demuestra la elevada prevalencia de policonsumo en TUS y como éste se asocia con el género masculino, el empleo, el tabaquismo, problemas con drogas y problemas psiquiátricos en comparación con el uso de una única sustancia (Bassiony & Seleem, 2020). Observamos que además un factor relacionado con la magnitud del policonsumo puede ser la patología comórbida, ya que el mayor número de sustancias consumidas lo presenta el grupo SZ+. Las sustancias más consumidas en todos los grupos fueron la cocaína, el alcohol y el cannabis, de igual modo a como evidencian datos epidemiológicos tanto de Europa como de España (EMCDDA, 2019; Roncero et al., 2016a).

Nuestros datos coinciden con la elevada prevalencia de consumo de cannabis en SZ+, ya que fue este grupo el que aportó un mayor porcentaje de consumidores (Arias et al., 2015; EMCDDA, 2019; Libuy et al., 2018). También se ha observado que en los grupos SZ+ y DM+ hay más consumidores de cocaína, como han apuntado estudios precedentes (EMCDDA, 2019; Libuy et al., 2018; Torrens et al., 2011) y de alucinógenos, por este orden, en comparación con BP+. El consumo de alcohol fue elevado en los tres diagnósticos, aunque especialmente en BP+ y DM+ (EMCDDA, 2019; Hunt et al., 2015; Oquendo et al., 2010, Torrens et al., 2011). Si bien en el consumo de anfetaminas, opioides y ansiolíticos no se observaron diferencias entre grupos, éste fue mayor en SZ+, intermedio en BP+ y menor en DM+. Este aspecto, a pesar de la dificultad que conlleva el patrón de policonsumo en la mayoría de pacientes en tratamiento, requiere de futuros estudios ya que probablemente tenga un peso específico la presencia de una sustancia principal consumo en las repercusiones clínicas, cognitivas y rítmicas que bien podría además hallarse relacionado con el tipo de TM comórbido.

Los tres grupos obtuvieron una puntuación similar en el DAST-20. Sin embargo, atendiendo a la categorización de la severidad de la adicción ésta presentó un grado alto en el grupo SZ+, seguido

del DM+, en asociación con el consumo de un mayor número de sustancias en éstos pacientes como se ha señalado previamente (Krawczyk et al., 2017; Najt et al., 2011). En relación a la abstinencia, los grupos no difirieron en su duración, siendo la media para la totalidad de la muestra de 8,8 meses. Tampoco existieron diferencias para el número de recaídas, todos los grupos mostraron una media de una recaída en el último año. Ello confirma los peores resultados terapéuticos en cuanto a mayores tasas de recaídas y pobre adherencia comúnmente asociados a la población dual (Krawczyk et al., 2017; Najt et al., 2011; Szerman et al., 2012), poniendo de manifiesto la necesidad de tratamientos continuados, integrales y que incidan en la prevención de recaídas (NIDA, 2018; Torrens et al., 2012; Sant et al., 2016).

El peor funcionamiento psicosocial descrito en cada uno de los diagnósticos que nos ocupan respecto a la presencia sólo de TUS (Benaiges et al., 2012; Conus et al., 2014; Krausz et al., 2013; Peters et al., 2015) es otra característica que reflejan nuestros resultados. Así, los tres grupos refirieron un considerado porcentaje de problemas familiares, laborales y legales, todos ellos derivados principalmente del consumo.

Respecto a las medidas clínicas para el TM comórbido específico, la baja puntuación en todas las escalas de la PANSS según baremos normativos indicó la estabilidad clínica de los pacientes SZ+ requerida para la inclusión en el estudio. Al igual que en estudios previos, entre los pacientes de este diagnóstico predominó el subtipo negativo (Fernández-Mondragón & Adan, 2015; Marquez-Arrico & Adan, 2015) lo que podría atribuirse a la mejor respuesta de la sintomatología positiva al tratamiento con antipsicóticos (Adan & Prat, 2017). Del mismo modo, la puntuación media de la HDRS mostró síntomas leves de depresión en el grupo DM+, a diferencia de BP+ categorizados como asintomáticos por su puntuación media y que se encontraban eutímicos según los resultados de la escala YMRS.

En resumen, si bien los tres grupos presentan características comunes y coincidentes con trabajos previos, nuestros resultados corroboran la existencia de matices y diferencias vinculadas al diagnóstico psiquiátrico que constatan su influencia en el perfil sociodemográfico así como en la manifestación clínica general y en la relativa al TUS. El grupo SZ+ es el que presentó más factores de riesgo para el desarrollo y mantenimiento del trastorno comórbido, así como mayor gravedad psicopatológica y social. Por el contrario, los pacientes DM+ se caracterizaron por realizar un tratamiento específico para el TUS en CT, una edad de inicio del TM más tardía y menor duración del mismo así como también por tomar menos medicación y consumir menos nicotina, pudiendo

ser todos ellos indicadores de una menor afectación y mejor resultado funcional. Sin embargo, la puntuación del DAST-20 fue tan alta como en SZ+ y, aunque sin alcanzar diferencias significativas entre grupos, fueron lo que presentaron menor abstinencia. Además, fueron quienes aportaron un mayor porcentaje de baja laboral lo que refleja la interferencia del trastorno comórbido depresivo en la actividad laboral. El grupo BP+ se situó en una posición intermedia en la mayoría de variables sociodemográficas y clínicas respecto a ambos grupos, si bien destacó por más años de estudios, una puntuación más baja en el DAST-20 y, aunque no fue significativo, la menor frecuencia de policonsumo. Los hallazgos son de interés en tanto que la aproximación a una caracterización sociodemográfica y clínica más precisa según el trastorno psiquiátrico puede contribuir al conocimiento básico y a la práctica clínica, ya que su consideración en el manejo terapéutico puede mejorar el éxito del tratamiento farmacológico y terapéutico así y la funcionalidad de los pacientes en PD a medio y largo plazo.

7.2. Rendimiento neurocognitivo

El siguiente objetivo de este estudio fue examinar, por primera vez, la posible existencia de un perfil cognitivo diferencial en pacientes duales dependiendo del tipo de TM comórbido: SZ+, BP+ o DM+. Además, también evaluamos el efecto de la inteligencia premórbida en el rendimiento cognitivo para cada uno de los grupos y la relación con variables clínicas.

En el primer grupo de tareas, realizamos todos los análisis con puntajes Z permitiendo comparaciones con datos normativos con la edad como única covariable, excepto en el subtest de Vocabulario para el que también se añadieron los años de estudio.

Como esperábamos, los tres grupos mostraron una inteligencia premórbida conservada, que si bien fue más baja en SZ+ no alcanzó diferencias con BP+ y DM+, situándose en todos los casos en el promedio normativo (Adan et al., 2017a,b; Balanzá-Martínez et al., 2015; Hunt et al., 2015). La evidencia apunta que en pacientes duales un buen funcionamiento premórbido puede ser un factor protector/indicador de la reserva cognitiva, considerada ésta un predictor significativo del resultado cognitivo, especialmente en las funciones ejecutivas (Hunt et al., 2015; Smith et al., 2014; Solé et al., 2017; Benaiges et al., 2013b). A fin de controlar este posible efecto en el rendimiento cognitivo la puntuación del subtest de Vocabulario, usado como medida de estimación de la inteligencia premórbida, se decidió incorporar como una covariable en los análisis de varianza posteriores.

Las habilidades visoperceptuales aportaron un rendimiento en el rango promedio según datos normativos para todos los grupos, sin diferencias entre ellos. Algunos trabajos que han examinado este dominio cognitivo no encontraron déficit respecto a TUS pero sí una mejor ejecución en comparación con la condición psiquiátrica única (Benaiges et al., 2013; Uekermann et al., 2003). Teniendo en cuenta que el sustrato neurológico para esta tarea muestra un período de maduración crítico antes de los 16 años, la edad media superior de inicio del TUS en nuestros pacientes duales podría haber influido en la evitación de una alteración más grave (Capella et al., 2015).

Así mismo, la amplitud atencional y concentración se situaron dentro de la media normativa para los tres grupos, con un rendimiento muy similar entre ellos. Si bien el déficit atencional ha sido descrito para los tres TM que nos ocupan cuando éstos aparecen de manera independiente, cuando el trastorno es comórbido los estudios aportan resultados mixtos. Mientras que en SZ+ el rendimiento atencional no ha mostrado diferencias respecto a SZ y TUS (Benaiges et al., 2013), hay estudios en BP+ y DM+ que han apuntado déficits más severos debidos al TUS (Levy et al., 2008; Shan et al., 2011; Weiland-Fiedler et al., 2004). Cabe señalar que éstos últimos solo consideran el consumo de alcohol y, en el caso de BP+, los pacientes presentaban una remisión temprana del TUS. En cambio, estudios prospectivos sugieren que en BP+ la atención tiende a normalizarse después de períodos más largos de abstinencia (Balanzá-Martínez et al., 2015; Schulte et al., 2014; Stavaro et al., 2013), recuperación que podría haber sucedido en los pacientes incluidos en nuestro estudio dado su período prolongado de abstinencia.

Por otra parte, aunque los grupos no difirieron en la curva de aprendizaje sí se observó un deterioro en SZ+ y relativa afectación en BP+ y DM+ en cada uno de los ensayos. Así mismo, todos los subprocesos de memoria verbal estuvieron afectados en SZ+ y relativamente conservados en BP+ y DM+, excepto en memoria inmediata donde todos los grupos mostraron una puntuación por debajo de la media normativa. El daño en memoria verbal ha sido ampliamente estudiado y asociado a los tres diagnósticos psiquiátricos que nos ocupan. Los estudios que han comparado SZ+ con SZ indican déficits generalizados en ambos, aunque son contradictorios en cuanto a mayor o menor severidad en el trastorno comórbido (Benaiges et al., 2013; Ebdrup et al., 2010; Jockers et al., 2007; Schell et al., 2009; Bangalore et al., 2008). Por el contrario, parece que la evidencia señala de manera coincidente un deterioro más significativo en las tareas de memoria verbal en pacientes BP+ respecto a los no duales (Chang et al., 2012; Levy et al., 2008; Levy et al 2012; Sanchez-Moreno et al., 2009b; Shan et al., 2011). Cabe recordar, de nuevo, que todos los trabajos precedentes se

centraron en el consumo de alcohol y que los pacientes presentaban una abstinencia variable. No obstante, según algunos autores los déficits en memoria correlacionan negativamente más con el número y duración de los episodios depresivos (Levy et al., 2009; Wu et al., 2013) que con el consumo de alcohol (van der Werf-Eldering et al., 2010) y persisten incluso en abstinencia sostenida (Levy et al., 2012). Nuestros resultados, en BP+ policonsumidores, eutímicos y abstinentes, coinciden en el déficit pero sólo para el recuerdo inmediato, mientras que el resto de procesos se hallan mínimamente afectados. Por otra parte, aunque con un patrón de policonsumo, los resultados de nuestro grupo DM+ van la línea de estudios con estos pacientes consumidores de alcohol, que no han encontrado diferencias respecto a DM o solo consumo de alcohol (Hermens et al., 2013; Liu et al., 2010; Hunt et al., 2015), así como tampoco respecto a controles sanos o datos normativos, observándose una mejora de la neurocognición cuando los síntomas depresivos han remitido (Lee et al., 2012; Weiland-Fiedler et al., 2004).

En cuanto a la velocidad de procesamiento (TMT-A) y habilidades visomotoras –atención sostenida–, encontramos un funcionamiento adecuado según datos normativos en los tres grupos de pacientes, sin diferencias entre ellos. Mientras que el déficit en la velocidad de proceso se ha relacionado frecuentemente con SZ, algunos trabajos previos sugieren que esta habilidad cognitiva suele estar menos afectada en el SZ+ (Potvin et al., 2007; Schnell et al., 2009) o sin diferencias entre SZ+ y SZ (Benaiges et al., 2013; Adan et al., 2017a). Los estudios que han examinado este dominio cognitivo en BP+ y DM+, a diferencia de la condición sin TUS comórbido, tampoco encuentran una velocidad de procesamiento más lenta (Balanzá-Martínez et al., 2015; Hunt et al., 2015). Si bien en coincidencia con los datos disponibles no constatamos déficit en ninguno de los grupos duales, abstinentes y estables, el análisis correlacional aportó una relación significativa al nivel 0,05 (bilateral) entre el TMT-A y la duración del TMS en los pacientes SZ+ y BP+, que podría indicar un deterioro progresivo en esta función asociado a los años de la enfermedad mental (Adan et al., 2017a), pese incluso al efecto del Vocabulario en el caso de los BP+ como se detalla a continuación.

Siguiendo en este primer grupo de tareas de rendimiento cognitivo, se realizó un segundo análisis en el que, junto a la edad, se incluyeron las covariables años de estudio y la duración del TUS, en las que diferían los grupos diagnóstico, así como el subtest de Vocabulario como medida de estimación del funcionamiento premórbido. No existieron cambios en los resultados, exceptuando la aparición de diferencias, precisamente, en la velocidad de procesamiento (TMT-A) en la que el grupo DM+ mostró mayor rapidez en comparación con los pacientes SZ+ y BP+, que no difirieron

entre ellos. Estudios que han evaluado este dominio en población normativa indican un declive en el rendimiento en esta parte del TMT después de los 50 años así como una influencia de la escolaridad sólo cuando ésta es de un nivel muy bajo (Tamayo et al., 2012). En coincidencia con estos hallazgos, de todas las covariables consideradas sólo Vocabulario determinó la diferencia hallada. Además, observamos una reducción de la significación de las diferencias en la curva de aprendizaje, memoria inmediata y reconocimiento, apuntando una probable influencia en el resultado cognitivo de las covariables consideradas, tal y como señala la evidencia.

Al explorar la relación entre Vocabulario y cada uno de los dominios cognitivos evaluados en el en los tres grupos, el análisis correlacional aportó resultados significativos para todas las tareas cognitivas del primer grupo. En SZ+ el subtest de Vocabulario explicó el 19 % de la varianza de la tarea de Construcción de Cubos y en BP+ el 18 %. Por tanto, el efecto de la inteligencia premórbida junto a una edad de inicio del consumo posterior a los 16 años pueden ser variables clave para su buen funcionamiento cognitivo. También en los BP+ el Vocabulario describió un 25 % en el TMT-A. Para el grupo DM+, el subtest de Vocabulario explicó un 24 % de la ejecución en memoria inmediata y un 21 % en el recuerdo diferido. Por tanto, el efecto protector de la inteligencia premórbida en la reserva cognitiva para la memoria en pacientes DM+ podría, junto a la abstinencia prolongada y la remisión de los síntomas depresivos, actuar de variable minimizadora del deterioro en estos subprocesos (Hunt et al., 2015).

En relación al segundo grupo de tareas que evaluaron el funcionamiento ejecutivo, controlando solamente la edad como covariable, encontramos un rendimiento muy similar y dentro del promedio normativo en la memoria de trabajo en los tres grupos. Estos resultados coinciden con estudios previos que tampoco encontraron un déficit en pacientes SZ+ y DM+ cuando se compararon con la condición psiquiátrica única (Adan et al., 2017b; Benaiges et al., 2013b; Hermens et al., 2013; Hunt et al., 2009; Rodríguez-Sánchez et al., 2011; Uekermam et al., 2003). En el caso de BP+, dos estudios han señalado un mayor deterioro en esta función cuando el diagnóstico es doble, si bien uno de ellos incluía sólo varones asiáticos consumidores de alcohol (Chang et al., 2012) y el otro no discriminaba entre sexos y los grupos no estaban equilibrados (Shan et al., 2011). Así, nuestros datos apuntan a que en varones caucásicos BP+ en tratamiento, desintoxicados y eutímicos, la memoria de trabajo se encuentra preservada o recuperada.

En la tarea TMT-B, aunque sin alcanzar diferencias entre grupos, en los pacientes SZ+ y BP+ el rendimiento promedio grupal se situó en valores normativos bajos. De manera que el rendimiento

con algunas dificultades coincidiría parcialmente con publicaciones que apuntan un déficit persistente en el control inhibitorio y en la flexibilidad mental en SZ+ (Adan et al., 2017a,b; Benaiges et al., 2013b) y, con especial énfasis, en BP+ (Levy et al., 2008; Levy et al., 2009; Sánchez-Moreno et al., 2009b; Shan et al., 2011). Por el contrario, nuestros resultados son coherentes con aquellas publicaciones que no han encontrado deterioro en DM+ (Hermens et al., 2013; Hunt et al., 2009), a diferencia de la condición sin TUS que si se ha señalado un déficit en el cambio atencional y la flexibilidad mental aunque con tamaños de efecto pequeño y evaluados en condiciones clínicas de no remisión (Lee et al., 2012). Controlando los efectos de la edad, años de estudio, duración del TUS e inteligencia premórbida aparecieron diferencias entre grupos en la tarea TMT-B. En concreto, el grupo DM+ completó más rápido la tarea que BP+, sin diferencias con el grupo SZ+. El mejor resultado de los pacientes DM+ podría estar influenciado por la edad más tardía de inicio del TM, ya que el análisis correlacional mostró una relación negativa entre la ejecución en esta tarea y el inicio del trastorno psiquiátrico. Mientras que el promedio normativo bajo se mantuvo para el SZ+ (Adan et al., 2017a,b; Benaiges et al., 2013b) en el grupo BP+ se obtuvo una media de tiempo superior al incluir el resto de covariables, pese a que el Subtest de Vocabulario describió un 47 % de la varianza para esta tarea. Estos datos apoyarían la existencia de un déficit persistente en cambio atencional e inhibición de secuencias automáticas que los pocos estudios disponibles han señalado en estos pacientes, incluso en abstinencia sostenida (Levy et al., 2008) y eutimia (Levy et al., 2018, 2012; Sanchez-Moreno et al., 2009), pudiendo ser esta disfunción cognitiva un endofenotipo común a este trastorno (Balanza-Martínez et al., 2015).

Las pruebas de Hanoi y WCST no aportaron diferencias entre grupos. Los parámetros de cada una de estas pruebas obtuvieron puntuaciones dentro del rango normativo excepto en el tiempo de reacción. Es decir, los tres grupos planificaron y resolvieron adecuadamente ambas tareas en un tiempo superior a la media normativa, demora que podría indicar una regulación de la impulsividad debida a la abstinencia. Estos hallazgos contrastan con la mayoría de estudios previos con BP+ que han enfatizado un déficit marcado, más incluso que en BP, en tareas que impliquen estrategias de razonamiento y resolución (ver revisión sistemática de Balanzá-Martínez et al., 2015). Tanto en SZ+ como en DM+, no se han encontrado dificultades en esta función ejecutiva. Concretamente en SZ+, diversos estudios incluso han encontrado mejores habilidades resolutivas y psicosociales respecto a la condición sin TUS, relacionando este resultado con la conducta de búsqueda y consecución de sustancias; y en ambos diagnósticos comórbidos lo han asociado con un mejor funcionamiento

cognitivo y psicosocial premórbido (Hunt et al., 2015; Loberg et al., 2012; Rodríguez-Sánchez et al., 2011; Smith et al., 2014).

Respecto al proceso de toma de decisiones, la tarea IGT no mostró diferencias en la evolución entre los grupos diagnóstico, aunque el grupo SZ+ obtuvo una puntuación total media negativa en comparación con los grupos BP+ y DM+ que fueron positivas y muy similares. Benaiges et al. (2013b), considerando la cocaína como sustancia principal de consumo, encontraron una capacidad muy superior en TUS respecto a SZ+ y SZ. Aunque ambos grupos SZ no difirieron, sí observaron un mejor rendimiento del grupo dual cuando la edad de inicio del consumo fue posterior a los 16 años.

El análisis correlacional mostró asociaciones entre la ejecución de Vocabulario y todas las tareas de funcionamiento ejecutivo, excepto el IGT. El efecto fue especialmente importante, tanto en SZ+ como en BP+, en los distintos factores del WCST: perseveración (función ejecutiva, inteligencia o capacidad de solución de problemas), fallo en mantener *set* y errores no perseverativos o estrategia de evaluación de hipótesis. Según el modelo de regresión lineal, en SZ+ tuvo influencia en las habilidades visoespaciales, memoria de trabajo y resolución de problemas. Para los pacientes BP+, en razonamiento visoespacial, velocidad de procesamiento y atención sostenida, cambio atencional e inhibición de respuestas automáticas junto a planificación y resolución. Por último, en el grupo DM+, en memoria inmediata, recuerdo demorado y planificación. El análisis correlacional también mostró una relación significativa entre casi todas las variables del WCST y la sintomatología depresiva del YMRS, pero no con las relativas al TUS, como ya ocurrió en algún estudio previo que no encontraron relación entre WCST y el trastorno por consumo de alcohol ni con la duración del mismo (van der Werf-Eldering et al., 2010). Esto podría demostrar la robusta correlación entre este componente ejecutivo y la sintomatología depresiva e historial de episodios depresivos y psicótico (van der Werf-Eldering et al., 2010; Balanzá-Martínez et al., 2010; Solé et al., 2017). Nuestro trabajo suma la inteligencia premórbida a la variable influyente conocida de remisión de la sintomatología depresiva en el grupo BP+ como posible indicador de la preservación del razonamiento y resolución de problemas. Por último, para el grupo DM+ la ejecución en la Torre de Hanoi se halla influida por la inteligencia premórbida (número de errores) y la duración de la abstinencia (tiempo de reacción). Los resultados obtenidos son en la mayoría de casos novedosos, si bien deben considerarse con cautela y requieren confirmación en futuros estudios, que alertan de la necesidad de atender aspectos neurocognitivos en el tratamiento de pacientes duales con énfasis en la patología comórbida.

Por otra parte, que el análisis correlacional no mostrase relación ninguna entre Vocabulario y las variables clínicas e instrumentos diagnósticos apunta, además de su efecto significativo en el resultado cognitivo —especialmente funciones ejecutivas—, que puede ser una buena medida para estimar la inteligencia premórbida debido a la poca afectación que sufre tanto por el curso como por la gravedad del trastorno comórbido.

Tomados en conjunto los resultados confirman la existencia de diferencias en los déficits cognitivos y/o grado de severidad de éstos según el TM comórbido. El funcionamiento premórbido estuvo conservado en los tres grupos diagnósticos así como en habilidades visoperceptuales y *span* atencional. Todos los grupos presentaron dificultades en aprendizaje y memoria verbal. Mientras que SZ+ mostró un déficit generalizado, en los grupos BP+ y DM+ se observó un deterioro de la memoria inmediata, estando el resto de subprocesos relativamente preservados. En velocidad de procesamiento, destaca una mejor ejecución del grupo DM+, sin diferencias entre SZ+ y BP+ cuyas puntuación se situaron en un promedio normativo bajo y deficitario, respectivamente. En la función ejecutiva, hemos hallado diferencias en el TMT-B, siendo el grupo DM+ significativamente más rápido. Aunque SZ+ y BP+ no mostraron diferencias, cabe precisar que SZ+ mostró dificultades en la ejecución de la tarea mientras que BP+ obtuvo un promedio deficitario. Ninguno de los grupos tuvo dificultades en planificación ni tampoco en razonamiento y resolución de problemas, si bien el tiempo necesario para completar ambas tareas fue superior a la media normativa en todos ellos, y la toma de decisiones estuvo conservada.

En la línea de estudios que han comparado con la condición psiquiátrica única, nuestros hallazgos indican un rendimiento cognitivo general conservado en pacientes duales (Adan et al., 2017a; Benaiges et al., 2013; Scholes & Martin-Iverson, 2010; Arnold et al., 2015; Hunt et al., 2015) descartando la hipótesis del posible efecto aditivo perjudicial del TUS en estos pacientes (Adan et al., 2017a; Levy et al., 2009; Levy et al., 2012; Epstein et al., 2014). Los datos aquí recabados permiten extender el resultado a los tres diagnósticos de TM comórbido, ya que los trabajos precedentes han explorado principalmente el diagnóstico de SZ+, siendo minoritarios y centrados en el consumo de alcohol para BP+ y DM+, si bien con algunos matices no menores que se comentan a continuación.

En la línea de estudios previos, dada la relación del subtest Vocabulario con casi todos los dominios cognitivos, consideramos que el funcionamiento premórbido puede haber actuado como un factor protector consistente con la construcción de la reserva cognitiva (Hunt et al., 2015). Una

reserva cognitiva que se considera un predictor del mejor resultado cognitivo y psicosocial, especialmente en los grupos psicóticos (Grande et al., 2016; Solé et al., 2017; Schnell et al., 2009).

Así mismo, la estabilidad clínica y la abstinencia sostenida (media de 8,8 meses) que presentaba la totalidad de nuestra muestra pueden haber influido en la recuperación de la función cognitiva (Cadet & Bisagno, 2015; Schulte et al., 2014). Otras variables protectoras o indicativas de un mejor resultado cognitivo en nuestros pacientes pueden ser la edad de inicio más tardía tanto del TM como del TUS y una media de edad no avanzada, ya que el deterioro neuropsicológico en individuos es negativo en relación con la edad y está de acuerdo con la idea de un déficit cognitivo adicional debido al daño cerebral neurotóxico a largo plazo de la ingesta de sustancias. En este sentido, se ha demostrado que una mayor reserva cognitiva es predictiva del funcionamiento a los dos años de seguimiento de pacientes con PD (Amoretti et al., 2016). En consonancia, algunos estudios apuntan un mejor rendimiento neurocognitivo en pacientes duales pero sólo durante los primeros años de la enfermedad, observándose una disminución progresiva a partir de los cinco años (Adan et al., 2017a; Levy et al., 2008), o antes de la edad de 36 años (Potvin et al., 2006).

La relevancia del factor CI premórbido hallada en el presente estudio tiene importantes implicaciones clínicas. Intervenciones para enriquecer la reserva cognitiva, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad, podrían reducir el impacto neurocognitivo y funcional (Vieta, 2015), si bien son necesarios estudios futuros que examinen si una inteligencia premórbida más alta protege contra la disfunción cognitiva en pacientes duales. Por otra parte, déficits en el aprendizaje y almacenamiento de información, en la flexibilidad cognitiva y en la inhibición de respuesta de pacientes duales se han asociado con un peor pronóstico funcional y adherencia psicoterapéutica (Fuentes-Durá et al., 2012; Marquez-Arrico et al., 2015; Serper et al., 2000a, 2000b; Marshall et al., 2012; Szeszko et al., 2017), en tanto que pueden interferir el beneficio de la intervención terapéutica y contribuir al mantenimiento de la conducta adictiva. Por tanto, la evaluación temprana de la neurocognición es tan importante como a una edad más avanzada, bien para prevenir o bien para reducir el impacto del déficit y desarrollar estrategias de tratamiento y rehabilitación más eficaces.

En cualquier caso, este trabajo debe considerarse solo una aproximación al perfil cognitivo diferencial de estos pacientes e interpretarse con cautela dado el tamaño reducido de los grupos diagnósticos y el escaso número de estudios previos cuya heterogeneidad metodológica entre ellos hace difícil extraer conclusiones robustas. Además, las posibles variables moduladoras pueden ejercer tal influencia en los datos que si no se consideran conducirían a la atribución de efectos y/o

relaciones erróneas. Con toda probabilidad el avance de conocimiento nos aportará un modelo multifactorial explicativo del impacto cognitivo de la PD, el progreso en esta área será sin duda de vital importancia en dotar de elementos al abordaje terapéutico en beneficio de la respuesta al tratamiento y la prevención de recaídas. En este sentido, nuestro trabajo apunta como factor relevante el CI premórbido cuya evaluación resulta esencial y es muy simple, pudiendo ser éste un primer elemento indicativo de una evaluación e intervención neuropsicológica más exhaustiva y dirigida.

7.3. Ritmicidad circadiana

El último objetivo, aunque no menos importante, de este trabajo fue analizar y comparar, por primera vez, las posibles diferencias rítmicas circadianas de TCP, hábitos de sueño-vigilia y cronotipo entre pacientes con SZ+, BP+ y DM+, así como entre éstos y un grupo de controles en el caso de la TCP. Además, se estudiaron las diferencias rítmicas en función de que el tipo de tratamiento fuera ambulatorio o en comunidad terapéutica y la presencia de variación afectiva estacional entre grupos. Los resultados evidenciaron la existencia de diferencias entre los grupos diagnósticos y con respecto al grupo control, así como también vinculadas al tipo de tratamiento.

A pesar de que los grupos duales y grupo control presentaron medias similares de edad, ésta se consideró en los análisis dada su sabida influencia en la expresión rítmica circadiana (Adan et al., 2012; Antúnez et al., 2018; Jankowski, 2015). Por otra parte, la mayoría de los controles se hallaban trabajando en el momento del registro lo que confirma que la inactividad laboral es una característica sociodemográfica común y desadaptativa en pacientes con problemas de salud mental (APA, 2013a).

Respecto al patrón circadiano de TCP, éste aportó diferencias en función del TM comórbido en varios de los parámetros, tanto aquellos procedentes del método cosinor como de los análisis no paramétricos. El grupo SZ+ presentó un valor mínimo y mesor significativamente superior respecto a DM+, mientras que en los BP+ estos valores se situaron en una posición intermedia. Ello indica una menor activación y/o mayor somnolencia diurna en los pacientes SZ+ y, en menor medida, también en los BP+. Aunque no existen datos publicados sobre TCP en SZ+, son congruentes con estudios que han evaluado el funcionamiento circadiano en el diagnóstico de SZ en tanto que coinciden en una menor amplitud (también observable en nuestro grupo SZ+) y mayor fragmentación del patrón actividad-descanso en el diagnóstico de SZ+ (Wulff et al., 2012; Bromundt et al., 2011; Coulon et al., 2016; Ka-Fai et al., 2018). Además, encontramos un valor M5 más elevado

en pacientes BP+ en comparación con el grupo DM+, lo que -junto a una mayor estabilidad del ritmo- apunta un mejor reposo nocturno en BP+, si bien en los tres casos éste se hallaba dentro del rango de la normalidad según datos poblacionales. En pacientes DM+, único diagnóstico dual con datos publicados disponibles que nos permiten comparar, existe coincidencia en la normalidad de M5 cuando éstos se hallan estabilizados, con un mínimo de meses de abstinencia (Antúnez et al., 2016).

La inclusión del grupo control amplió las diferencias halladas a los valores mínimo y mesor, Rayleigh, P12, IC, IV y M5. Sólo el grupo SZ+ obtuvo un valor mínimo y mesor significativamente más elevado. Ello denota una menor activación diurna de este grupo respecto a controles y DM+ (según el análisis de varianza anterior), sin diferencias con BP+. A priori pensamos que la mayor cantidad y efecto de los fármacos prescritos en ambos grupos podrían explicar dicha alteración, si bien el análisis correlacional no aportó asociaciones con el número de psicofármacos (medición ciertamente poco precisa) ni con los miligramos de clorpromazina (básicamente asociados al tratamiento antipsicótico en SZ+). El estudio de Chouniard et al. (2004) señala esta alteración circadiana en pacientes SZ incluso sin medicar y otros la constatan también en BP tanto eutímicos como deprimidos (De Crescenczo et al., 2017; Scott et al., 2017), concluyendo que podría ser una consecuencia del estado ánimo. En este sentido, sin embargo, el análisis correlacional no mostró asociación con la sintomatología depresiva aunque la sensibilidad de la medición pudo verse reducida con la mayoría de pacientes clínicamente estables. Un resultado muy interesante fue que en los pacientes SZ+ se observó una relación positiva entre los valores mesor y L10 con la puntuación del Fagertröm. En cambio, en el grupo DM+ se obtuvo una relación negativa entre el M5 y el número de cigarrillos. Estas asociaciones confirman que la dependencia a la nicotina puede afectar la expresión rítmica circadiana (Adan, 2010, 2013), existiendo un impacto diferencial atendiendo al trastorno comórbido. Es decir, mientras que el perjuicio en SZ+ se produce en la amplitud y la calidad de la vigilia, en los pacientes DM+ la afectación se concentra en el periodo de sueño.

Por otra parte, encontramos que el vector Rayleigh y la P12 fueron más elevados en DM+ que en los controles. Estos resultados son compatibles con los de Antúnez et al., (2016) ya que, si bien encontró un Rayleigh más bajo en DM+ la comparación fue con TUS, observando que la tendencia de mejor estabilidad del ritmo circadiano se daba entre pacientes en CT vs. ambulatorios. Por tanto, si tenemos en cuenta que la mayoría de pacientes del grupo DM+ realizaba tratamiento en CT nuestros resultados podrían ser congruentes debido a la probable influencia del tipo de tratamiento (como veremos más adelante). Un dato a enfatizar es el menor índice de estabilidad del ritmo (IC)

en pacientes SZ+ en comparación con controles, el cual se ha relacionado con un sistema circadiano más inmaduro (Batinga et al., 2015).

Los análisis también indicaron que los tres grupos de pacientes duales presentan un IV más reducido que los controles. Antúnez et al. (2016) encontraron una menor fragmentación tanto en el grupo TUS como en el grupo DM+, independientemente del tipo de tratamiento. Aunque no contamos con datos previos en SZ+ y BP+, podemos señalar que la menor fragmentación del patrón actividad-descanso se ha asociado a la condición única de SZ (Coulon et al., 2016; Ka-Fai et al., 2018; Van Cauter et al., 1991). Así mismo, otros estudios han encontrado un menor IV en BP estabilizados en comparación con controles, habiendo fundamentado el hallazgo por la sintomatología depresiva variable (Geoffroy et al., 2015; McGowan et al., 2019; Verkooijen et al., 2017). La coincidente alteración del IV tanto en ambas condiciones comórbidas como en los dos TM sin TUS, persistente pese al tipo de tratamiento, parece apuntar que podría ser un marcador psicopatológico clave en estos trastornos. Serían necesarios más estudios que exploren el patrón de TCP en los mismos y, en particular, en este índice.

En cuanto al análisis de los parámetros circadianos de TCP para la totalidad de la muestra considerando la posible influencia del tipo de tratamiento, se obtuvieron datos relevantes que confirman la existencia de diferencias entre pacientes ambulatorios y residenciales (mayoritariamente en CT). Los primeros obtuvieron un mínimo y mesor más elevados, y una acrofase más tardía que los pacientes residenciales. También el valor L10 fue más elevado en los ambulatorios, observándose un retraso significativo en la hora central del período de vigilia respecto a los residenciales. En la línea de las hipótesis planteadas, los resultados sugieren un patrón de TCP más robusto en los pacientes duales que realizan tratamiento residencial. Tales hallazgos son congruentes con publicaciones que han observado esta tendencia en duales depresivos, cuya duración de la abstinencia fue similar, bajo tratamiento residencial en CT respecto a los ambulatorios (Antúnez et al., 2016) y aquellas otras que han enfatizado que los tratamientos que fomentan unos hábitos de vida sincronizados con el ciclo de luz-oscuridad, la exposición a la luz a primeras horas del día, 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; Martínez-Nicolas et al., 2011).

Conforme a lo expuesto, los análisis de los horarios de sueño-vigilia así como de la tipología circadiana, tanto para los tres grupos como para el tipo de tratamiento, aportaron diferencias

coherentes. En el primer caso, el grupo SZ+ mostró una duración total de sueño diario superior a DM+, situándose los BP+ en una posición intermedia. Esto podría explicarse por el efecto sedante de la mayoría de tratamientos antipsicóticos tanto típicos como atípicos (Adan et al., 2017; Cohrs, 2008) y, también, de los anticolinérgicos que pueden elevar la temperatura corporal (Stahl, 2014). Ello se relacionaría, a su vez, con que si bien todos los grupos se acostaban a una hora similar, la hora media de levantarse de los pacientes SZ+ mostraba un claro retraso. En relación a la vigilia, ésta es de menor calidad en los grupos SZ+ y BP+ pudiendo deberse a la propia sintomatología, especialmente en SZ+, que favorece una vida más sedentaria y una exposición no adecuada a sincronizadores externos, factores que se han asociado con una peor expresión rítmica y peor pronóstico clínico y funcional (Ka-Fai et al., 2018; Lunsford-Avery et al., 2017). Todo ello resultó amplificado, con independencia del diagnóstico, al tener en cuenta el tipo de tratamiento. En comparación con los pacientes residenciales, los ambulatorios dormían más horas al día, se acostaban y levantaban a una hora más tardía y, también, practicaban más siesta y de mayor duración. Por tanto, podríamos deducir que las interrupciones circadianas no son simplemente consecuencia de la sintomatología clínica, apuntando nuevamente que el tipo de tratamiento parece fundamental para su recuperación (Adan, 2004; Antúnez et al., 2016; Castro et al., 2015; Manoach et al., 2016). Entendiendo el tipo de tratamiento residencial para el TUS como un agente que trabaja la reorganización rítmica a partir de potenciar la sincronización con las señales ambientales del ciclo luz-oscuridad y la regularidad de los hábitos horarios que son cruciales en la organización y ajuste de los ritmos circadianos.

Así mismo, hemos encontrado diferencias entre los grupos en la puntuación media directa del CSM y en la clasificación de la tipología circadiana. El grupo DM+, en los que predominó un tratamiento residencial, obtuvo una puntuación media indicativa de un cronotipo matutino, con mayor proporción de pacientes en dicha tipología (Antúnez et al., 2016), a diferencia de SZ+ y BP+ cuya puntuación y distribución mayoritaria de los pacientes se situó en la tipología intermedia. Es preciso señalar que el análisis correlacional entre CSM y TCP aportó relaciones con interés clínico, aunque limitadas a la significación de 0,05, en pacientes DM+. Concretamente, la puntuación CSM correlacionó positivamente con el valor mínimo, el mesor y el VI, y negativamente con el TM5. Todo ello apunta en la línea de lo esperado, los pacientes con puntuaciones más matutinas muestran unos indicadores de mejor ritmo circadiano de TCP.

Atendiendo al tipo de tratamiento, se observaron diferencias en la distribución de la tipología circadiana con un porcentaje de personas matutinas mayor entre los pacientes residenciales, mientras que en los ambulatorios la tipología circadiana intermedia fue la mayoritaria (Adan et al., 2012, 2013; Martínez-Nicolás & Blázquez, 2015). La tendencia matutina podría ser, además, un marcador de adherencia al tratamiento orientado a establecer unos hábitos regulares y un estilo de vida más matutino, actuando como factor protector tanto para el TUS como para la DM (Adan 2013; Corruble et al., 2014; Antúnez et al., 2014). La consideración de estos datos puede resultar especialmente relevantes en los pacientes ambulatorios, cuyo control de hábitos y horarios por parte de sus referentes clínicos es en la mayoría de casos eventual e insuficiente.

Por otra parte, los resultados relativos al SPAQ mostraron una puntuación media superior en el grupo BP+, en comparación con SZ+ y DM+ que no difirieron entre ellos. No obstante, de forma similar a resultados precedentes (Antúnez et al., 2016) la mayoría de los pacientes duales no presentaron variaciones afectivas estacionales relevantes, si bien se observó que casi la mitad del grupo BP+ reunió criterios de sTAE o TAE. No podemos obviar, especialmente en los afectivos, el factor de estabilidad clínica que podría explicar en buena medida estos resultados. Tener en cuenta en estos pacientes la afectación estacional es una necesidad terapéutica cuyo manejo conveniente requiere de tratamientos que incorporen estrategias cronobiológicas.

En conjunto, nuestros datos parecen apuntar diferencias entre grupos especialmente orientadas al funcionamiento durante el período de vigilia. Si bien todos los pacientes duales mostraron un reposo nocturno dentro del promedio normativo, el grupo SZ+ presentó una acrofase más tardía y una menor activación diurna (M5) respecto a DM+, mientras que los BP+ se situaron en una posición intermedia pero con mayor semejanza al grupo SZ+. Esta diferencia volvió a aparecer respecto a los controles, donde éstos y DM+ no difirieron. Además, los DM+ mostraron una mayor amplitud y estabilidad del ritmo en comparación tanto con los otros dos grupos duales como con el grupo control. Por otra parte, la menor fragmentación del ritmo en comparación con los controles se observa en los tres diagnósticos comórbidos, lo que podría indicar que se trata de una dimensión fenotípica común en las condiciones psiquiátricas de SZ, BP y DM, asociada al TUS. Respecto a la tipología circadiana, la matutinidad predominó en DM+, mientras que la mayoría de SZ+ y BP+ presentaron una tipología intermedia. También éstos dormían más horas al día y se levantaban más tarde que DM+.

Al considerar el tipo de tratamiento, los pacientes residenciales mostraron en su mayoría un cronotipo matutino y unas horas más tempranas de acostarse y de levantarse, a diferencia de los ambulatorios. No obstante, no podemos ignorar el alto porcentaje de pacientes en el grupo DM+ que seguía tratamiento residencial mayoritariamente en CT, por lo que probablemente éste sea un factor de confusión y parte de las diferencias sean debidas no tanto al diagnóstico sino al tipo de tratamiento, lo que confirma que éste es fundamental (Asher & Sassone-Corsi, 2015; Barnard & Nolan, 2008; Lee et al., 2017). Se requieren estudios futuros que profundicen y comparen las características rítmicas de estos pacientes con muestras de mayor tamaño y más homogéneas, considerando variables moduladoras relevantes como la edad de inicio del TUS (Capella et al., 2018) y la edad en el momento de evaluación, ya que el avance de ésta se asocia con alteraciones en el sueño y mayor fragilidad del ritmo circadiano así como con una mayor sensibilidad a la cronodisrupción. Ello se debe a la reducción del contraste día/noche, la disminución de la sensibilidad a la luz, la siesta y un estilo de vida más sedentario (Martinez-Nicolas et al., 2018) y al propio envejecimiento del reloj endógeno. Todas las condiciones mencionadas a nivel de hábitos, curiosamente, se hallan presentes en los pacientes SZ+ y en los ambulatorios independientemente del diagnóstico dual. La duración de la abstinencia es otro factor que parece clave. Mientras hay estudios que apuntan la persistencia de las alteraciones rítmicas pese a la abstinencia sostenida (Hasler et al., 2014b; Perreau-Lenz & Spanagel, 2015), otros sugieren que pacientes en tratamiento con períodos de abstinencia entre tres y cinco meses muestran una recuperación de la expresión rítmica. Nuestros resultados sustentan la existencia de recuperación, en tanto que los pacientes residenciales presentaron un patrón de TCP más robusto que los ambulatorios reflejado en una mayor activación diurna, una mayor estabilidad del ritmo y mayor control endógeno. Así mismo se caracterizaron por un cronotipo matutino y unos horarios de sueño-vigilia mejor sincronizados con el ciclo de luz-oscuridad.

Para finalizar, creemos que los resultados obtenidos pueden tener especial relevancia para enfatizar la consideración del manejo cronobiológico en pacientes duales para la recuperación o mejoría de la expresión rítmica circadiana, al igual que en pacientes con sólo diagnóstico de TUS en los que existe más evidencia científica (Adan et al., 2012; Adan, 2013; Antúnez et al., 2015; Batinga et al., 2015; Capella et al., 2018). Éstos respaldan, además, la idea de que el ritmo de TCP podría ser un marcador biológico de adherencia al tratamiento y prevención de recaídas, si bien se requiere de futuros estudios longitudinales que permitan realizar un seguimiento previo, durante y posterior al tratamiento, de manera que podamos contrastar la evidencia disponible. La utilización de

medidas longitudinales a lo largo del tratamiento podría precisar tanto períodos críticos como de recuperación y la posible relación de éstos con características individuales, clínicas y ambientales así como con el funcionamiento cognitivo y la calidad de vida de los pacientes.

7.4. Fortalezas y limitaciones

La presente tesis doctoral conlleva varias fortalezas. De acuerdo con la perspectiva biopsicosocial, ampliar el conocimiento de la PD en dos áreas que en las que los datos son heterogéneos y han recibido una atención limitada (Balanzá-Martínez et al., 2015; Hunt et al., 2015) a pesar de tener importantes implicaciones clínicas, la neurocognición y la ritmicidad circadiana. Así mismo, dado su carácter interactivo y multifactorial, se analizaron las relaciones de ambas con las variables sociodemográficas y clínicas. Además, ésta es la primera investigación que considera y compara en las distintas áreas de estudio la influencia de tres diagnósticos psiquiátricos muy prevalentes y psicopatológicamente graves (EMCDDA, 2019; Lai et al., 2015; Torrens et al., 2017), como son la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión mayor. La mayoría de datos disponibles se refiere a las condiciones de TUS o TM por separado o se han centrado principalmente en la SZ+. Los resultados de nuestro trabajo son una aproximación relevante en el conocimiento más exhaustivo y consistente de diferencias entre pacientes duales con distintos TM con las implicaciones clínicas que de ello se derivan. Así, consideramos que el éxito del tratamiento dependerá del modelo de abordaje y, sobre todo, a la precisión de las estrategias psicoterapéuticas respecto a sus necesidades específicas (Priester et al., 2016; Szerman, 2016; Szerman & Peris, 2019).

La inclusión de pacientes solo varones supone un punto fuerte en tanto que se descarta que los resultados puedan estar sesgados debido al probable efecto diferencial del sexo, especialmente en el rendimiento cognitivo (Becker et al., 2017; Hammond et al. 2015) y la ritmicidad circadiana (Adan & Natale, 2002; Fabbian et al., 2016; Martinez-Nicolas et al., 2015). Sin embargo, implica la cautela de no extrapolar ningún resultado a la población femenina quedando ésta más desatendida en el avance del conocimiento. La procedencia multicéntrica de los pacientes aporta validez externa a nuestros resultados, pudiéndose generalizar a otros casos que realicen tratamiento en recursos del mismo tipo. Precisamente, la posible influencia del tipo de tratamiento se analizó como variable relevante en los datos de ritmicidad circadiana puesto que resultados previos apuntan su importancia (Adan, 2013; Asher & Sassone-Corsi, 2015; Lee et al., 2017) y han encontrado diferencias derivadas del mismo (Antúñez et al., 2016). En este contexto, la proporción de pacientes que realizaban tratamiento residencial fue considerablemente superior en el grupo DM+, pudiendo

ser éste un factor de confusión en parte de las diferencias circadianas obtenidas en el grupo debidas no tanto al diagnóstico sino al tipo de tratamiento.

Es sabido que la edad es una variable clave tanto en la neurocognición (Adan et al., 2017a; Murman, 2015; Salthouse, 2016) como la expresión rítmica circadiana (Adan et al., 2012; Antúnez et al., 2018; Batinga et al., 2015). La edad media similar tanto de los tres grupos de pacientes como del grupo control y la consideración de esta variable en todos los análisis nos ha permitido controlar, al menos parcialmente, su efecto. Puesto que los grupos difirieron en el los años estudios y que éste puede influir en el rendimiento de algunas tareas cognitivas (Tamayo et al., 2012) éste factor también se consideró como covariable en los análisis de varianza relativos a la neurocognición.

La administración de la entrevista SCID-I (First et al., 1999) confirmó el diagnóstico facilitado por los profesionales derivadores y el cumplimiento de nuestros criterios de inclusión/exclusión. Así mismo, las escalas clínicas para la evaluación de sintomatología psicótica (PANSS; Kay et al., 1987), depresiva (HDRS; Hamilton, 1960) y de la manía (YMRS; Young et al., 1978) confirmaron la estabilidad clínica requerida en todos los TM comórbidos. De igual modo, la evaluación de la severidad de la adicción (DAST-20; Skinner & Goldberg, 1986) sustentó que no existían diferencias entre los grupos. Estas mediciones otorgan validez interna a nuestra investigación y permiten descartar la influencia en los resultados de la gravedad tanto del TM comórbido como del TUS o de la presencia de otras entidades diagnósticas.

El policonsumo fue el patrón habitual de consumo predominante en los tres grupos diagnósticos, siendo las sustancias más consumidas en todos ellos la cocaína, el alcohol y el cannabis. Dicho patrón es coherente con los datos epidemiológicos publicados en TUS y en PD (Bassiony & Seleem, 2020; OEDA & DGPNSD, 2018; Roncero et al., 2016a), si bien ello interfiere en el estudio de los efectos diferenciales de cada una de las sustancias en relación a las variables consideradas. La posible implicación en los resultados de la droga específica deberá ser explorada en futuros estudios. Los resultados obtenidos sugieren la necesidad de considerar otras sustancias (cocaína y cannabis) más allá del alcohol en pacientes BP+ y DM+, así como analizar las diferencias entre SZ+ con y sin consumo de cannabis.

Aunque no se controló el efecto de la duración de la abstinencia en los análisis, el criterio de un mínimo de tres meses y, sobre todo, la media de duración de casi nueve meses obtenida por la totalidad de la muestra, sin diferencias entre grupos, sustenta en buena medida que los resultados

neurocognitivos (Benaiges et al., 2013b; Cadet & Bisagno, 2015; Potvin et al., 2014) y circadianos (Antunez et al., 2016; Danel et al., 2009) no están influidos por el efecto agudo de las sustancias ni tampoco por el síndrome de abstinencia, si bien solo se pueden generalizar a pacientes duales en fase de remisión inicial y en tratamiento.

Cabe destacar la ausencia de diferencias en otras variables clínicas que podrían modular los resultados, como los antecedentes psiquiátricos familiares, las recaídas, la edad de inicio del TUS y los intentos de suicidio. La edad de inicio TM mostró diferencias entre grupos, sin embargo, se descartó tras comprobar que no influía en los resultados cognitivos. Otras variables en las que los grupos difirieron como la medicación o la nicotina no se controlaron. No obstante, se exploraron las interrelaciones de todas las variables clínicas tanto con el rendimiento neurocognitivo, como con el subtest de Vocabulario (WAIS-III; Wechsler, 2001) y las variables de ritmicidad circadiana.

En todos los análisis se calculó el tamaño del efecto, con el objetivo de estimar la ocurrencia de cometer errores tipo I y en los contrastes a posteriori se aplicó la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, una de las más exigentes. En los análisis de regresión sólo se incluyeron los datos correlacionales con un nivel de significación igual o superior a 0,01, con la finalidad de minimizar resultados espúreos. Dicha aproximación, sin embargo, sólo nos permite apuntar relaciones o asociaciones que dado el diseño transversal de nuestro estudio (lo cual es una limitación general) impide establecer relaciones causales o secuenciales, de manera que desconocemos si los resultados serían los mismos antes o durante las distintas etapas del tratamiento hasta el momento de la evaluación.

Se han obtenido datos relevantes para el conocimiento preciso de la neurocognición de pacientes duales según el TM comórbido específico y, especialmente novedosos sobre la ritmicidad circadiana empleando medidas objetivas para el ritmo de la TCP, que ha demostrado ser un marcador biológico válido para la evaluación del sueño-vigilia (Ortiz-Tudela et al., 2014) y buen indicador del orden temporal interno (Bonmati- Carrion et al., 2014; Martinez-Nicolas et al., 2013). Si bien solo conocemos un estudio que la ha utilizado en pacientes DM+ (Antúnez et al., 2016), en los diagnósticos de SZ+ y BP+ la ritmicidad circadiana era un área no examinada. La inclusión del grupo control nos permitió hacer una comparación más robusta de los resultados aunque se ha de tener en cuenta que éstos, a diferencia de los pacientes duales, se encontraban activos laboralmente y que no contábamos con datos relevantes en relación a sus hábitos u horarios de sueño-vigilia, u otros factores que puedan afectar a la TCP (Martinez-Nicolas et al., 2013; Sarabia et al., 2008).

También cabe señalar que mientras que en el grupo control la medición de TCP se realizó durante una semana, en los pacientes duales se registraron sólo dos días lo que puede afectar, principalmente, al índice de IS o a la VI (Martinez-Nicolas et al., 2013). Si bien nos hubiera gustado realizar una medición más amplia, las características de los participantes y de los diferentes recursos (especialmente ambulatorios) lo imposibilitaron. Otra limitación, en la que nuestro grupo ya está trabajando, es el registro de otras medidas de ritmicidad circadiana como la actividad o la exposición a la luz a fin de comprobar su sincronización (Martinez-Nicolas et al., 2013, Ortiz-Tudela et al., 2010). La información procedente de estas medidas, fiables y de fácil registro, puede ser especialmente útil en pacientes ambulatorios.

7.5. Líneas futuras de investigación

A fin de continuar avanzando en el conocimiento y de superar las limitaciones de nuestra investigación, se considera la necesidad de investigaciones futuras que estudien la replicabilidad de los resultados obtenidos en mujeres y que se exploren posibles diferencias entre sexos en las variables estudiadas. Ello obliga a recabar muestras más amplias con lo que además también se podría precisar el efecto de la edad en las distintas variables de estudio.

A pesar del esfuerzo que supone por el patrón de policonsumo habitual, sería conveniente que estudios futuros intentaran controlar los efectos al menos de la sustancia principal de consumo para dilucidar, en las variables estudiadas, diferencias asociadas a la droga específica. Una muestra más homogénea en cuanto a tipo de sustancia principal o más amplia que se pueda subdividir en función de las combinaciones podría permitir este análisis. Se requieren estudios que incorporen una batería de evaluación neuropsicológica más completa para poder contrastar los déficits hallados con una sola tarea. También sería recomendable como propuesta más generalista en el futuro, un protocolo común de evaluación en PD dado que los dominios cognitivos evaluados y las pruebas cognitivas utilizadas para ello difieren entre los estudios disponibles, siendo motivo de confusión en la valoración e interpretación de resultados.

También sería recomendable ampliar el estudio de la ritmicidad circadiana con registros de mayor duración en los que se integren otras medidas objetivas y fiables, como posición, actividad-reposo y exposición a la luz, e incluso autoinformadas como, por ejemplo, la satisfacción subjetiva de la calidad de sueño-vigilia. Dada la influencia del tratamiento residencial en la expresión rítmica de los pacientes DM+, se requieren muestras de mayor tamaño y más homogéneas para establecer de forma más robusta los beneficios cronobiológicos del tratamiento residencial y si ello tiene

efectos diferenciales en pacientes duales según su TM comórbido. Otra relación interesante pendiente de exploración es la posible interacción entre las variables cognitivas y rítmicas circadianas, dado que el mejor funcionamiento cognitivo y, especialmente, ejecutivo podría influir en los hábitos horarios y estilo de vida y, en términos más generales, en el funcionamiento psicosocial de los pacientes duales.

Por último, la realización de estudios prospectivos que incluyan evaluaciones neuropsicológicas y de la ritmicidad circadiana antes de iniciar el tratamiento y en distintos momentos del mismo permitiría avanzar en la delimitación de endofenotipos e indicadores de mejores resultados, como se ha mostrado con la inteligencia premórbida en la presente tesis. Así mismo, permitiría conocer la evolución diferencial de los pacientes en función de sus características previas, precisar el grado de recuperación de las variables estudiadas e identificar factores predictores de adherencia y eficacia terapéutica. Seguimientos tras el alta terapéutica a medio y largo plazo ayudarían a detectar factores de riesgo y a valorar si las estrategias seleccionadas durante el tratamiento consiguen mantener los cambios y mejorar la prevención de recaídas.

Para finalizar, las implicaciones preventivas y clínicas propuestas tienen un carácter con fundamentación teórica pero cuyo traslado a la clínica requiere confirmación en futuros trabajos que evalúen su resultado tras ponerlas en práctica. Contrastar los datos con técnicas de neuroimagen o polimorfismos genéticos, por ejemplo, ayudaría a consolidar posibles endofenotipos de la PD, valorar correlatos de recuperación neurofuncional a lo largo del tratamiento y estudiar su valor predictivo en relación a las recaídas. En este trabajo no cabe duda que la consideración de la influencia del TM comórbido es de obligada necesidad.

Capítulo 8.

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo aporta datos novedosos y de interés tanto teórico como clínico respecto a las características sociodemográficas y clínicas, cognitivas y de ritmicidad circadiana de pacientes SZ+, BP+ y DM+. La comparación los tres grupos duales a partir de los resultados obtenidos nos permite definir diferencias y analizar la influencia del TM comórbido en cada una de las áreas de estudio. Atendiendo a los objetivos e hipótesis planteadas, podemos concluir:

Características sociodemográficas y clínicas

1. Si bien los tres grupos presentaron características comunes y coincidentes con las descritas en la condición dual por trabajos previos, el grupo SZ+ fue el que más se ajustó a la misma presentando indicadores de mayor vulnerabilidad, mayor gravedad psicopatológica y peor funcionamiento psicosocial. Estos pacientes fueron los más jóvenes y menos independientes en la convivencia, mostraron elevada inactividad laboral debida al reconocimiento de discapacidad/incapacidad y tuvieron un nivel académico más bajo. La edad de inicio tanto del TUS como del TM fue más temprana, con mayor duración del trastorno comórbido, más antecedentes familiares de TUS e intentos de suicidio, mayor porcentaje de policonsumo y uso simultáneo de más sustancias, y mayor consumo de nicotina.
2. Los pacientes DM+ tenían una media de edad superior, mayor probabilidad de estar separado o divorciado y de tener hijos, y se encontraban desempleados o de baja laboral. Mostraron más comorbilidad médica, tomaban menos psicofármacos y consumían menos nicotina. La edad de inicio del TM fue más tardía y presentaron más antecedentes psiquiátricos familiares, junto a menor duración de la abstinencia y más porcentaje de pacientes con severidad de la adicción alta o grave. Además, la mitad de ellos se encontraba en tratamiento residencial, principalmente en comunidad terapéutica.
3. Los pacientes BP+ presentaron mayor frecuencia de pensionistas y de antecedentes psiquiátricos familiares. Destacaron por tener más años de estudios y una dependencia a la adicción más baja. En el resto de variables se situaron en una posición intermedia respecto a SZ+ y DM+. La evaluación diagnóstica confirmó que todos se hallaban clínicamente estables.

Rendimiento neurocognitivo

1. Confirmando nuestra hipótesis, todos los pacientes mostraron un CI premórbido conservado, si bien fue más bajo en SZ+, y mejor rendimiento cognitivo general que el descrito por la evidencia en las condiciones psiquiátricas únicas. El grupo SZ+ presentó un déficit generalizado en aprendizaje y memoria verbal, mientras que en BP+ y DM+ solo se observó en la memoria

inmediata, estando el resto de procesos cognitivos relativamente preservados. Ningún grupo mostró dificultades en amplitud atencional y concentración así como tampoco en velocidad de procesamiento de la información, siendo los pacientes DM+ especialmente más rápidos en éste último dominio. En todos los grupos se observó un buen funcionamiento ejecutivo, con déficits solo en la inhibición cognitiva de secuencias automáticas y flexibilidad mental en los pacientes SZ+ y BP+ en coincidencia con estudios previos.

2. La inteligencia premórbida mostró un efecto importante en casi todos los dominios cognitivos evaluados, exceptuando la tarea de toma de decisiones. En el grupo SZ+ tuvo influencia en las habilidades visoespaciales, memoria de trabajo y resolución de problemas. Para los pacientes BP+, en razonamiento visoespacial, velocidad de procesamiento y atención sostenida, cambio atencional e inhibición de respuestas automáticas junto a planificación y resolución. Por último, en el grupo DM+, en memoria inmediata, recuerdo demorado y planificación. Dada esta potente relación, el buen funcionamiento premórbido puede considerarse un indicador de la mejor reserva cognitiva en pacientes duales, la cual se relaciona con el funcionamiento cognitivo y psicosocial, especialmente en los grupos psicóticos. No se encontraron relaciones entre el subtest de Vocabulario y las variables clínicas, lo que apunta que esta prueba puede ser una buena medida de estimación de la inteligencia premórbida.
3. En pacientes BP+ la ejecución en tarea de WCST se relacionó con la sintomatología depresiva (YMRS) apuntando la importancia de la remisión de síntomas para un mejor razonamiento y resolución de problemas. En el grupo DM+, el TMT-B se asoció negativamente con la edad de inicio del TM, por lo que el inicio más tardío de la enfermedad mental puede ser un factor protector de déficit en esta tarea para este grupo dual. También en DM+ se observó una planificación más demorada (tiempo de reacción) a mayor abstinencia. Estos datos indican la influencia de la sintomatología y de la abstinencia así como del TM comórbido en el rendimiento cognitivo.

Ritmicidad circadiana

1. Los resultados evidencian que los diagnósticos comórbidos de SZ+ y, en menor medida, de BP+ presentan más disfunciones rítmicas indicativas, especialmente, de una peor calidad de la vigilia. El grupo DM+ mostró mayor amplitud y estabilidad del ritmo respecto a los otros grupos duales y a controles, junto con mayor predominio de matutinos, menos horas de sueño diario y despertar más temprano. El índice de circadianidad, indicador de un sistema circadiano

inmaduro, se halló por debajo del grupo control y del rango normativo tanto en SZ+ como en DM+. Los tres grupos mostraron menor fragmentación del ritmo en comparación con controles y datos normativos, pudiendo ser ésta una característica endofenotípica asociada al TUS. El mejor patrón rítmico del grupo DM+ puede hallarse influido por el elevado porcentaje de pacientes en tratamiento residencial (50%).

2. Por otra parte, se constatan diferencias según el tratamiento sea ambulatorio o residencial (principalmente en comunidad terapéutica), con independencia del tipo de comorbilidad psiquiátrica de los pacientes. Los residenciales mostraron un patrón de TCP más robusto reflejado en una mayor activación diurna, estabilidad del ritmo y control endógeno, así como una tipología matutina y horarios de sueño-vigilia avanzados de fase. Por tanto, el tipo de tratamiento centrado en el mantenimiento de la abstinencia que estimula la actividad ocupacional y potencia unos hábitos y horarios regulares y sincronizados con el ciclo de luz-oscuridad, resulta esencial para la recuperación de la ritmicidad circadiana. Considerando que la tipología vespertina y las alteraciones del sueño-vigilia aumentan el riesgo de consumo, dicha recuperación puede ser un factor protector para la adherencia al tratamiento del TUS y la prevención de recaídas.
3. La asociación positiva entre la puntuación de Fagerström con el mesor y L10 en SZ+ y negativa con M5 y número de cigarrillos en DM+ confirman que la dependencia a la nicotina puede afectar la ritmicidad circadiana con diferente impacto según el TM comórbido. En SZ+ el perjuicio se centra en la calidad de la vigilia mientras que en DM+ en la calidad del sueño.

Nuestros resultados, aunque con limitaciones, son pioneros y tienen implicaciones clínicas orientadas tanto a la prevención como al tratamiento. Destacamos la necesidad de incorporar evaluaciones cognitivas y del CI premórbido como instrumento diagnóstico básico tanto en primeros episodios como en una duración más avanzada del trastorno comórbido. Así mismo, de realizar valoraciones del estado rítmico circadiano, antes y durante el tratamiento, siendo la monitorización de la TCP un procedimiento simple y fiable para ello. El examen de ambas variables puede ayudar a detectar marcadores de vulnerabilidad y a prevenir o minimizar la presencia de alteraciones cognitivas y/o circadianas. La inclusión en los programas de tratamiento y rehabilitación de intervenciones para enriquecer la reserva cognitiva así como cronoterapéuticas pueden contribuir a la mejora cognitiva y circadiana y, con ello, al éxito del tratamiento y al pronóstico funcional de los pacientes duales.

REFERENCIAS

- Abarca, C., Albrecht, U., & Spanagel, R. (2002). Cocaine sensitization and reward are under influence of circadian genes and rhythm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *99*(13), 9026-30.
- 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), 5813-18.
- 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., & Natale, V. (2002). Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiology International*, *19*(4), 709-720.
- Adan, A., & Prat, G. (2017). Psicofarmacología: mecanismos de acción, efecto y manejo terapéutico. 2ª edición. Barcelona: Marge Médica Book.
- 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), 1153-75.
- 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*(7), 503-509.
- 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., & 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., Natale, V., Caci, H., & Prat, G. (2010). Relationship between circadian typology and functional and dysfunctional impulsivity. *Chronobiology International*, *27*(3), 606-619.

- Addington, J. & Addington, D. (1997). Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 22(2), 99-104.
- 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.
- Aggio, D., Smith, L., & Hamer, M. (2018). Early life cognitive function and health behaviours in late childhood: Testing the neuroselection hypothesis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 72(1), 41-46.
- 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., & PaínoQuesada, S. (2018). Age of onset of cannabis use and decision making under uncertainty. *PeerJ*, 6, e5201.
- Albanese, M. J. & Pies, R. (2004). The bipolar patient with comorbid substance use disorder: recognition and management. *CNS Drugs*, 18(9), 585-596.
- Albrecht, U. (2012). Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 742, 246-260.
- 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: DSM-IV-R (4th ed. rev.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013a). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- 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>
- Amoretti, S., Bernardo, M., Bonnin, C. M., Bioque, M., Cabrera, B., Mezquida, G., ... Torrent C. (2016). The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 26, 1638-48
- Anderson, C. V., Bigler, E. D., & Blatter, D. D. (1995). Frontal Lobe Lesions, Diffuse Damage, and Neuropsychological Functioning in Traumatic Brain-Injured Patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(6), 900-908.
- Andó, B., Must, A., Kurgiyis, E., Szkaliczki, A., Drótos, G., Rózsa, S., ... Almos, P. Z. (2012). Personality traits and coping compensate for disadvantageous decision- making in long-term alcohol abstinence. *Alcohol and Alcoholism*, 47(1), 18-24.
- 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.
- 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.

- Ángeles-Castellanos, M., Rodríguez, K., Salgado, R., & Escobar, C. (2007). Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 50(6), 238-241.
- Antúnez, J. M., Navarro, J. F., & Adan, A. (2015). Circadian typology is related to resilience and optimism in healthy adults. *Chronobiology International*, 32(4), 524-530.
- Antúnez, J. M., Navarro, J. F., & Adan, A. (2014). Tipología circadiana y problemas de salud mental. Introducción. *Anales de Psicología*, 30, 971-984.
- Antúnez, J. M., Navarro, J. F., & Adan, A. (2014b). Morningness-eveningness and personality characteristics of young healthy adults. *Personality and Individual Differences*, 68, 136-142.
- 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), 1410-21.
- 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.
- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., & Inozemtseva, O. (2011). Gender differences in cognitive development. *Developmental Psychology*, 47(4), 984-990.
- Arnold, C., Allott, K., Farhall, J., Killackey, E., Cotton, S. (2015). Neurocognitive and social cognitive predictors of cannabis use first-episode psychosis. *Schizophr. Res.*, 168, 231-237.
- 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.
- Atkinson, G., Edwards, B., Reilly, T., & Waterhouse, J. (2007). Exercise as asynchronizer of human circadian rhythms: an update and discussion of the methodological problems. *European Journal of Applied Physiology*, 99(4), 331-341.
- 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.
- Bangalore, S.S., Prasad, K.M.R., Montrose, D.M., Goradia, D.D., Diward, V.A., Keshavan, M.S. (2008). Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia. A region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophr. Res.*, 99, 1-6.
- 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.
- Barkus, E. and Murray, R. M. (2010), 'Substance use in adolescence and psychosis: clarifying the relationship'. *Annual Review of Clinical Psychology* 6, 365-89.

- Barnard, A. R., & Nolan, P. M. (2008). When clocks go bad: Neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. *PLoS Genetics*, 4(5). <https://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.
- Batel, P. (2000). Addiction and schizophrenia. *European Psychiatry*, 15(2), 115-122.
- 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. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9768-y>
- Bauer, M., Glenn, T., Alda, M., Aleksandrovich, M. A., Andreassen, O. A., Angelopoulos, E.,... Whybrow, P. C. (2017). Solar insolation in sprintime influences age of onset of bipolar I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136, 571-582.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275, 1293-95.
- Becker, J. B. (2016). Sex differences in addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 395-402.
- Becker, J. B., McClellan, M. L., & Reed, B. G. (2017). Sex differences, gender and addiction. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 136-147.
- Becker-Krail, D., & McClung, C. (2016). Implications of circadian rhythm and stress in addiction vulnerability. *F1000Research*, 5, 59-69.
- Becoña, E., & Vázquez, F. L. (1998). The Fagerström Test for Nicotine Dependence in a Spanish sample. *Psychological Reports*, 83, 1455-58.
- Benaiges, I., Serra-Grabulosa, J. M., & Adan, A. (2013a). Neuropsychological functioning and age-related changes in schizophrenia and/or cocaine dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 298-305.
- Benaiges, I., Serra-Grabulosa, J. M., Prat, G., & Adan, A. (2013b). Executive functioning in individuals with schizophrenia and/or cocaine dependence. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental*, 28(1), 29-39.
- Bennett, C. L., Petros, T. V, Johnson, M., & Ferraro, F. R. (2008). Individual differences in the influence of time of day on executive functions. *The American Journal of Psychology*, 121(3), 349-361.
- Bergheim, M., Yang, P. B., Burau, K. D., & Dafny, N. (2012). Adolescent rat circadian activity is modulated by psychostimulants. *Brain Research*, 1431, 35-45.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting and the incentive- sensitization theory of addiction. *The American Psychologist*, 71(8), 670-679.
- Blanco, C., Alegría, A. A., Liu, S. M., Secades-Villa, R., Sugaya, L., Davies, C. & Nunes, E. V. (2012). Differences among major depressive disorder with and without co-occurring substance

- use disorders and substance-induced depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(6) 865-73.
- 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.
- Bassiony, M. & Seleem, D. (2020). Drug-related problems among polysubstance and monosubstance users: a cross-sectional study. *Journal of Substance Use*, 1-6. [https://doi: 10.1080/14659891.2020.1720326](https://doi.org/10.1080/14659891.2020.1720326)
- Bobes, J.B., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré R., Ballesteros, J., Ibarra, N. & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas. (2003). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin*, 120(18), 693-700.
- Boden, J. M., & Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. *Addiction*, 106(5), 906-914.
- Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K., Mouratidis, M., Eldreth, B. A., Contoreggi, M. D., ... London, E. (2004). Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(4), 456-464.
- Bonmati-Carrion, M. A., 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, 23448-50.
- 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., Yucel M., & Pantelis C. (2009). Endofenotipos cognitivos del trastorno bipolar: un metaanálisis de déficits neuropsicológicos en pacientes eutímicos y sus familiares de primer grado. *Journal of Affective Disorders*, 113, 1-2
- Bornstein, R. A., Baker, G. B., & Douglass, A. B. (1987). Short-term retest reliability of the Halstead-Reitan Battery in a normal sample. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 175(4), 229-232. doi: 10.1097/00005053-198704000-00007
- Boschloo, L., Vogelzangs, N., van den Brink, W., Smit, J. H., Beekman, T. F., & Penninx, B. W.J. H. (2013). The role of negative emotionality and impulsivity in depressive/anxiety disorders and alcohol dependence. *Psychological Medicine*, 43(6), 1241-53.
- Bourne, C., Aydemir, O., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149-162. doi: 10.1111/acps.12133

- 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., Leung W.W., Reichenberg A., McClure M.M., Patterson T.L., Heaton R.K., Harvey P.D. (2008). Predicting Schizophrenia Patients' Real-World Behavior with Specific Neuropsychological and Functional Capacity Measures. *Biological Psychiatry*, *63*(5), 505-511.
- Bowie, C. R., Serper, M. R., Riggio, S & Harvey, P. D. (2005). Neurocognition, symptomatology, and functional skills in older alcohol-abusing schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(1), 175-182.
- Brady, K. T. & Sinha, R. (2005). Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *American Journal of Psychiatry* *162*(8), 1483-93.
- 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.
- Brower, K. J., Aldrich, M. S., Robinson, E. A., Zucker, R. A., & Greden, J. F. (2001). Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, *158*(3), 399-404.
- Bunney, J. N., & Potkin, S. G. (2008). Circadian abnormalities, molecular clock genes and chronobiological treatments in depression. *British Medical Bulletin*, *86*, 23-32. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn019>
- Cadet, J. L., & Bisagno, V. (2015). Neuropsychological consequences of chronic drug use: Relevance to treatment approaches. *Frontiers in Psychiatry*, *6*, 189.
- Çaliyurt, O. (2017). Role of chronobiology as a transdisciplinary field of research: Its applications in treating mood disorders. *Balkan Medical Journal*, *34*(6), 514-521.
- Cambras, T., & Díez-Noguera, A. (2018). The social role of chronobiology. *Biological Rhythm Research*, *50*(1), 1-10.
- Cangoz, B., Karakoc, E. & Selekler, K. (2009) Trail Making Test: Normative Data for Turkish Elderly Population by Age, Sex and Education. *Journal of the Neurological Sciences*, *283*, 73-78. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.313
- 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.
- 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.
- Cardinali, 2005; Cardinali, D., & Reinberg, P. (2005). Ritmos biológicos (Cap 87). En M. Álvarez (Coord.), *Fisiología humana* (3a ed.) (pp. 1119-1133). Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.U.

- Carpen, J. D., von Schantz, M., Smits, M., Skene, D. J., & Archer, S. N. (2006). A silent polymorphism in the PER1 gene associates with extreme diurnal preference in humans. *Journal of Human Genetics*, *51*(12), 1122-25.
- 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.
- 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.
- Conus P., Macneil C., McGorry., PD (2014). Importancia para la salud pública del trastorno bipolar: implicaciones para la intervención y prevención tempranas. *Trastorno Bipolar*, *16*, 548-556.
- 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.
- Chang, Y. H., Chen, S. L., Lee, S. Y., Hsu, Y. W., Wu, J. Y., Chen, S. H. & Lu, R. B. (2012). Neuropsychological functions in bipolar disorders I and II with and without comorbid alcohol dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *37*(2), 211-216.
- Chen, Y., Hong, W., & Fang, Y. (2020). Role of biological rhythm dysfunction in the development and management of bipolar disorders: a review. *General Psychiatry*, *33*, e100127. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100127>
- 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.
- Chouinard 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>
- 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.
- 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.
- Cohrs, S. (2008). Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*, *22*, 939-962.

- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., ... Salamero, M. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica*, *119*(10), 366-371.
- 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.
- 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.
- Corcoran, R. & Upton, D. (1983). A role for the hippocampus in card sorting?. *Cortex*, *29*, 293-304.
- 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 Pyshiology*, *110*, 439-447.
- Coulston, C. M., Perdices, M. & Tennant, C. C. (2007). The neuropsychology of cannabis and other substance use in schizophrenia: review of the literature and critical evaluation of methodological issues. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *41*(11), 869-884.
- 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., PalmaÁlvarez, R.,... Grau-López, L. (2019). Psychiaric factors affecting recovery after a long term treatment program for substance use disorder. *Psychiatry Research*, *276*, 283-289.
- Dallman, R., Viola, A. U., Tarokh, L., Cajochen, C., & Brown, S. A. (2012). The human circadian metabolome. *PNAS*, *109*, 2625-29.
- Danel, T., Cottencin, O., Tisserand, L., & Touitou, Y. (2009). Inversion of melatonin circadian rhythm in chronic alcoholic patients during withdrawal: Preliminary study on seven patients. *Alcohol and Alcoholism*, *44*(1), 42-45.
- Danel, T., Libersa, C. & Touitou, Y. (2001). The effect of alcohol consumption on the circadian control of human core body temperature is time dependent. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *281*(1), R52-5.
- Dardente, H. y Cermakian, N. (2007). Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiology International*, *24*(2), 195-213. <https://doi.org/10.1080/07420520701283693>

- 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, L., Uezato, A., Newell, J. M. y Frazier, E. (2008). Major depression and comorbid substance use disorders. *Current Opinion in Psychiatry, 21*, 14-18. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f32408>.
- 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*, 1557-62.
- 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.
- De Crescenzo, F., Economou, A., Sharpley, A. L., Gormez, A., & Queded, D. J. (2017). Actigraphic features of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev., 33*, 58-69.
- 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.
- Degenhardt, L., Hall, W. & Lynskey, M. (2003). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence, 71*(1), 37-48.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2019). *Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES), 1995-17*.
- Devaney, M., Graham, D. & Greeley, J. (2003). Circadian variation of the acute and delayed response to alcohol: investigation of core body temperature variations in humans. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 75*(4), 881-7.
- Di Florio A., Craddock N., van den Bree M. (2014). Uso indebido de alcohol en el trastorno bipolar. Una revisión sistemática y metaanálisis de las tasas de comorbilidad. *EUR. Psiquiatría, 29*, 117-124.
- Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Farietta, 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 Milia, L., Adan, A., Natale, V., & Randler, C. (2013). Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiology International, 30*(10), 1261-71.
- 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.
- Dikmen, S. S., Heaton, R. K., Grant, I., & Temkin, N. R. (1999). Test-retest reliability and practice effects of Expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *Journal of the International Neuropsychological Society, 5*(4), 346-356. <https://doi.org/10.1017/S1355617799544056>

- Dikmen, S. S., Heaton, R. K., Grant, I., & Temkin, N. R. (1999). Test–retest reliability and practice effects of expanded Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(4), 346-356.
- Dixit, A. S., Bamon, I., Byrsat, S., & Chetri, R. (2017). Human circadian rhythms and their health implications. *The NEHU Journal*, 15(1), 97-118.
- 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, 1090-98.
- Donoghue, K., Doody, G. A, Murray, R. M., Jones, P. B., Morgan, C., Dazzan, P., ... Macca e, J.H. (2014). Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: Data from the ÆSOP study. *Psychiatry Research*, 215(3), 528-532.
- Ebdrup, B.H., Glenthøj, B., Rasmussen, H., Aggernaes, B., Langkilde, A.R., Paulson, O.B.,... Baaré, W. (2010). Hippocampal and caudate volume reductions in antipsychotic naive first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry Neurosci*, 35(2), 95-104.
- Elliott, R., (2002). The neuropsychological profile in primary depression. In: Harrison, J.J., Owens, A. (Eds), *Cognitive Deficits in Brain Disorder*. London: Taylor and Francis, 273-293.
- Elofson, J., Gongvatana, W., & Carey, K. B. (2013). Alcohol use and cerebral white matter compromise in adolescence. *Addictive Behaviors*, 38(7), 2295-305.
- 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. (2013). Revisiting chronodisruption: When the physiological nexus between internal and external times splits in humans. *Naturwissenschaften*, 100, 291-298.
- Ersche, K. D., Jones, P. S., Williams, G. B., Smith, D. G., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2013). Distinctive personality traits and neural correlates associated with stimulant drug use versus familial risk of stimulant dependence. *Biological Psychiatry*, 74(2), 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.016>
- Ersche, K. D., Jones, P. S., Williams, G. B., Turton, A. J., Robbins, T. W., & Bullmore, E. T. (2012). Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science*, 335(6068), 601-604. <https://doi.org/10.1126/science.1214463>
- Everitt, B. J., Dickinson, A., & Robbins, T. W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research Review*, 36(2-3), 129-138.
- European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (2019). Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe, EMCDDA Insights. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- 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.
- Falcón, E. & McClung, C. A. (2009). A role for the circadian genes in drug addiction. *Neuropharmacology*, 56(1), 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.054>

- Falcon, E., Ozburn, A. R., Mukherjee, S., Roybal, K. & McClung, C. A. (2013). Differential regulation of the period genes in striatal regions following cocaine exposure. *PloS One*, 8(6), e66438. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066438>
- Fellows, R. P., Dahmen, J., Cook, D., & Schmitter-Edgecombe, M. (2017). Multicomponent analysis of a digital Trail Making Test. *The Clinical neuropsychologist*, 31(1),154-167.
- Filiano, A. N., Millender-Swain, T., Johnson, R., Young, M. E., Gamble, K. L. & Bailey, S. M. (2013). Chronic ethanol consumption disrupts the core molecular clock and diurnal rhythms of metabolic genes in the liver without affecting the suprachiasmatic nucleus. *PloS One*, 8(8), e71684.
- 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.
- Fischer, D., Lombardi, D. A., Marucci-Wellman, H., & Roenneberg, T. (2017). Chronotypes in the US - Influence of age and sex. *PLoS ONE*, 12(6), e0178782.
- Flores J.C., Ostrosky F., & Lozano A. (2014). BANFE-2: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales. México: Manual Moderno.
- 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*, 119, 325-346.
- 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), <https://doi.org/10.1111/jpi.12421>
- Gamsby, 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. *Behavioural Brain Research*, 249, 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.016>
- 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.
- Garaulet, M., & Madrid, J.A. (2010). Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 967-978.
- Gaspar-Barba, E., Calati, R., Cruz-Fuentes, C. S., Ontiveros-Urbe, M. P., Natale, V., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2009). Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *Journal of Affective Disorders*, 119, 100-106.
- Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B. & Mangun, G.R. (2001). Cognitive Neuroscience. The biology of mind. 2nd Ed. W.W. Norton & Company. New York, London.
- George, D., & Mallery, P. (2003). SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference. Boston: Allyn & Bacon.

- George, O., & Koob, G. F. (2017). Individual differences in the neuropsychopathology of addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *19*(3), 217-229.
- Golden, C. (1981). A Standardized Version of Lurias Neuropsychological Tests. In S. Filskov & T. Boll (Eds.). *Handbook of Clinical Neuropsychology*. New York: Wiley-Interscience.
- Goldstein, G., Shemansky, W. J. & Allen, D. N. (2005). Cognitive function in schizoaffective disorder and clinical subtypes of schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(2), 153-159.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, *159*(10), 1642-52.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(11), 652-669.
- Golombek, D. A., & Rosenstein, R. E. (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiological Reviews*, *90*, 1063-102.
- Goswami, S., Mattoo, S. K., Basu, D. & Singh, G. (2004). Substance-abusing schizophrenics: do they self-medicate? *The American Journal on Addictions*, *13*(2), 139-150.
- Grant, D. A., & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, *38*(4), 404-411.
- 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), 1267-74.
- Green M.F., Kern R.S., Braff D.L., & Mintz J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the 'right stuff'? *Schizophrenia Bulletin*, *26*(1), 119-36. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>
- Green, A. I. (2005). Schizophrenia and comorbid substance use disorder: effects of antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(6) 21-26.
- Green, A. I., Drake, R. E., Brunette, M. F., & Noordsy, D. L. (2007). Schizophrenia and co- occurring substance use disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(3), 402-408.
- Gregg, L., Barrowclough, C. & Haddock, G. (2007). Reasons for increased substance use in psychosis. *Clinical Psychology Review* *27*(4) 494-510.
- Gregory, R. (2013). *Psychological Testing: History, Principles, and Applications*. Estados Unidos: Pearson College Division.
- Gulik D. & Gamsby J.J. (2018). Racing the clock: The role of circadian rhythmicity in addiction across the lifespan. *Pharmacol & Therapeutics*, *188*, 124-139.
- 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., BøckerPedersen, 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*, *54*, 1343-51.
- 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.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *23*, 56-62.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Clinical Psychology*, *6*, 278-296.
- Hammond, C. J., Mayes, L. C., & Potenza, M. N. (2014). Neurobiology of adolescent substance use and addictive behaviors: Prevention and treatment implications. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*, *25*(1), 15-32.
- Harper-Smith, A. D., Crabtree, D. R., Bilzon, J. L., & Wals, N. P. (2010). The validity of wireless iButton and thermistors for human skin temperature measurement. *Physiological Measurement*, *31*, 95-114.
- Hasler, B. P., Bootzin, R. R., Cousins, J. C., Fridel, K. y Wenk, G. L. (2008). Circadian phase in sleep-disturbed adolescents with a history of substance abuse: a pilot study. *Behavioral Sleep Medicine*, *6*(1), 55-73. <https://doi.org/10.1080/15402000701796049>
- 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), 1154-65.
- 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., Smith, L. J., Cousins, J. C. & Bootzin, R. R. (2012). Circadian rhythms, sleep, and substance abuse. *Sleep Medicine Reviews*, *16*(1), 67-81. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.03.004>
- Hasler, B. P., Soehner, A. M. & Clark, D. B. (2015). Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder. *Alcohol*, *49*(4), 377-387. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.06.010>
- Hasler, B. P., Soehner, A. M., & Clark, D. B. (2014). Circadian rhythms and risk for substance use disorders in adolescence. *Current Opinion in Psychiatry*, *27*(6), 460-466. <https://doi.org/10.1097/YCO.000000000000107>

- Hassan, Z., Bosch, O. G., Singh, D., Narayanan, S., Kasinather, B. V., Seifritz, E., ... Müller, C. P. (2017). Novel psychoactive substances-recent progress on neuropharmacological mechanisms of action for selected drugs. *Frontiers in Psychiatry, 8*(152), 1-21.
- Heatherston, 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), 1119-27.
- Heaton, P. K., & PAR S. (2005). WCST: Computer version 4 (Research Edition ed.). Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL Psychological Assessment Resources.
- Hermens, D. F., Lee, R. S. C., De Regt, T., Lagopoulos, J., Naismith, S. L., Scott, E. M. & Hickie, I. B. (2013). Neuropsychological functioning is compromised in binge drinking young adults with depression. *Psychiatry Research, 210*(1), 256-62. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.001>.
- Hernández, S., Fernández, C., & Baptista, P. (2014). *Metodología de la Investigación*. México, D.F.: Mc Graw-Hill.
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology, 24*, 81-90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490> PMID: 20923923
- Hsu, C. Y., Gau, S. S. F., Shang, C. Y., Chiu, Y. N. & Lee, M. B. (2012). Associations Between Chronotypes, Psychopathology, and Personality Among Incoming College Students. *Chronobiology International, 29*(4), 491-501. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.668995>
- Huang, M. C., Ho, C. W., Chen, C. H., Liu, S. C., Chen, C. C., & Leu, S. J. (2010). Reduced expression of circadian clock genes in male alcoholic patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 34*(11), 1899-04. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01278.x>
- Hunt, S.A., Baker, A.L., Michie, P.T. & Kavanagh, D.J. (2009). Neurocognitive profiles of people with comorbid depression and alcohol use: implications for psychological interventions. *Addictive Behavior, 34*(10), 878-886.
- 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 CronoType Questionnaire, and age/sex differences in Poland. *European Psychiatry, 30*, 166-171.
- 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-Scherubl, M. C., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gomez-Carrillo de Castro, A. & Kuhl, K. P. (2007). Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(5), 1054-63.
- 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.
- Jordan, C. J., & Andersen, S. L. (2017). Sensitive periods of substance abuse: Early risk for the transition to dependence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 25, 29-44.
- 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.
- Kalapatapu, R. K., Vadhan, N. P., Rubin, E., Bedi, G., Cheng, W. Y., Sullivan, M. A., & Foltin, R.W. (2011). A pilot study of neurocognitive function in older and younger cocaine abusers and controls. *American Journal on Addictions*, 20(3), 228-239.
- Kalmbach, D. A., Schneider, L. D., Cheung, J., Bertrand, S. J., Kariharan, T., Pack, A. I., & Gehrman, P. R. (2017). Genetic basis of chronotype in humans: insights from three landmark GWAS. *Sleep*, 40(2). [https://doi.org/ 10.1093/sleep/zsw048](https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048).
- 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.
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2017). School achievement, IQ, and risk of Alcohol Use Disorder: A prospective, co-relative analysis in a Swedish national cohort. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 78(2), 186- 194.
- 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.
- Kim, M., de la Peña, J. B., Cheong, J. H., & Kim, H. J. (2018). Neurobiological Functions of the Period Circadian Clock 2 Gene, Per2. *Biomoleculares & therapeutics*, 26(4), 358-367. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.131>
- 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.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24(2), 97-129.
- Koren, D., Seidman, L. J., Harrison, R. H., Lyons, M. J., Kremem, W. S., Caplan, B., ... Tsuang, M. T. (1998). Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: Dimensions of deficit in schizophrenia. *Neuropsychology*, 12(2), 289-302.
- Krabbendam L., & Aleman A. (2003). Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 169(3-4), 376-82.

- 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), 1235-43.
- 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.
- 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.
- Lack, L. C., Gradisar, M., Van Someren, E.J., Wright, H. R., & Lushington, K. (2008). The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Medicine Reviews*, 12(4), 307-317.
- 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.
- Lamont, E. W., James, F. O., Boivin, D. B. & Cermakian, N. (2007). From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Medicine*, 8(6), 547-556. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.11.002>
- 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^a Ed.) (pp.310-321). Philadelphia: Elsevier.
- Le Bec, P. Y., Fatséas, M., Denis, C., Lavie, E., & Auriacombe, M. (2009). Cannabis and psychosis: Search of a causal link through a critical and systematic review. *Encephale*, 35(4), 377-385.
- Lee, K., Lee, H. K., Jhung, K., & Park, J. Y. (2017). Relationship between chronotype and temperament /character among university students. *Psychiatry Research*, 251, 63-68.
- Leeies, M., Pagura, J., Sareen, J. & Bolton, J. M. (2010). The use of alcohol and drugs to selfmedicate symptoms of posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety* 27(8), 731-36.
- Lembke, A. (2012). Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38(6), 524-529.
- León-Carrión, J. & Machuca-Murga, F. (2001). Spontaneous recovery of cognitive functions after severe brain injury: When are neurocognitive sequelae established? *Revista Española de Neuropsicología*, 3, 58-67.
- Levar, N., Francis, A. N., Smith, M. J., Ho, W. C., & Gilman, J. M. (2018). Verbal memory performance and reduced cortical thickness of brain regions along the uncinate fasciculus in young adult cannabis users. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 56-65.
- 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.
- Levy, B. & Weiss, R. D. (2009). Cognitive functioning in bipolar and co-occurring substance use disorders: a missing piece of the puzzle. *Harvard Review of Psychiatry*, 17(3), 226-230.

- Levy, B., Monzani, B. A., Stephansky, M. R. & Weiss, R. D. (2008). Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Research*, 161(1), 28-35.
- 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.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assesment*. (4th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Li, X., Lu, Z.L., D'Argembeau, A., Ng, M. & Bechara, A. (2010). The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Hum Brain Mapp*, 31, 410-423.
- 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.
- Liu, I. C., Chiu, C. H., & Yang, T. T. (2010). The effects of gender and a co-occurring depressive disorder on neurocognitive functioning in patients with alcohol dependence. *Alcohol*, 45(3), 231-236.
- Llanero-Luque, M., Pedrero-Pérez, E. J., & Ruiz-Sánchez de León, J.M. (2014). Neuroimagen en el estudio de la adicción (Cap 4). En J. M. Ruiz & E. J. Pedrero (Coords.), *Neuropsicología de la adicción* (pp. 55-67). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Llinás-Reglá, J., Vilalta-F, J., López-Posua, S., Clavó-Perxas, L., Torents-Rodas, D., & Grre- Olmo, J. (2015). *Sage Journals*, 24(2), 1-14
- 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.
- Logan, R. W., Williams, W. P., & McClung, C. A. (2014). Circadian rhythms and addiction: mechanistic insights and future directions. *Behavioral Neuroscience*, 128(3), 387-412. <https://doi.org/10.1037/a0036268>
- Lopes, B. M., Gonçalves, P. D, Ometto, M., Dos Santos, B., Cavallet, M., Chaim- Avancini, T. M., ... Cunha, P. J. (2017). Distinct cognitive performance and patterns of drug use among early and late onset cocaine users. *Addictive Behaviors*, 73, 41-47.
- 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.
- Lunsford-Avery, J. R., Gonçalves, B. D., Brietzke, E., Bressan, R., Gadelha, A., Auerbach, R. P., & Mittal, V. A. (2017). Adolescents at clinicalhigh 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.

- Madrid, J., Sarabia, J., Martínez-Nicolas, A., Rol, M. A. & Ortiz-Tudela, E. (2013). Device which comprises a physical activity and position sensor, a peripheral temperature sensor and a light sensor for providing information relating to the state of the circadian system.
- Magidson, J. F., Wang, S., Lejuez, C. W., Iza, M. & Blanco, C. (2013). Prospective study of substance-induced and independent major depressive disorder among individuals with substance use disorders in a nationally representative sample. *Depression and Anxiety*, *30*(6) 538-45.
- Magura, S., Rosenblum, A. & Betzler, T. (2009). Substance use and mental health outcomes for comorbid patients in psychiatric day treatment. *Substance Abuse: Research and Treatment* *3*, 71-78.
- Maierova, L., Borisuit, A., Scartezzini, J-L., Jaeggi, S. M., Schmidt, C., & Münch, M. (2016). Diurnal variations of hormonal secretion, alertness and cognition in extreme chronotypes under different lighting conditions. *Scientific Reports*, *6*, 33591.
- Malhi, G. S., & Kuiper, S. (2013). Chronobiology of mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *128*(S444), 2-15. <https://doi.org/10.1111/acps.12173>
- Manning, V., Wanigaratne, S., Best, D., Strathdee, G., Schrover, I. & Gossop, M. (2007). Screening for cognitive functioning in psychiatric outpatients with schizophrenia, alcohol dependence, and dual diagnosis. *Schizophrenia Research*, *91*(1-3), 151-158.
- 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.
- Marshall, D. F., Walker, S. J., Ryan, K. A., Kamali, M., Saunders, E. F. H., Weldon, A. L.,... Langenecker, S. A. (2012). Greater executive and visual memory dysfunction in comorbid bipolar disorder and substance use disorder. *Psychiatry Research*, *200*, 252-257. <https://doi:10.1016/j.psychres.2012.06.013>
- Martínez-Nicolás et al., 2017: Martínez-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.
- Martínez-Nicolás, A., & Blázquez, A. (2015). La hora de nuestro cuerpo. Monitorización ambulatoria circadiana. *Revista Eubacteria*, *33*, (1697-0454), 22-28.
- Martínez-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.
- Martínez-Nicolas, A., Madrid, J. A., García, F. J., Campos, M., Moreno-Casbas, M. T., Almáida-Pagán, P. F., ... Rol, M. A. (2018). Circadian monitoring as an aging predictor. *Scientific Reports*, *8*(1), 15027. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33195-3>
- Martínez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2011). Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiology International*, *28*(7), 617-629.

- Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, 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.
- Mataix-Cols, D. (2003). Declarative and procedural learning in individuals with subclinical obsessive-compulsive symptoms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 830-841.
- Mazza, M., Mandelli, L., Di Nicola, M., Harnic, D., Catalano, V., Tedeschi, D., ... Janiri, L. (2009). Clinical features, response to treatment and functional outcome of bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorder: 1-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 115(1-2), 27-35.
- 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.
- McCallum, S., Mikocka-Walus, A., Turnbull, D., & Andrews, J. M. (2015). Continuity of care in dual diagnosis treatment: Definitions, applications, and implications. *Journal of Dual Diagnosis*, 11(3-4), 217-232.
- McCarthy, M.J., & Welsh, D.K. (2012). Cellular circadian clocks in mood disorder. *Journal of Biological Rhythms*, 27, 339-352.
- McClung, C. A., Sidiropoulou, K., Vitaterna, M., Takahashi, J. S., White, F. J., Cooper, D. C. y Nestler, E. J. (2005). Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(26), 9377-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.0503584102>
- McGowan, N. M. & Coogan, A. C. (2018). Sleep and circadian rhythm function and trait impulsivity: an actigraphy study. *Psychiatry Research*, 268, 251-256.
- McGowan, N. M., Goodwin, G. M., Bilderbeck, A. C., & Saunders, K. E. A. (2019). Circadian rest-activity patterns in bipolar disorder and borderline personality disorder. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0526-2>
- 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.
- Melo, M. C., Abre, R. L., Neto, V. B. L., de Bruin, P. F., & de Bruin, V. M. (2017). Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34, 46-58.
- 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.
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M. & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *The American Journal of Psychiatry* 158(11), 1783-93.
- Mohamed, S., Bondi, M. W., Kasckow, J. W., Golshan, S. & Jeste, D. V. (2006). Neurocognitive functioning in dually diagnosed middle aged and elderly patients with alcoholism and schizophrenia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(8), 711-718.

- 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.
- Moon, J. H., Cho, C. H., Son, G. H., Geum, D., Chung, S., Kim, H.,... Lee, H. J. (2016). Advanced Circadian Phase in Mania and Delayed Circadian Phase in Mixed Mania and Depression Returned to Normal after Treatment of Bipolar Disorder. *EBioMedicine*, *11*, 285-295. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.019>
- 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, R. J., & Leak, R. K. (2001). Suprachiasmatic nucleus. En J. S. Takahashi, F.W. Turek, & R. J. (Eds), *Handbook of behavioural neurobiology: circadian clocks* (pp.141-179). New York: Kluwer Academics/Plenum Publisher.
- 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*, *112*(17): E2225- E2234.
- Mueser, K. T., Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: A review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, *23*(6), 717-734.
- Muñoz, J. J., & Graña, J. L. (2011). Las funciones ejecutivas en subtipos de drogodependientes en tratamiento. *Psicopatología Clínica Legal y Forense*, *11*(1), 29-50.
- Murman, D. L. (2015). The impact of age on cognition. *Seminars in Hearing*, *36*(3), 111-121.
- 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.
- Nery F, G, Hatch J, P, Monkul E, S, Matsuo K, Zunta-Soares G, B, Bowden C, L, Soares J, C. (2013). Trait Impulsivity Is Increased in Bipolar Disorder Patients with Comorbid Alcohol Use Disorders. *Psychopathology*, *46*, 145-152. <https://doi.org/10.1159/000336730>
- Nestler, E. J., Carlezon, W. A. (2006). The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry*, *59*, 11551-59.
- Ng, T. H., Chung, K. F., Ho, F. Y. Y., Yeung, W. F., Yung, K. P., & Lam, T. H. (2015). Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *20*, 46-58. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.006>
- Nguyen-Louie, T. T., Brumback, T., Worley, M. J., Colrain, I. M., Matt, G. E., Squeglia, L. M., & Tapert, S. F. (2018). Effects of sleep on substance use in adolescents: a longitudinal perspective. *Addiction Biology*, *23*(2), 750-760. <https://doi.org/10.1111/adb.12519>

- Nguyen-Louie, T. T., Matt, G. E., Jacobus, J., Li, I., Cota, C., Castro, N., & Tapert, S.F. (2017). Earlier alcohol use onset predicts poorer neuropsychological functioning in young adults. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 41(12), 2082-92.
- Nowakowska, K., Jablkowska, K. & Borkowska, A. (2008). Cognitive dysfunctions in patients with alcohol dependence. *Archives of Psychiatry Psychother*, 3, 29-35.
- Nurnberger, J. I., Adkins, S., Lahiri, D. K., Mayeda, A., Hu, K., Lewy, A., ... Davis-Singh, D. (2000). Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Archives of General Psychiatry*, 57(6), 572-579. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.6.572>
- 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.
- Oo, K. Z., Aung, Y. K., Jenkins, M. A., & Win, A. K. (2016). Associations of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(9), 842-857.
- Oquendo MA, Currier D., Liu SM, Hasin DS, Grant BF, Blanco C. (2010). Mayor riesgo de conducta suicida en el trastorno bipolar comórbido y los trastornos por consumo de alcohol: resultados de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas (NESARC). *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 902-909.
- Ortiz-Franco M., Planells E., Quintero B., Acuña-Castroviejo D., Rusanova I., Escames G. & Molina-López J. (2017). Effect of melatonin supplementation on antioxidant status and DNA damage in high intensity trained athletes. *International Journal of Sports Medicine*, 38, 1117-25.
- Ortiz-Tudela, E., Bonmatí-Carrión, M. A., & De la Fuente, M. (2012). La cronodisrupción como causa de envejecimiento. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 47(4), 168-173.
- Ortiz-Tudela, E., Innominato, P. F., Rol, M. A., Lévi, F., & Madrid, J. A. (2016). Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC Cancer*, 16, 285-297.
- Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolas, A., 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000996>
- Ostacher, M. J., Perlis, R. H., Nierenberg, A. A., Calaresu, J., Stange, J. P., Salloum, I., ... Sachs, G. S. (2010). Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: Prospective data from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 289-297.
- Ozburn, A. R., Falcon, E., Mukherjee, S., Gillman, A., Arey, R., Spencer, S., & McClung, C. A. (2013). The Role of Clock in Ethanol-Related Behaviors. *Neuropsychopharmacology: Official*

Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 38(12), 2393-400.
<https://doi.org/10.1038/npp.2013.138>

- Ozburn, A. R., Falcon, E., Twaddle, A., Nugent, A. L., Gillman, A. G., Spencer, S. M., ... McClung, C. A. (2015). Direct Regulation of Diurnal *Drd3* Expression and Cocaine Reward by NPAS2. *Biological Psychiatry*, 77(5), 425-433. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.030>
- 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 β kinases and *Per1* expression in the rat suprachiasmatic nucleus. *British Journal of Pharmacology*, 172(14), 3638-49.
- Parekh, P. K., Ozburn, A. R., & McClung, C. A. (2015). Circadian clock genes: Effects on dopamine, reward and addiction. *Alcohol*, 49(4), 341-349.
- Partington, J. E., & Leiter, R. G. (1949). Partington's pathways test. *Psychological Service Center Journal*, 1, 11-20.
- Partonen, T. (2015). Clock genes in human alcohol abuse and comorbid conditions. *Alcohol*, 49(4), 359-365. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.08.013>
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., ... Alfonso, V. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and Sample Characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 307-319.
- Penadés, R. (2019). 'Guia de bones pràctiques per l'avaluació neuropsicològica en salut mental. Grup de Treball Neuropsicologia i salut Mental'. Colegio Oficial de Psicología de Cataluña.
- Penadés, R., & Gastó, C. (2010). El tratamiento de la rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia. Barcelona: Herder.
- 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.
- 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., De Fonseca, F. R., Spanagel, R. y Bilbao, A. (2009). Circadian regulation of central ethanol sensitivity by the *mPer2* gene. *Addiction Biology*, 14(3), 253-259. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00165.x>
- Peters, R. H., Wexler, H. K., & Lurigio, A. J. (2015). Co-occurring substance use and mental disorders in the criminal justice system: A new frontier of clinical practice and research [Editorial]. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 38(1), 1-6. <https://doi.org/10.1037/prj0000135>
- Pettinati, H. M., O'Brien, C. P., & Dundon, W. D. (2013). Current status of co-occurring mood and substance use disorders: A new therapeutic target. *The American Journal of Psychiatry*, 170(1), 23-30.

- Pittendrigh, C. S. (1954). On temperature independence in the clock-system controlling emergence time in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 40(10), 1018-29.
- Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M. A. & Yurgelun-Todd, D. (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence*, 69(3), 303-310.
- Potvin, S., Briand, C., Prouteau, A., Bouchard, R. H., Lipp, O., Lalonde, P. & Stip, E. (2005). CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain and Cognition*, 59(1), 38-42.
- Potvin, S., Joyal, C. C., Pelletier, J. & Stip, E. (2008). Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 100(1-3), 242-251.
- Potvin, S., Mancini-Marie, A., Fahim, C., Mensour, B. & Stip, E. (2007). Processing of social emotion in patients with schizophrenia and substance use disorder: An fMRI study. *Social Neuroscience*, 2(2), 106-116.
- Potvin, S., Sepehry, A. A., & Stip, E. (2006). A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychological Medicine*, 36(4), 431-440.
- Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, E., & Pelletier, J. (2014). Cocaine and cognition: A systematic quantitative review. *Journal of Addiction Medicine*, 8(5), 368-376.
- Prat, G. & Adan, A. (2011). Influence of circadian tipology on drug consumption, 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.
- Quera Salva, M., A., & Hartley, S. (2011). Circadian rhythms, melatonin and depression. *Current Pharmaceutical Design*, 17,1459-70.
- Rabin, L.A., Barr, W.B., & Burton, L.A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 33-65.
- 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.
- Rajaratnam, S. M., & Arendt, J. (2001). Health in a 24-h society. *The Lancet*, 358, 999-1005.
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton rating scale for depression. *Journal of Psychiatric Research*, 22(1), 21-28.
- Ramos-Brieva, J.C., A. (1986). Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 14, 324-334.
- Ramos-Brieva, J.C., A. (1988). New validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Psychiatry Research*, 5(22), 21-28.

- Raust, A., Daban, C., Cochet, B., Henry, C., Bellivier, F., & Scott, J. (2014). Neurocognitive performance as an endophenotype for bipolar disorder. *Frontiers in Bioscience*, *6*, 89-103. <https://doi.org/10.1111/etp.12063>
- Refinetti, R. (2010). Entrainment of circadian rhythm by ambient temperature cycles in mice. *Journal of Biological Rhythms*, *25*(4), 247-256.
- Reinberg, A., & Ashkenazi, I. (2003). Concepts in human biological rhythms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *5*(4), 327-342.
- Reitan, R. (1955). The relation of Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *19*, 393-394.
- Reiter R.J., Tan D.X., & Galano., A. (2014). Melatonin: Exceeding expectations. *Physiology*, *29*, 325-333.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. París: Presses Universitaires de France.
- 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.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2000). The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, *95*(2), S91-117.
- Rock, P., Goodwin, G., Harmer, C. & Wulff, K. (2014). Daily rest-activity patterns in the bipolar phenotype: a controlled actigraphy study. *Chronobiology International*, *31*, 290-296.
- Rodríguez-Jiménez, R., Aragüés, M., Jiménez-Arriero, M. A., Ponce, G., Muñoz, A., Bagney, A. & Palomo, T. (2008). Patología dual en pacientes psiquiátricos hospitalizados: prevalencia y características generales. *Investigación Clínica*, *49*(2), 195-205.
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M. & Mellow, M. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*, *11*(6), 429-438.
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Pramstaller, P. P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A. y Mellow, M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Current Biology*, *14*(24), 1038-39. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.11.039>
- Rojo-Mota, G., Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Llanero-Luque, M., & Puerta-García, C. (2013). Cribado neurocognitivo en adictos a sustancias: la evaluación cognitiva de Montreal. *Revista de Neurología*, *56*(3), 129-136.
- 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., Abad, A. C., Padilla-Mata, A., Ros-Cucurull, E., Barral, C., Casas, M., & Grau- Lopez, L. (2017). Psychotic symptoms associated with the use of dopaminergic drugs, in patients with cocaine dependence or abuse. *Current Neuropharmacology*, *15*(2), 315-323.
- Roncero, C., Barral, C., Grau-López, L., Ros-Cucurull, E., & Casas, M. (2016a). Patología dual en esquizofrenia. En N. Szerman, C. Roncero & N. Casas (Dir.). *Protocolos de Intervención en Patología Dual*. Barcelona: Edikamed.

- Rosa, A. R., Comes, M., Torrent, C., Solè, B., Reinares, M., Pachiarotti, I., ... Vieta, E. (2013). Biological rhythm disturbance in remitted bipolar patients. *International Journal of Bipolar Disorders*, 1, 6. <https://doi.org/10.1186/2194-7511-1-6>
- Rosas, O., González, E., Brito, A., Vázquez, O., Peschard, E., Gutiérrez, L.M., García, E. (2011). Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 49(2), 153-162.
- 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. (2015b). Sleep, circadian rhythms and alcohol: Introduction and overview. *Alcohol*, 49(4), 297. <https://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.
- Ruiz-Lozano, T., Vidal, J., de Hollanda, A., Canteras, M., Garaulet, M., & Izquierdo- Pulido, M. (2016). Evening chronotype associates with obesity in severely obese subjects: Interaction with CLOCK 3111T/C. *International Journal of Obesity*, 40(10), 1550-57.
- Sahbaz, C., Özer, O. F., Kurtulmus, A., Kirpinar, 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.
- Salloum, I. M., Cornelius, J. R., Mezzich, J. E. & Kirisci, L. (2002). Impact of concurrent alcohol misuse on symptom presentation of acute mania at initial evaluation. *Bipolar Disorders*, 4(6), 418-421.
- Salthouse, T. A. (2016). Little relation of adult age on cognition after controlling general influences. *Developmental Psychology*, 52(10), 1545-54.
- Samet, S., Fenton, M. C., Nunes, E., Greenstein, E., Aharonovich, E. and Hasin, D. (2013). Effects of independent and substance-induced major depressive disorder on remission and relapse of alcohol, cocaine and heroin dependence. *Addiction* 108(1), 115-23.
- San, L., Arranz, B. & Grupo de Expertos de la Guía de Práctica Clínica de Patología Dual. (2016). Guía de práctica clínica para el tratamiento de patología dual en población adulta. *Adicciones*, 28, 3-5. <https://doi.org/10.20882/adicciones.784>.
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Colom, F., Scott, J., Tabares-Seisdedos, R., Sugranyes, G. & Vieta, E. (2009). Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(8), 1120-27.

- 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.
- Sarosi, A., Gonda, X., Balogh, G., Domotor, E., Szekely, A., Hejjas, K., Sasvari-Szekely, M. & Faludi, G. (2008). Association of the STin2 polymorphism of the serotonin transporter gene with a neurocognitive endophenotype in a major depressive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *32*(7), 1667- 672.
- 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.
- Schafer, K., Butters, N., Smith, T., Irwin, M., Brown, S., Hanger, P. & Schuckit, M. (1991). Cognitive performance of alcoholics: a longitudinal evaluation of the role of drinking history, depression, liver function, nutrition, and family history. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *15*(4), 653-660.
- Schan, C. Lee, S.Y., Chang, Y.H., Wu, J.Y., Chen, S.L., Chen, S.H., Hsiao, Y.L., Yang, H.F., Lee, I.H., Chen, P.S., Yeh, T.L., Yang, Y.K. & Lu, R. B. (2011). Neuropsychological functions in Han Chinese patients in Taiwan with bipolar II disorder comorbid and not comorbid with alcohol abuse/alcohol dependence disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *35*(1), 131- 136.
- 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.
- Schmidt, M. (1996). Rey Auditory Verbal Learning Test: A handbook. Los Angeles: Western Psychological Services.
- 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.
- Scholes, K. E. & Martin-Iverson, M. T. (2010). Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, *40*(10), 1635-646.
- Schuckit, M. A., Smith, T. L. & Kalmijn, J. (2013). Relationships among independent major depressions, alcohol use, and other substance use and related problems over 30 years in 397 families. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, *74*, 271–279.
- Schulte M. H., Cousijn J., den Uyl T. E., Goudriaan A. E., van den Brink W., & Veltman D. J. (2014). Recovery of neurocognitive functions following sustained abstinence after

- substance dependence and implications for treatment. *Clinical Psychology Review*, 34, 531-550. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.08.002>
- Schulte, S. J., Meier, P. S. & Stirling, J. (2011). Dual diagnosis clients' treatment satisfaction: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 11, 11-64.
- Schweinsburg, A. D., Schweinsburg, B. C., Nagel, B. J., Eyler, L. T. & Tapert, S. F. (2011). Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction*, 106, 564-573. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03197.x>
- Scott, J., Murray, G., Henry, C., Morken, G., Scott, E., Angst, J., ... Hickie, I. B. (2017). Activation in Bipolar Disorders: A Systematic Review. *JAMA Psychiatry*, 74(2), 189-196. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3459>.
- Serper, M., R., Bergman A., Copersino, M. L., Chou J., Ricarme, D., Cancro, R. (2000a). Learning and memory impairment in cocaine-dependent and comorbid schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 93, 21-32.
- Serper, M. R., Copersino, M., L., Richarme, D., Vandham, N., Cranco R. (2000b). Neurocognitive function- ing in recently abstinent, cocaine-abusing schizophrenic patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 11(2), 205-213.
- Sevy, S., Burdick, K. E., Visweswaraiyah, H., Abdelmessih, S., Lukin, M., Yechiam, E. & Bechara, A. (2007). Iowa gambling task in schizophrenia: a review and new data in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders. *Schizophrenia Research*, 92(1-3), 74-84.
- Sierra-Fitzgerald, O. (2001). Estandarización de la prueba auditivo verbal de Rey. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 3(2), 111- 136.
- Simon H.A. (1975). The functional equivalence of problema solving skills. *Cognitive Psychology* 7, 268-288.
- 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. *The Journal of Applied Psychology*, 74(5), 728-738.
- Smith, D. J., Muir, W. J., & Blackwood, D. H. R. (2006). Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, 8(1), 40-46. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00275.x>
- Smith, J. P. & Randall, C. L. (2012). Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. *Alcohol Research: Current Reviews* 34(4), 414-431.
- Snitz, B. E., Macdonald, 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.

- Song J, Kang S. M., Lee K. M., & Lee J. E. (2015). The protective effect of melatonin on neural stem cell against LPS-induced inflammation. *BioMed Research International*, 854359, 1-13.
- Soria, V. & Urretavizcaya, M. (2009). Circadian rhythms and depression. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 37(4), 222-232.
- Spanagel, R. (2017). Animal models of addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(3), 247-258.
- Stahl, S. (2014). *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Barcelona: Aula Médica.
- Stahl, S. M. (2016). *Psicofarmacología esencial de Stahl: bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas (4ª ed.)*. Madrid: Grupo Aula Médica S. L.
- Stavro K., Pelletier J., Potvin S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addiction Biology*, 18, 203-213.
- 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, 9-104.
- 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.
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press.
- 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. <https://doi.org/10.1080/15402002.2016.1141768>.
- Szerman, N. (2016). Patología dual, enfermedad mental/cerebral. En N. Szerman, C. Roncero & N. Casas (Dir.). *Protocolos de Intervención en Patología Dual*. Barcelona: Edikamed.
- Szerman, N., & Peris, L. (2019). Precision psychiatry and dual disorders. *Journal of Dual Diagnosis*, 14(4), 237-246. <https://doi.org/10.1080/15504263.2018.1512727>.
- Szerman, N., Arias, F., Vega, P., Babín, F. D. A., Mesías, B., Basurte, I., ... Grupo de Investigación del estudio (2011). Estudio piloto sobre la prevalencia de patología dual en pacientes en tratamiento en la Comunidad de Madrid. *Adicciones*, 23, 249-255. <https://doi.org/10.20882/adicciones.149>.
- Szerman, N., Martínez-Raga, J., Peris, L., Roncero, C., Basurte-Villamor, I., Vega, P., ... Casas, M. (2013). Rethinking Dual Disorders/Pathology. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 12(1), 1-10 doi: 10.1097/ADT.0b013e31826e7b6a.
- Szerman, N., Vega, P., Grau-López, L., Barral, C., Basurte-Villamor, I., Mesías, B.,... Roncero, C. (2014). Dual diagnosis resource needs in Spain: a national survey of professionals. *Journal of Dual Diagnosis* 10(2), 84-90.

- 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.
- 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.
- Thoma, P., Wiebel, B. & Daum, I. (2007). Response inhibition and cognitive flexibility in schizophrenia with and without comorbid substance use disorder. *Schizophrenia Research*, *92*(1-3), 168-180.
- 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.
- 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.
- Tolliver, B. K. & Hartwell, K. J. (2012). Implicaciones y estrategias para el manejo clínico del uso simultáneo de sustancias en el trastorno bipolar. *Psiquiatric Annals*, *42*, 190-197.
- Tombaugh TN.(2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical neuropsychology*, *19*, 203-14.
- Torrens, M. (2008). Patología dual: Situación actual y retos de futuro. *Adicciones*, *20*, 315-320.
- Torrens, M., Gilchrist, G. and Domingo-Salvany, A. (2011b). Psychiatric comorbidity in illicit drug users: Substance-induced versus independent disorders. *Drug and Alcohol Dependence* *113*(2-3), 147-156.
- Torrens, M., Mestre-Pinto, J., Montanari, L., Vicente, J., Domingo-Salvany, A. (2017). Patología dual: una perspectiva europea. *Adicciones*, *29*, 3. <https://doi.org/10.20882/adicciones.933>.
- Torrens, M., Rossi, P. C., Martinez-Riera, R., Martinez-Sanvisens, D. & Bulbena, A. (2012). Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: treatment in parallel systems or in one integrated system? *Substance use & Misuse*, *47*(8-9), 1005-14.

- 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, T. M. (2013). Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *Journal of Physiology*, 1074, 323-326.
- Uekermann, J., Daum, I., Schlebusch, P., Wiebel, B. & Trenckmann, U. (2003). Depression and cognitive functioning in alcoholism. *Addiction*, 98(11), 1521-29.
- 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
- Urbán, R., Magyaródi, T. & Rigó, A. (2011). Morningness-eveningness, chronotypes and health-impairing behaviors in adolescents. *Chronobiology International*, 28(3), 238-247. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.549599>
- Uz, T., Akhisaroglu, M., Ahmed, R., & Manev, H. (2003). The pineal gland is critical for circadian Period1 expression in the striatum and for circadian cocaine sensitization in mice. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(12), 2117-23. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300254>
- Valentinuzzi & Akemi-Oda, 2017: Valentinuzzi, V. S., & Akemi-Oda, G. (2017). The timekeeping system: A key organizational element (Cap. 10). En M. E. Valentinuzzi (Ed.), Further understanding of the human machine: The road to bioengineering (pp. 357- 389). New Jersey: World Scientific Publishing Co Pte Ltd.
- Van 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 de Giessen, E., Weinstein, J., Cassidy, C., Haney, M., Dong, Z., & Ghazzaoui, R. et al. (2016). Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Molecular Psychiatry*, 22(1), 68-75.
- van der Werf-Eldering, M. J., Burger, H., Holthausen, E. A., Aleman, A., & Nolen, W. A. (2010). Cognitive functioning in patients with bipolar disorder: association with depressive symptoms and alcohol use. *PloS one*, 5(9), e13032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013032>
- van Os, J., Krabbendam, L., Myin-Germeys, I. & Delespaul, P. (2005). The schizophrenia environment. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(2), 141-145.
- 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.
- Vendrell, P. (2009). Métodos y técnicas en neuropsicología (Cap 1). En C. Junqué, & J. Barroso (Coords.), Manual de Neuropsicología (pp. 17-60). Madrid: Editorial Síntesis.

- Verdejo, A., López-Torrecillas, F., Orozco, C., & Pérez, M. (2002). Impacto de los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de sustancias sobre la práctica clínica con drogodependientes. *Adicciones*, *14*(3), 345-370.
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2009a). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, *56*(1), S48-S62.
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2009b). Neuropsicología y drogodependencias: evaluación, impacto clínico y aplicaciones para la rehabilitación. En M. Pérez- García (Ed.), *Manual de neuropsicología clínica* (pp. 179-208). Madrid: Pirámide.
- Verdejo-García, A., & Tirapu, J. (2011). Modelos neuropsicológicos de adicción (Cap 2). En E. J. Pedrero-Pérez (Coord.), *Neurociencia y adicción* (pp. 47-65). Madrid: Sociedad Española de Toxicomanías.
- Vieta, E. (2015). Staging and psychosocial early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry*, *2*, 483-485.
- Volkow, N. D. (2010). Comorbidity: Addiction and other mental illnesses. National Institute on Drug Abuse. Recuperado de: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/comorbidity-addiction-other-mental-disorders>.
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The brain on drugs: From reward to addiction. *Cell*, *162*(4), 712-725.
- Vonmoos, M., Hulka, L. M., Preller, K. H., Minder, F., Baumgartner, M. R., & Quednow, B. B. (2014). Cognitive impairment in cocaine users is drug-induced but partially reversible: Evidence from a longitudinal study. *Neuropsychopharmacology*, *39*(9), 2200-2210.
- Vosko, A. M., Colwell, C. S. & Avidan, A. Y. (2010). Jet lag syndrome: Circadian organization, pathophysiology, and management strategies. *Nature and Science of Sleep*, *2*, 187-198.
- 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.
- 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.
- Webb I.C. (2017). Circadian rhythms and substance abuse: Chronobiological considerations for the treatment of addiction. *Current Psychiatry Reports*, *19*, 12. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0764-z>
- Weber, D., Skirbekk, V., Freund, I., & Herlitz, A. (2014). The changing face of cognitive gender differences in Europe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(32), 11673-78.
- Wechsler, D. (2001). WAIS-III: Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos-III. Adaptación española (2ª ed.). Madrid: TEA Ediciones.
- Wehr, T. A. (2018). Bipolar mood cycles and lunar tidal cycles. *Molecular Psychiatry*, *23*(4), 923-931.

- Welsh, D. K., Takahashi, J. S., & Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic Nucleus: Cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, 72, 551-577.
- Wetterberg, L., Aperia, B., Gorelick, D. A., Gwirtzman, H. E., McGuire, M. T., Serafetinides, E. A., & Yuwiler, A. (1992). Age, alcoholism and depression are associated with low levels of urinary melatonin. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 17(5), 215-224.
- Woods, S.W. (2003). Chlorpromazine Equivalent Doses for the Newer Atypical Antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 663-667.
- World Health Organization (2004). Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Ginebra: World Health Organization.
- 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, 1554-58.
- 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.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133(11), 429-435.
- Zaidi, Z. F. (2010). Gender differences in human brain: A review. *The Open Anatomy Journal*, 2, 37-55.
- 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, 2631-37.
- 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.

ANEXOS



Proyecto de investigación “Psicobiología de la patología dual”

HISTORIA CLÍNICA

Datos sociodemográficos

Código:	EEAG: _____
Fecha de nacimiento:	Sexo:
Estado civil: Soltero/a Pareja estable / Casado/a Divorciado/a Separado/a Viudo/a	Hijos:
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:

Nombre: Dosis diaria: Duración:

Nombre: Dosis diaria: Duración:

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:

Recaidas: 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 disociada 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
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). 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).
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