



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

LA ALEXITIMIA EN EL TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS Y SU RELACIÓN CON COMORBILIDADES, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Tesis Doctoral presentada por:

RAÚL FELIPE PALMA ÁLVAREZ

Para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría

Directores:

PROF. CARLOS RONCERO

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

DRA. LARA GRAU LÓPEZ

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

Programa de doctorado en Psiquiatría.
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, UAB.
Barcelona, 2021

El Dr. Carlos Roncero y la Dra. Lara Grau López como directores de la tesis

Certifican

Que Raul Felipe Palma Álvarez ha realizado el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada **«La alexitimia en el trastorno por consumo de sustancias y su relación con comorbilidades, evolución y pronóstico»** la cual se ha desarrollado en el Departamento de Psiquiatría de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firman el certificado en Barcelona a

_____ de _____ de 2021

Firmado:

Doctorando:

Raul Felipe Palma Álvarez

Dr. Carlos Roncero

Dra. Lara Grau López

DEDICATORIA

A mis padres, Iris y Raúl. Siempre me habéis apoyado y me habéis inculcado la perseverancia y dedicación para llegar a las metas que me propongo. Los valores que nos habéis transmitido a mí y a mis hermanos nos acompañan siempre y los hacemos evidentes en nuestras acciones. A mi padre, porque me has enseñado el camino de la medicina, me has enseñado el lado más humano y sincero de cuidar a los demás. Tu guía en este camino me ha dado grandes frutos y satisfacciones. A mi madre, por tu amor entregado e incondicional, tu guía y apoyo. Nos has enseñado siempre que seamos críticos y artífices de nuestras decisiones, siempre teniendo en cuenta a los demás. Tus horas dedicadas incondicionalmente a nosotros son el reflejo de esta tesis.

A mis hermanos, Daniel e Iván. Siempre habéis estado a mi lado, me conocéis mejor que nadie y, por ello siempre me habéis dado el mejor consejo y cuidado. Ver vuestras acciones me inspiran, ya que siempre están llenas de bondad y empatía. A Daniel, tu capacidad analítica me infunde una gran admiración y me ha ayudado a analizar esta tesis desde muchos puntos de vista. A Iván, tu gran corazón y la serenidad que siempre transmites cuando más lo he necesitado, me has dado soporte para dar los pasos en esta tesis. La perseverancia que ha hecho que llegue esta tesis a gestarse es gracias a vosotros.

A Juan, no estaría en este punto de mi vida sin lo que me has acompañado y cuidado. Tu fortaleza, esmero y dedicación me han estimulado para siempre continuar a pesar de las adversidades, que más que nadie sabes todo lo que he pasado. Esta tesis refleja todas esas emociones y cuidados a lo largo de los años.

AGRADECIMIENTOS

A Elena Ros, gran amiga y compañera. Por todos estos años de ayuda incondicional, de escucha y consejo. Por todos esos momentos que hemos compartido y vivido, verte primero como mi R mayor y luego adjunta, y ¡luego ver cómo iniciabas tu familia con Albert (a quien también le tengo mi profunda gratitud), familia que ha crecido con la llegada de Aukai y de Danae!. Vivir todos tus logros personales y profesionales, las horas y horas de compañía, poder compartir mi día a día contigo. He aprendido de tu fortaleza, dedicación y organización, de tu sensibilidad, de siempre poder mantener la calma a pesar de todo. En definitiva, esta tesis también es tuya, sin todo lo que me has ayudado y cuidado no estaría en este punto. Por último, toda mi gratitud a tu padre, no sabes cuanto he aprendido de ti Salvador, tu profesionalidad y humanidad me han dejado una gran huella como psiquiatra y persona.

A Carlos Roncero, por abrirme a este mundo de las adicciones y patología dual, por mostrarme el mundo de la investigación desde mis primeras etapas de formación. Esta tesis hace parte de todo lo que he aprendido contigo, no solo a investigar, sino que también la dedicación y empeño que te caracterizan, que ahora son tanto tuyos como míos.

A Lara Grau, gracias por tu apoyo y consejo en los momentos que más los he necesitado. Gracias por ayudarme a tomar el camino más idóneo y abrirme espacio, y por la confianza que has depositado en mí. Admiro tu gran fortaleza, energía, capacidad reflexiva y analítica, y tu visión en perspectiva, y como ello ha hecho que nuestro centro sea objeto de reconocimiento. Esta tesis refleja esos valores y capacidades que me has enseñado.

A Josep Antoni Ramos, Toni mi más profunda gratitud hacia ti. Gracias por escucharme, y por todo tu apoyo y tu confianza. Ver y aprender de tu dedicación, energía, responsabilidad, organización y visión son una gran motivación en mi día a día. Me has enseñado que la práctica clínica diaria requiere también de una gran actividad científica y de investigación. Gracias por la confianza depositada en la formación de nuestros residentes y futuros colegas. Es una gran responsabilidad y espero que esa formación sea un reflejo de nuestro servicio y de los valores que quieres transmitir.

A Constanza Daigre, porque he compartido y aprendido tanto de ti. Gracias por las enseñanzas técnico-académicas, pero sobre todo gracias por abrirme siempre la puerta y darme consejo y guiarme. Esta tesis no sería lo que es sin las horas a tu lado, tu esfuerzo y dedicación son admirables y decirte gracias es poco.

A Germán, gracias por esa gran humanidad que tienes y esa capacidad de reflexión y asertividad; siempre tienes la palabra correcta en el momento justo. Te he visto crecer como psiquiatra y me alegra mucho ahora compartir como adjunto justo en el despacho de al lado, pero me alegra mucho más la amistad incondicional que comparto contigo. Gracias por todo tu apoyo y consejo. A Christian, mi gratitud por todo lo que hemos compartido como residentes primero y luego como adjuntos, pero sobre todo como amigos, gracias por todos esos momentos de apoyo y escucha. A Vanesa, todo tu consejo y el espacio que hemos compartido como tutores y como amigos me han dado mucha energía y sapiencia para continuar cada día con esta tesis. A Marta, tu empatía y serenidad han hecho que esta tesis haya llegado a su puerto gracias a todas las horas que me has escuchado y apoyado. A Nieves, por tu gran corazón y optimismo. Esto siempre quedará conmigo tras tantos años de haber compartido contigo (y los años que vendrán y seguiremos compartiendo). A María, toda tu responsabilidad y dedicación son admirables y un ejemplo a seguir, pero sobre todo

tu amistad sincera. A Stephanie, por tu paciencia conmigo y apoyo incondicional. Tu amistad es una de las mejores cosas que he ganado en Barcelona.

A todo el equipo del CAS y a todos los que han pasado por él. A psicología por su apoyo en esta tesis y por sus horas de ayudarme con mis neurax, gracias Marta y Laia. A mis compañeros psiquiatras que están o que han pasado, especialmente a Pedro y Anna. A trabajo social, especialmente a Lola por sus consejos y guía. A enfermería, sin cuya ayuda nada de esto sería posible. A las educadoras, especialmente a Thais por toda su ayuda y apoyo a nivel personal y profesional. A las administrativas, en especial a Montse por su bondad y dedicación. También agradezco a todo el servicio de Psiquiatría, porque os habéis convertido en una parte importante de mi vida y agradezco mucho compartir mi carrera profesional con todos vosotros.

Finalmente, agradezco a los pacientes que de una forma generosa y desinteresada participan en estudios como el presente. Espero poder retribuirles todo ello a través de mis conocimientos y lo que pueda aportar para la ciencia.

**LA ALEXITIMIA EN EL TRASTORNO POR
CONSUMO DE SUSTANCIAS Y SU RELACIÓN CON
COMORBILIDADES, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO**

Tesis presentada para optar al título de doctor en Psiquiatría por

RAUL FELIPE PALMA ÁLVAREZ

ÍNDICE

PRÓLOGO	21
RESUMEN	25
INTRODUCCIÓN	31
1. Trastorno por consumo de sustancias.....	31
1.1. Definición de sustancia psicoactiva, droga y trastorno por consumo de sustancias.....	31
1.2. Epidemiología de los trastornos por consumo de sustancias.....	33
1.2.1. Epidemiología a nivel mundial.....	33
1.2.2. Epidemiología a nivel europeo	36
1.2.3. Epidemiología en España	38
1.3. Etiopatogenia de los trastornos por consumo de sustancias.....	40
1.3.1. Factores genéticos y epigenéticos.....	41
1.3.2. Factores neurobiológicos.....	44
1.3.3. Factores psicológicos	46
1.3.4. Factores socioambientales.....	47
1.4. Criterios diagnósticos del trastorno por consumo de sustancias.....	48
1.4.1. Criterios diagnósticos y clasificación del trastorno por consumo de sustancias	48
1.4.2. Comorbilidad mental en el trastorno por consumo de sustancias: la patología dual	51

1.5. Tratamiento del trastorno por consumo de sustancias	51
1.5.1. Tratamiento psicoterapéutico	55
1.5.2. Tratamientos farmacológicos.....	56
1.6. Evolución	59
2. Alexitimia en el trastorno por consumo de sustancias.....	62
2.1. Definición y marco histórico de la alexitimia	62
2.2. Epidemiología.....	64
2.2.1. Epidemiología en población general.....	64
2.2.2. Epidemiología en pacientes con trastorno pos consumo de sustancias.....	65
2.3. Aspectos neurobiológicos relacionados con el trastorno por uso de sustancias	66
2.4. Evaluación de la alexitimia	69
2.5. Alexitimia en los trastornos por consumo de sustancias: implicación clínica.....	72
2.5.1. Alexitimia como factor de riesgo.....	72
2.5.2. Alexitimia y patología dual	75
2.5.3. Alexitimia y severidad del trastorno por consumo de sustancias.....	77
2.5.4. Alexitimia y la calidad de vida en pacientes con trastornos por consumo de sustancias	78
2.5.5. Alexitimia y el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias: el rol en las recaídas y adherencia al tratamiento	79

JUSTIFICACIÓN	85
HIPÓTESIS	91
1. Hipótesis general	91
2. Hipótesis específicas	91
OBJETIVOS	95
1. Objetivo general	95
2. Objetivos específicos	95
RESULTADOS / PUBLICACIONES.....	99
1. Artículo 1: Alexithymia in patients with substance use disorders and its Relationship with psychiatric comorbidities and health-related quality of life.....	99
2. Artículo 2: Is alexithymia related to retention and relapses in patients with substance use disorders?: a one year follow-up study	109
DISCUSIÓN.....	121
1. Niveles y prevalencia de alexitimia en pacientes con trastorno por consumo de sustancias	122
2. Alexitimia y su relación con el trastorno por consumo de sustancias y la patología dual.....	123
2.1. Alexitimia y su relación con el trastorno por consumo de sustancias	123
2.2. Alexitimia y su relación con la patología dual.....	125

3. Alexitimia y su relación con rasgos y síntomas psicológicos	128
3.1. Alexitimia y su relación con depresión y ansiedad	128
3.2. Alexitimia e impulsividad.....	130
4. Alexitimia y calidad de vida en pacientes con trastorno por consumo de sustancias	130
5. La relación entre la alexitimia con las recaídas y la adherencia	132
6. Propiedades psicométricas de la TAS-20 en población española con trastorno por consumo de sustancias	133
7. Limitaciones y fortalezas	135
8. Líneas de investigación a futuro	138
CONCLUSIONES	143
ANEXOS	147
Artículo 3: A confirmatory factor analysis of 20-item Toronto Alexithymia Scale in Spanish patients with substance use disorder	147
BIBLIOGRAFÍA	171

PRÓLOGO

PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral es el trabajo de cuatro años del doctorando bajo la supervisión de los Drs. Roncero y Grau López en la Sección de Adicciones y Patología Dual del Hospital Vall d'Hebron. Se estructura bajo las directrices y normativas para tesis doctorales aprobada por el Consejo del Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Universitat Autònoma de Barcelona por compendio de publicaciones.

Los estudios que conforman esta tesis pertenecen a una misma línea de investigación en relación a la alexitimia en el trastorno por uso de sustancias desde diversos puntos de vista clínicos. Los artículos se encuentran en revistas indexadas y con alto factor de impacto. Las publicaciones que conforman esta tesis doctoral son:

1. **Palma-Álvarez RF**, Ros-Cucurull E, Daigre C, Perea-Ortueta M, Serrano-Pérez P, Martínez-Luna N, Salas-Martínez A, Robles-Martínez M, Ramos-Quiroga JA, Roncero C, Grau-López L. Alexithymia in Patients with Substance Use Disorders and its Relationship with Psychiatric Comorbidities and Health-Related Quality of Life. *Front. Psychiatry* 2021; 12: 659063. doi: 10.3389/fpsy.2021.659063
2. **Palma-Álvarez RF**, Ros-Cucurull E, Daigre C, Perea-Ortueta M, Martínez-Luna N, Serrano-Pérez P, Sorribes-Puertas M, Ramos-Quiroga JA, Grau-López L, Roncero C. *Addict. Behav.* 2021; 113: 106681. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106681.
3. **Palma-Álvarez RF**, Daigre C, Ros-Cucurull E, Perea-Ortueta M, Serrano-Pérez P, Ortega-Hernández G, Ramos-Quiroga JA, Grau-López L, Roncero C. A confirmatory factor analysis of 20-item Toronto Alexithymia Scale in Spanish patients with substance use disorder. En revisión por pares (ver anexos).

RESUMEN

1.1. Resumen

La alexitimia es un constructo que engloba las dificultades en la identificación y descripción de las emociones, disminución en la fantasía y vida interna, así como también un pensamiento más concreto centrado en aspectos externos y alejados de la vida emocional interna. Se considera que la presencia de alexitimia es un factor que tiene un profundo impacto en la regulación emocional, siendo dicha regulación emocional un factor clave en el trastorno por consumo de sustancias. Se conoce que la presencia de alexitimia en pacientes con trastorno por consumo de sustancias es elevada. Sin embargo, hay desconocimiento en muchas áreas de cómo la alexitimia se relaciona con las adicciones desde un punto de vista clínico, incluyendo: relación con rasgos psicológicos y la comorbilidad psiquiátrica, su asociación con la calidad de vida y el impacto o influencia que podría tener en las recaídas y adherencia al tratamiento. Además, dichos factores apenas han sido estudiados en población española.

Por lo anterior, el objetivo de la presente tesis, que se presenta por compendio de publicaciones, es profundizar en el conocimiento de la alexitimia en el trastorno por consumo de sustancias en población española, incluyendo la correlación y mutua interacción entre la alexitimia y las comorbilidades psiquiátricas en pacientes con trastorno por uso sustancias, con respecto a la evolución, adherencia al tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

El primer estudio señala unos altos niveles y una alta prevalencia de alexitimia (41.3%) en pacientes españoles con trastorno por consumo de sustancias. Además, los niveles de alexitimia eran mayores en pacientes con niveles mayores de depresión y ansiedad,

en los pacientes más impulsivos y en aquellos que presentaban comorbilidad psiquiátrica (especialmente trastorno del ánimo y psicóticos). Además, la alexitimia se asociaba con una peor calidad de vida y con mayor severidad de la adicción. Al realizar un análisis multivariante, la alexitimia se relacionaba de forma independiente con ansiedad rasgo, impulsividad y el componente físico de la calidad de vida.

El segundo estudio valoraba de forma longitudinal la relación entre la alexitimia y la adherencia y el momento de recaída de pacientes con trastorno por consumo de sustancias. A través de análisis de supervivencia de Kaplan Meier y regresiones de Cox se observa que la alexitimia tiene una relación con menor tiempo de adherencia al tratamiento y con recaídas más tempranas.

El último trabajo analiza las características psicométricas de la Escala Toronto de Alexitimia de 20 ítems (TAS-20) en pacientes españoles con trastorno por consumo de sustancias a través de análisis de fiabilidad y un análisis factorial confirmatorio. Se analiza dicha escala dado que se considera que es el Gold Estándar de evaluación de la alexitimia, siendo la primera vez que se analiza la TAS-20 en pacientes españoles con adicciones. Se observó una buena fiabilidad en general y unas características psicométricas adecuadas; aunque hay que señalar que uno de los factores de esta escala (el factor que evalúa el pensamiento orientado a lo externo) no se ajusta de una forma adecuada, siendo esto ya reportado en otros estudios que evaluaban esta escala en pacientes con trastorno por consumo de sustancias en otros idiomas y culturas.

Se puede concluir que la alexitimia es un factor fuertemente relacionado con el trastorno por consumo de sustancias desde distintos puntos de abordaje clínico. Siendo por ello importante su valoración en la clínica diaria y realizar un abordaje para los déficits que representa dicho constructo.

1.2. Abstract

Alexithymia is a construct that encompasses difficulties in the identification and description of emotions, a decrease in fantasy and internal life, as well as a more concrete thinking focused on external aspects and away from the internal emotional life. The presence of alexithymia is considered to be a factor that has a great impact on emotional regulation, such emotional regulation being a key factor in substance use disorder. The presence of alexithymia in patients with substance use disorder is known to be high. However, there is a lack of knowledge in many areas of how alexithymia is related to addictions from a clinical point of view, including the relationship with psychological traits and psychiatric comorbidity, its association with quality of life, and the impact or influence it could have on relapses and adherence to treatment. Furthermore, these factors have scarcely been studied in the Spanish population.

Therefore, the objective of this thesis, which is presented by compendium of publications, is to deepen the knowledge of alexithymia in substance use disorder in the Spanish population, including the correlation and mutual interaction between alexithymia and psychiatric comorbidities, the association with quality of life, the relationship with the adherence to treatment and substance use relapse.

The first study indicates high levels and a high prevalence of alexithymia (41.3%) in Spanish patients with substance use disorder. Furthermore, alexithymia levels were higher in patients with higher levels of depression and anxiety, in more impulsive patients, and in those with psychiatric comorbidity (especially mood and psychotic disorders). In addition, alexithymia was associated with a poorer quality of life and with greater severity of addiction. When performing a multivariate analysis, alexithymia was independently related to trait anxiety, impulsivity, and the physical component of quality of life.

The second study evaluated longitudinally the relationship between alexithymia and adherence and the time of relapse in patients with substance use disorder. Through Kaplan Meier survival analysis and Cox regressions, it was observed that alexithymia has a relationship with a shorter time of adherence to treatment and with earlier relapses.

The latest work analyzes the psychometric characteristics of the 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) in Spanish patients with substance use disorder through reliability analysis and a confirmatory factor analysis. This scale is analyzed since it is considered to be the Gold Standard for the assessment of alexithymia, being the first time that the TAS-20 has been analyzed in Spanish patients with addictions. It is a question of good reliability in general and adequate psychometric characteristics; Although it should be noted that one of the factors of this scale (the factor that evaluates externally oriented thinking) does not fit it in an adequate way, this being already reported in other studies that evaluated this scale in patients with substance use disorders in other languages and cultures.

It can be concluded that alexithymia is a factor strongly related to substance use disorder from different points of clinical approach. For this reason, its assessment in the daily clinic and to carry out an approach to the deficits represented by said construct is important.

INTRODUCCIÓN

1. TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

1.1. Definición de sustancia psicoactiva, droga y trastorno por consumo de sustancias

Se define como *sustancia psicoactiva* a toda sustancia que genera efectos en el sistema nervioso central (SNC) modificando la conducta-comportamiento, cognición y vida afectiva del que la usa (1-3). Las sustancias psicoactivas pueden ser divididas de diversas formas, entre ellas por su efecto en el SNC (depresoras, estimulantes, etc.) o por su situación socio-legal (de uso médico, legales e ilegales) (2). El término *droga* tiene un uso amplio y variado tanto de forma coloquial como técnico-científica. Desde el punto de vista médico, el término *droga* se relaciona con sustancias con efecto fisiológico y bioquímico que tienen potencial para curar, modificar o prevenir enfermedades (2). Usado de forma coloquial (y en ocasiones científico), el término *droga* se relaciona con sustancias psicoactivas (principalmente ilegales) que tienen potencial para generar problemas de salud físico y mental (2).

La adicción o trastorno por consumo de sustancias (tanto lícitas como ilícitas) se define como un trastorno caracterizado por un proceso recurrente de consumos de intensidad variable de sustancias psicoactivas que generan de forma gradual una dependencia fisiológica y mental (acompañados de fenómenos de *tolerancia* y *abstinencia*) que genera unas repercusiones físicas, psicológicas, médicas y sociales (2,4-6). La naturaleza crónica acompañado de las recaídas son características de este trastorno (4,7,8).

En relación a lo anterior es importante entender los términos de *abstinencia* y *tolerancia*. Por una parte, la abstinencia se

definiría como los cambios biológicos, cognitivos, emocionales y conductuales que aparecen o se asocian cuando hay una disminución de concentración de una determinada sustancia en el cuerpo (tanto en sangre como en tejidos) tras un periodo de uso prolongado o en altas cantidades (2,5,6). El término tolerancia se refiere a la disminución del efecto fisiológico y mental que una misma cantidad de sustancia genera, o lo que es lo mismo, la necesidad de aumentar la cantidad de sustancia para mantener los mismos efectos o evitar presencia de síntomas abstinenciales (2,7,9).

El término *adicción* ha tenido grandes cambios en su definición y grandes controversias a lo largo de la historia, especialmente en los últimos años (10). Específicamente, en su concepción actual, el término *adicción* hace referencia al trastorno neuropsiquiátrico de carácter crónico caracterizado por el uso de una sustancia de forma compulsiva y sin control, con una marcada búsqueda de la misma, asociado a un marcado y recurrente deseo (o *craving*) a pesar de las consecuencias negativas que se asocian a ese consumo de sustancia (4,10,11). Hay que resaltar que en esta definición solamente se describe la adicción a sustancias y no se está conceptualizando las llamadas adicciones comportamentales. De esta forma es importante tener en cuenta que «*adicción*» podría ser sinónimo de «*drogodependencia*» o «*drogadicción*» (11). Dadas las particularidades que engloba el término se puede encontrar un espectro de gravedad dentro del mismo, por lo que durante mucho tiempo se han utilizado términos como uso, mal uso, uso excesivo, abuso y dependencia para describir mejor ese espectro (10,12,13). Siguiendo este concepto de espectro, la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV) recogía los términos *abuso* y *dependencia*, incidiendo que el primero abarcaba el espectro más leve de la adicción y el segundo hacía referencia a los cuadros más severos (10,12,14). En la actualidad el término *trastorno por consumo de sustancias* que propone la quinta edición del DSM (DSM-5) recoge todo el espectro y gradúa el mismo entre

leve, moderado y severo (4,6,10). Así, finalmente el DSM-5 incluye, no sólo las alteraciones psicofisiológicas que causan las sustancias (tolerancia y abstinencia), sino que también señalan las alteraciones cognitivas del trastorno por consumo de sustancias como la pérdida del control en el uso de una determinada sustancia (4,11).

De acuerdo al DSM-5 y a la versión actual de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-11), hay muchas sustancias que pueden ser consideradas dentro del trastorno por consumo de sustancias (4,15). Dentro de estas sustancias se encuentran: opioides, hipnosedantes, cannabinoíes y ansiolíticos, cocaína y sustancias psicoestimulantes tipo anfetaminas, inhalantes, solventes volátiles, tabaco y otras (hay que contemplar que entre las dos clasificaciones hay pequeñas y sutiles diferencias en cuanto como clasifican o si consideran una sustancia adictiva) (4,11,15). Desde un punto de vista biológico, cada una de estas sustancias tiene una patofisiología diferente; sin embargo, comparten mecanismos a nivel cerebral, genético, psicosocial y ambiental. Por ello es importante tener en cuenta que el trastorno por consumo de sustancias no se desarrolla tras un único consumo de una sustancia específica y presenta muchos factores de riesgo, incluidos factores genéticos, neurobiológicos, perinatales, psicológicos, sociales y ambientales (5-7,11,16-22).

1.2. Epidemiología de los trastornos por consumo de sustancias

1.2.1 Epidemiología a nivel mundial

Analizar la epidemiología del trastorno por consumo de sustancias es difícil dadas las complejidades propias del trastorno, las propias diferencias entre regiones y países, herramientas de cribado usadas para valorar la incidencia y prevalencia (no hay un Gold Estándar de medición), el tipo de estudio, el ambiente donde se realiza o ejecuta un determinado análisis (por ejemplo, población general vs. atención primaria vs. atención especializada), la población analizada, etc. (7,23-28).

Globalmente se calcula que los casos de trastorno por consumo de sustancias han aumentado un 33.5% entre 1990 y 2017 (29) y que en el 2018 existían 269 millones usuarios de drogas (5.3% de la humanidad) (25), de estos usuarios aproximadamente 100 millones cumplirían criterios de trastorno por consumo de sustancias en 2016 (1320.8 por cada 100000 personas) (27). La incidencia a nivel global de trastorno por consumo de sustancias en 2017 se calculaba en 100.24 por cada 100000 personas (29).

Entre las diferentes sustancias, el alcohol es la sustancia más usada calculándose que en 2016 aproximadamente 32.5% de la humanidad bebía alcohol, o lo que es lo mismo, 2.4 mil millones de personas (esta cantidad hace referencia a la cantidad de usuarios de alcohol, incluyendo tanto personas que cumplen como las que no cumplen criterio de trastorno por consumo de alcohol) (30). El cannabis es la sustancia ilegal que más usuarios presenta a nivel global, contando aproximadamente 192 millones de personas (25) de las que aproximadamente el 10% cumpliría criterios de trastorno por consumo de cannabis (31), además se calcula que su incidencia fue del 31.9% en 2017 de entre todas las sustancia ilegales (29). Por otra parte la ONU comunica que los usuarios de opioides a nivel mundial son alrededor de 58 millones (25). Sin embargo, si se tiene en cuenta los pacientes que cumplen criterio de trastorno por consumo de opioides, el estudio Global Burden Disease 2016 calculaba que 26.8 millones de personas cumplirían estos criterios en 2016 (7,27). En todo caso, hay que tener en cuenta que el trastorno por consumo de opioides es el trastorno que mayor incidencia tuvo globalmente en 2017 (29). Con respecto al uso de psicoestimulantes hay que mencionar que el consumo de cocaína y anfetaminas/metanfetaminas tiene prevalencias desiguales entre regiones. Se calcula que en 2018 había unos 27 millones de usuarios de anfetaminas/metanfetaminas y 19 millones de usuarios de cocaína en todo el mundo (25); aunque hay que tener en cuenta que hay pocos estudios publicados sobre este tema.

En el informe mundial sobre droga de la ONU del 2020 se señalaba que en 2017 hubo 167000 muertes asociados al trastorno por consumo de sustancias y que ello significaba la pérdida de 21 millones de años por discapacidad o muerte (25). Es importante tener en cuenta que entre el 2006 y el 2016 el número de muertes asociado al trastorno por consumo de sustancias aumentó un 16% (32). La mortalidad relacionada con el uso de cualquier sustancia ha aumentado más de 47% entre el 2000 y el 2016, siendo el uso de sustancias ilegales las que más explicaban ese aumento (33). Analizando entre sustancias, el alcohol tiene una tasa de mortalidad estandarizada para la edad de 33.0 por cada 100000 muertes y para las sustancias ilegales es de 6.9 por cada 100000 muertes en el 2015 (28). La Organización Mundial de la Salud (OMS) calculaba que en 2016 aproximadamente el 5.3% de las muertes en el planeta se relacionaban con el uso de alcohol (3 millones de muertes) y además era la sustancia responsable del 7.2% de las muertes prematuras (en personas menores de 69 años) (34,35), siendo la séptima causa de muerte en el 2016 (30). Además, analizando por sexos, el alcohol contaba con el 6.8% y el 2.2% de las muertes ajustada a la edad en hombres y mujeres respectivamente (30).

En cuanto a la mortalidad asociada al uso de psicoestimulantes, hay que señalar un metanálisis reciente sobre la mortalidad asociada al uso de cocaína que incluía más de 170000 personas y reportaba que la mortalidad era de 1.24 por cada 100 personas/año (IC 95% = 0.86 - 1.78) (36). Dicha mortalidad es similar en el caso de las anfetaminas, calculándose una mortalidad de 1.14 por cada 100 personas/año en un metanálisis basado en 30 estudios (25 estudios de cohortes) (37). Sin embargo, de entre todas las sustancias, los opioides siguen representado las sustancias con mayor porcentaje de muertes asociadas al trastorno por consumo de sustancias, llegando a estar involucrado en el 66% de las muertes asociadas al trastorno por consumo de sustancias en 2017 (más de 110000 muertes) (25). Las muertes asociadas a opioides han sido una alarma en los últimos

años dado que en Estados Unidos la mortalidad por el uso de estas sustancias se ha doblado en las últimas dos décadas (25), llegando a haber más de 70000 muertes asociadas a opioides en 2019 en dicha nación (38).

Finalmente es importante tener en cuenta que la pandemia debido a la infección causada por el virus coronavirus de 2019 o SARS-CoV-2 (COVID-19) ha tenido un impacto importante en el uso general de todas las sustancias. Ello se debe a que el tráfico de estas sustancias ha tenido grandes cambios y que en el contexto de los confinamientos realizados en cada país o región han hecho que el uso de determinadas sustancias aumente o que no haya disponibilidad de las mismas en determinados momentos (25). Además, hay que tener en cuenta que los pacientes que presentan trastorno por consumo de sustancias son un colectivo vulnerable para la infección por COVID-19 desde un punto de vista de morbilidad y mortalidad (25).

1.2.2. Epidemiología a nivel europeo

Europa es una región donde el uso de sustancias tiene una alta prevalencia, aunque hay que contemplar que hay grandes diferencias en cuanto al tipo de sustancia consumida entre las diversas zonas de Europa (27,39). La cantidad de usuarios que usan sustancias y los que cumplen criterios de trastorno por uso de sustancia es variable según los diferentes informes y reportes. Así por ejemplo, La ONU reporta que hay aproximadamente 4388000 de personas con uso de sustancias ilegales en Europa (25), mientras que en el reporte de 2020 del Observatorio Europeo de las Drogas y las Adicciones (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction - EMCDDA) calcula una cifra más 35500000 (que incluiría todos los países de la Unión Europea, Noruega y Turquía, pero no incluiría muchos de los países del Este, incluida Rusia) (39). En 2016, el Global Burden Disease group (GBD) calculaba que en toda Europa (incluyendo Europa occidental, central y oriental) podían haber más de 24 millones de persona es que cumplirían criterios

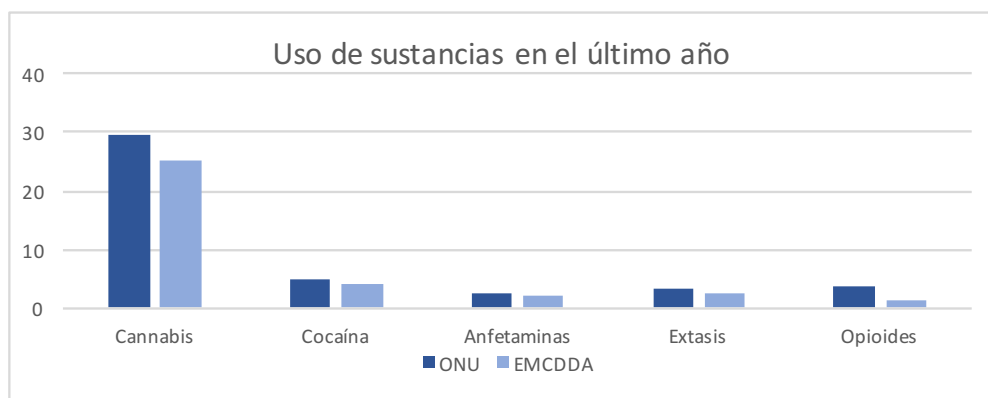
de trastorno por uso de sustancias (incluyendo alcohol y sustancias ilegales) (27).

Analizando por sustancias, Europa es la región con mayor consumo de alcohol per cápita en todo el mundo (34). Se calcula que 17620000 de europeos cumplían criterios para trastorno por uso de alcohol en el 2016. Es importante recalcar que hay grandes diferencias en las prevalencia del trastorno por uso de alcohol entre el oeste de Europa y el este (27). En segundo lugar, en cantidad de usuarios en Europa se encuentra el cannabis. El EMCDDA en su último reporte señala que aproximadamente 25.2 millones de europeos de entre 15 y 64 años habían usado dicha sustancia en el último año (7.6%) (39). En cuanto al uso de cocaína, 4.3 millones de europeos entre 15 y 64 años habían usado dicha sustancia en el último año, representando el 1.3% de toda la población en Europa (39). El GBD calculaba que 986900 personas cumplían criterios de trastorno por uso de alcohol en 2016 (27). Hay que tener en cuenta que la cocaína es una de las sustancias que más ha incrementado su incautación en los últimos años (39). Los usuarios entre 15 y 64 años de anfetaminas (incluyendo MDMA) en el último año se sitúan en cifras similares a las de cocaína, calculándose unos 4.7 millones de usuarios (2.7 y 2.2 millones de usuarios para MDMA y otras anfetaminas respectivamente) (39). Finalmente, el EMCDDA en su último reporte calculaba que el uso de opioides en el último año era de aproximadamente 1.3 millones de europeos entre los 15 y 34 años.

Finalmente es importante señalar que las muertes inducidas por sustancias en la Unión Europea se encuentran en 22.3 por cada millón de personas. En el 82% de los casos las muertes se relacionaban con el uso de opioides (39). Aunque la situación epidemiológica en cuanto al uso de opioides en Europa es diferente que en Estados Unidos (40), es importante tener en cuenta que el uso de opioides de prescripción ha tenido incrementos en los últimos años en Europa (41). Otro punto a tener en cuenta sobre la mortalidad asociada

a las diferentes sustancias es que el alcohol ha presentado una disminución progresiva de las muertes asociadas al mismo en toda Europa (32,42).

Figura 1. Estimaciones en millones de personas del uso de sustancias ilegales en el último año en Europa según el reporte mundial sobre drogas de 2020 de la ONU (25) y el reporte de 2020 del EMCDDA* (39).



* Hay que tener en cuenta que el reporte del EMCDDA recoge datos de la Unión Europea, Noruega y Turquía solamente.

ONU: Organización de las Naciones Unidas; EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (Observatorio Europeo de las Drogas y las Adicciones).

1.2.3. Epidemiología en España

La información epidemiológica sobre el uso de sustancias en España proviene principalmente de los informes realizados por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD) a través de los informes del Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). Esta sección se basa especialmente en la información dada por los entes anteriores a través del Programa de Encuestas sobre Alcohol y Otras Drogas en España 2019/2020 (EDADES) y del *Informe 2020 de Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Informe 2020* (43,44). La encuesta EDADES tiene información recogida desde 1995 en población general en edades comprendidas entre los 15 y 64 años. Específicamente, el último informe se basa en 17899 encuestas realizadas en toda España justo

previo al confinamiento dado por el COVID-19 (43). El informe 2020 por su parte recoge informe de diversos capítulos, teniendo datos en algunos de los capítulos desde 1987. Es importante resaltar que el capítulo 1 de dicho informe recoge los datos de la encuesta ESTUDES (Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias) que recoge información sobre el uso de sustancias en estudiantes entre los 14 y 18 años desde 1994 hasta 2018 (44).

El alcohol es con diferencia la sustancia más usada a nivel nacional. Según el último reporte del OEDA, el 77.2% de los españoles entre los 15 y 64 años había consumido alcohol en el último año y el 63.0% en los últimos 30 días. De forma alarmante, el 8.8% comentaba un uso diario en los últimos días. En cualquier caso, en este informe señalan que podía haber un uso problemático o de riesgo en el 5.6% de la población y hasta 1.4% podría tener una dependencia a alcohol (43). Además, hay que señalar que hay grandes diferencias en el uso de alcohol entre sexos y que aquellos que afirmaban un uso diario de alcohol tenían mayor probabilidad de haber presentado intoxicaciones etílicas y uso de otras sustancias (43).

En relación al uso de cannabis, es la sustancia ilícita más usada tanto en población entre los 14 y 18 (44) como en población entre los 15 y 64 años (43). En esta última población, el uso de cannabis en el último año y en los últimos 30 días se situó en 10.5% y 8.0% respectivamente para el año 2019, mientras que el uso diario y problemático en 2.9% y 1.9% respectivamente (43). El número medio de unidades de cannabis consumidas se situó en 2.9U/día en el 2019 y casi siempre se asociaba a tabaco (86.9% de los encuestados) (43). El inicio de uso de esta sustancia se sitúa a los 14.9 años según el informe 2020 (44); sin embargo, la última encuesta EDADES lo situaba en 18.5 años (43).

La cocaína es el principal psicoestimulante ilícito consumido en España, situándose el uso de esta sustancia en el último año en 2.5% en población entre los 15 y 64 años (1.2% en el último mes). Los

otros psicoestimulantes ilícitos usados tienen proporciones mucho menores, siendo para el éxtasis 1% y para otras anfetaminas 0.7% en el último año (43). Por término medio, el inicio de uso de cocaína se sitúa a los 15.2 años (44).

Aunque el uso reportado de heroína es bajo, situándose en 0.1% en el último año en población entre los 15 y 64 años en 2019 (43), está involucrada (todos los opioides) en la mayor parte de muertes asociadas al uso de drogas (44). La edad media de inicio de uso de la heroína es similar al de otras sustancias ilegales, situándose en los 14.5 años (44). Hay que señalar que el uso de analgésicos opioides es bajo, pero ha aumentado progresivamente en los últimos años (43).

En general, todas las sustancias (tanto legales como ilegales) son mayoritariamente consumidas por hombres, excepto por los fármacos hipnosedantes y analgésicos opioides que tienen mayor representación de mujeres (43). Por otra parte, el policonsumo (uso de dos o más sustancias) se situaba en 40.4% en el 2019 y el uso exclusivo de una sustancia era de 44.7% en el mismo marco temporal en población entre 15 y 64 años, siendo los hombres los que presentaban más frecuentemente policonsumo (43).

1.3. Etiopatogenia del trastorno por uso de sustancias

El trastorno por uso de sustancias es una patología compleja en la que intervienen muchos factores, incluyendo factores genéticos, neurobiológicos, psicológicos, ambientales y sociales, entre otros. Dada esta complejidad, se entiende que en este grupo de patologías intervienen múltiples mecanismos no lineales (y no excluyentes o incluyentes) que de forma progresiva llevan a un estado de uso crónico y recurrente que genera importantes consecuencias al individuo (7,16-19,22,45). En diversos trabajos modernos se considera que para que exista una adicción es necesario que confluyan tres factores (7,19,22,31,46):

- Riesgo biológico (genético, epigenético, arquitectura y neurocircuitos cerebrales, etc.)
- Riesgo ambiental (antecedentes perinatales, social, cultural, trauma, etc.)
- Uso de una sustancia

En cualquier caso, estos factores serían considerados de riesgo pero no es posible predecir en la actualidad qué individuo tiene una mayor predisposición. Además, esos factores interactúan entre sí, y de esta forma, el proceso adictivo se iniciaría tras consumos esporádicos de una determinada sustancia y de forma progresiva habría una pérdida en el control sobre el uso de una determinada sustancia hasta llegar a desarrollar como tal una dependencia, pasando por etapas intermedias de *craving*, disforia y aumento de impulsividad/compulsividad (5,6). En este sentido varios autores han conceptualizado las adicciones en un modelo de tres etapas (siguiendo un curso recurrente): intoxicación/ *binge*, abstinencia/ afecto negativo, y finalmente anticipación/ preocupación/ *craving* (5,6,47).

1.3.1. Factores genéticos y epigenéticos

El riesgo genético y epigenético en el proceso de las adicciones en los últimos años ha tenido grandes avances gracias a nuevas técnicas de análisis. Los primeros estudios en genética iniciaron con estudios en familias y en gemelos, yendo a la actualidad al estudio de genes y diferentes marcadores mucho más específicos (46,48). En cualquier caso, se considera que los factores genéticos pueden contribuir con hasta un 50% del riesgo para una adicción (22). En estudios de cohortes en gemelos y metanálisis se ha observado una alta heredabilidad. Por ejemplo, en el más reciente metanálisis en alcohol y en cannabis donde estudiaban el uso de sustancias en estudios longitudinales llevados en gemelos encontraron que el riesgo de heredabilidad para alcohol era de 49.0% (IC 95%= 43.0-

53.0) y en el caso de cannabis era de 51.4% [IC95%= 37.9-64.9] en hombres y de 58.5% (IC 95%= 44.3-72.7) en mujeres (49,50).

Las investigaciones en genética han estudiado asociaciones entre genes y polimorfismos de nucleótidos que intervienen en la neurotransmisión, ya sea en el metabolismo directo, receptores, o señalización (46,51,52). Sin lugar a dudas, la dopamina y toda la señalización en el circuito de la recompensa es la más implicada y también la más estudiada en las adicciones (22,52). Hay que tener en cuenta que muchos otros neurotransmisores están también implicados, incluyendo glutamato, serotonina, GABA (ácido gamma-aminobutírico), noradrenalina entre otros (7,51). Además, hay que señalar que fisiológicamente existe un sistema opioide y endocanabinoide endógeno que se relacionan estrechamente (pero no exclusivamente) con el uso de opioides y cannabis (7,22,47). En la actualidad los estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés: *genome-wide association study*) representan una buena herramienta para valorar asociaciones genéticas con las diferentes adicciones ya que realiza un análisis estadístico imparcial de una gran cantidad de polimorfismos en todo el genoma (ver Tabla 1) (51,53-56). En todo caso, hay que tener en cuenta que muchos de los estudios señalan una estrecha asociación a nivel genético entre el trastorno por consumo de sustancias y otros trastornos mentales (53,55,57).

Tabla 1. Metanálisis publicados en PUBMED en los últimos dos años (enero de 2019 y marzo de 2021) sobre GWAS y TCS (excluyendo tabaco).

Autores y año	N (casos con TCS)	Sustancia analizada	Conclusiones
<i>Johnson et al., 2020</i> (54)	20,916	Cannabis	Hay una vulnerabilidad genética asociada al uso de cannabis y trastorno por consumo de cannabis. Además, la vulnerabilidad genética es compartida no solo con el trastorno por uso de cannabis sino con otras patologías mentales
<i>Zhou et al., 2020</i> (53)	435,563	Alcohol	Este metanálisis encontró 29 variantes (loci) de riesgo, siendo 19 de ellas nuevas para la ciencia. Algunas de estas variantes son compartidas con otros trastornos.
<i>Cabana-Domínguez et al., 2019</i> (55)	2,085	Cocaína	Varias regiones genómicas se asociaron a la dependencia de cocaína y además hay una vulnerabilidad compartida entre este trastorno y otros trastornos mentales
<i>Liu et al., 2019</i> (56)	1'200,000	Alcohol y tabaco	Este estudio encontró 566 variantes genéticas (en 406 loci) que se relacionaban con el consumo de tabaco y alcohol consumo de alcohol en sus diferentes etapas.

*TCS: trastorno por consumos de sustancias

Finalmente, el uso de sustancias tiene un impacto en la expresión génica y de esta forma los estudios en epigenética han tenido un gran impacto para entender la patofisiología y posibles dianas terapéuticas en los últimos años (46). Hay muchos mecanismos epigenéticos implicados en las adicciones, los más estudiados son la acetilación y metilación en las histonas, patrones de metilación en el ADN (ácido desoxirribonucleico) y los estudios en ARN (ácido ribonucleico) no codificante (46,58,59). En general, se considera que hay una mayor acetilación de histonas y una menor metilación de

las mismas en el trastorno por uso de sustancias (59). Por otra parte, en relación a los ARN no codificantes hay que tener en cuenta que podrían haber diferencias en su expresión de acuerdo a la sustancia usada y si el consumo es agudo o crónico; en todo caso podrían tener un potencial en el diagnóstico y tratamiento (60). El estudio de los mecanismos epigenéticos podría ser un campo para entender las recaídas y en ese sentido, podrían ser dianas terapéuticas (61).

1.3.2. Factores neurobiológicos

La neurobiología de la adicción está asociada a un proceso donde juegan parte varios neurocircuitos y neurotransmisores. Siguiendo el modelo desarrollado por Nora Volkow en sus diferentes investigaciones, encontramos que la adicción es un proceso con tres estados (5,6,22,47):

1. Intoxicación asociada a uso excesivo de una sustancia.
2. Un proceso de afecto negativo asociado a abstinencia.
3. Una preocupación y anticipación asociados a un intenso deseo de consumo (*craving*).

Cada uno de estos tres estados tiene un proceso neurobiológico subyacente donde intervienen neurocircuitos y neurotransmisores específicos. Además, hay que tener presente que el proceso adictivo se inicia tras consumos esporádicos y de forma progresiva se va perdiendo el control sobre el uso de una determinada sustancia hasta llegar a desarrollar como tal una dependencia, presentando un modelo recurrente de tres intoxicación/ binge, abstinencia/ afecto negativo, y finalmente anticipación/ preocupación/ craving (5,6,22,47).

Analizando cada uno de los procesos anteriores, se encuentra que el primer estado (intoxicación o uso agudo de una sustancia) se relaciona a grandes rasgos con la liberación aguda de dopamina y con el circuito de recompensa (5,62). Este primer estado corresponde

bien con la teoría clásica de la neurobiología de las adicciones, que implica que las vías mesocórtico-límbicas dopaminérgicas son las principales implicadas en las adicciones, específicamente las proyecciones del área tegmental-ventral hacia el núcleo accumbens (62). Específicamente, esta primera etapa implica que el uso de sustancias libera dopamina en el núcleo accumbens, siendo casi el mismo mecanismo relacionado con la motivación y refuerzo natural de actividades como la alimentación o el sexo (5,22,62). Hay que contemplar que en esta etapa también hay otros factores implicados, tales como una liberación de péptidos opioides y neuromodulación por acetilcolina, GABA, serotonina y el sistema endocanabinoide (6). Finalmente, el uso repetido de sustancias hace que la respuesta a las mismas se module, por lo que la liberación es menor y puede aparecer incluso como respuesta a algún estímulo (5).

En la segunda etapa, el uso de sustancias de forma crónica genera estados donde prima la disforia, irritabilidad y otros efectos negativos que se relacionan a nivel neurobiológico con cambios neuroadaptativos en el circuito de recompensa similares a la respuesta a estrés (22,62). Estos cambios llevan a que el cerebro sea menos sensible a su activación por elementos que no sean la sustancia psicoactiva (5). Específicamente, la amígdala juega un papel importante en esta etapa. Al haber estado expuesta a niveles elevados de dopamina se vuelve menos sensible a la misma y se activa más fácilmente por circuitos y vías relacionadas con el estrés (5). De esta forma, la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica parecen disminuir durante la abstinencia, y por el contrario, hay aumento de la actividad glutamatérgica (5). Además, dado los cambios neuroadaptativos, al existir una abstinencia aparecen factores que se activan con estrés, por ejemplo, hay un aumento de dinorfinas, noradrenalina y el factor liberador de corticotropina (5,22). Estos sistemas compensadores tienen la función natural de mantener una homeostasis durante momentos de estrés. Sin embargo, al activarse en personas con adicciones generan mayor disrupción en el cerebro

y esto se traduce finalmente en el malestar emocional que generan los estados de abstinencia (5,22).

Finalmente, en la última etapa, hay procesos ejecutivos asociados al malestar propio de la abstinencia (etapa previa), que implican activación de áreas prefrontales (5). Dichas áreas son las encargadas de procesos cognitivos relacionados con la capacidad de autorregulación, toma de decisiones, flexibilidad cognitiva, monitorización del error, entre otras funciones (5,6). Los principales neurotransmisores implicados en esta etapa son el glutamato y la dopamina, y estructuralmente por las proyecciones prefrontales y de la ínsula hacia los ganglios basales y la amígdala (5,62). Todo esto se traduce en una dificultad de control hacia el uso de una sustancia ante la presencia de craving y además la dificultad de relativizar los estímulos que llegan (5,62).

1.3.3. Factores psicológicos

Ciertos rasgos de personalidad y formas de afrontar eventos externos o internos se han asociado al uso de sustancias, existiendo a nivel psicológico tanto factores de riesgo como protectores (e.g. resiliencia) (63,64). Por otra parte, es importante tener en cuenta que dada la alta comorbilidad entre el trastorno por consumo de sustancias y otras enfermedades mentales, muchas de estas características son difíciles de discernir si son independientes o son factores de riesgo mutuos o son características aisladas (3,65). En cualquier caso, rasgos psicológicos como la proclividad para búsqueda de sensaciones, impulsividad, dificultad de regulación emocional, conductas disociales, o la dependencia emocional son considerados factores de riesgo para el uso de sustancias (20,64,66-69). Hay que tener en cuenta además, que muchos de esos rasgos se desarrollan de forma progresiva y que los eventos adversos acontecidos en la infancia pueden inducir o modificar el desarrollo de esos rasgos psicológicos (70-72).

Dentro de los factores psicológicos hay que resaltar la impulsividad, dado que este rasgo tiene una gran relación clínica y neurobiológica con las adicciones (73-76). La impulsividad además parece influir en la regulación emocional y en ese contexto es un factor de riesgo para consumo de sustancias (75), siendo la impulsividad el mediador entre ciertos procesos emocionales y el consumo de sustancias (75), representando unas alteraciones a nivel prefrontal específicas (77). Dadas las características de la presente tesis, los aspectos psicológicos relacionados con la regulación emocional y alexitimia serán tratadas en el apartado específico.

1.3.4. Factores socio-ambientales

Dentro de los componentes sociales y ambientales que podrían ser potenciales factores de riesgo encontramos una mezcla de elementos que interactúan entre sí y que muchas veces es difícil denominar como un factor aislado. Por ejemplo, la negligencia o maltrato en la infancia es un factor ambiental-familiar que tiene un impacto psicológico y por lo tanto podría también considerarse que es un componente doble (factor psicológico y ambiental) (78). Es importante recalcar que eventos traumáticos o adversos en la infancia tienen una repercusión a nivel cerebral, y en estudios sobre uso de sustancias parecen generar cambios a nivel del sistema de recompensa (70).

A nivel familiar (independiente del factor genético) hay que tener en cuenta diversos aspectos como el consumo de sustancias en los padres, la violencia y conflictos familiares, las actitudes parentales a conductas de riesgo (para uso de sustancias, conductas disociales, etc), baja supervisión y negligencia, maltrato y abuso de todo tipo (incluyendo psicológico, emocional, físico y sexual) (78,79). El abuso de sustancias en la etapa prenatal se considera un factor de riesgo ambiental para el desarrollo de un trastorno de consumo por sustancias (80). Asimismo, padres que usan sustancias son más permisivos con el uso de sustancias en sus hijos y además la presencia de eventos traumáticos en dichos lugares son más frecuentes y en ese conjunto es

más frecuente el uso de sustancias en la adolescencia (78,79,81,82). Por otra parte, la negligencia, baja supervisión, el maltrato y abuso (físico, emocional o sexual) en la infancia representan factores de riesgo para un futuro desarrollo de adicciones y otros comportamientos de riesgo (78,79).

A nivel social y comunitario hay que tener presente que en la infancia la escolarización tiene un papel fundamental, por lo que la relación que tiene el infante con su lugar de escolarización y pares juega un papel importante en el desarrollo. Además, la presencia de factores que influyen en su entorno social podrían también dictaminar como se realiza dicho desarrollo, y por lo tanto, también representan factores de riesgo para uso de sustancias en la adolescencia (factores económicos, culturales, religiosos, migratorios, históricos, etc.). Factores relacionados con la escolarización y el uso de sustancias tienen que ver principalmente con la relación con sus pares. Así, por ejemplo, el *bullying* se ha descrito como un factor de riesgo de consumo de sustancias para la persona que lo padece (78). En la misma línea, la relación con pares que tienen consumo de sustancias o tienen conductas disociales puede generar una presión social para que el individuo expuesto realice consumo de alcohol y otras sustancias (78). Finalmente, la violencia, factores socioeconómicos desfavorables e inestabilidad en la comunidad de pertenencia (incluyendo factores migratorios) también se han relacionado con el uso de sustancias en la adolescencia (78).

1.4. Criterios diagnósticos del trastorno por consumo de sustancias

1.4.1. Criterios diagnósticos y clasificación del trastorno por consumo de sustancias

Aunque existen muchas clasificaciones y criterios diagnósticos, con diferencia los más actualizados y utilizados son los criterios

diagnósticos del DSM-5 y el ICD-11 (4,15). Sin lugar a dudas la versión actual del manual estadístico y de diagnóstico Asociación Americana de Psiquiatría generó importantes cambios en el entendimiento y concepción actual de lo que es una adicción (12). Como se comentó en la sección 1.1, el DSM-5 unificó en un único concepto lo que antiguamente era abuso y dependencia, denominándose en la actualidad Trastorno por Consumo de Sustancias (ver tabla 2) (12). Este cambio obedeció a la dificultad de clasificar como abuso o dependencia muchas de las adicciones, dado que muchos consumos podrían estar entre un abuso o dependencia, según los criterios que se cumplen o los cambios a través del tiempo (12). Además, la fiabilidad y validez del diagnóstico de abuso del DSM-IV parecía ser menor que la dependencia (12). El DSM-5 además realizó otros cambios importantes en cuanto al diagnóstico al retirar los llamados *problemas legales* y añadir el *craving* como criterio diagnóstico (4,12,83). Además, armonizó los criterios de trastorno por uso de tabaco con el resto de criterios de las otras sustancias y añadió los síndromes de abstinencia a cannabis y cafeína que no constaban en la versión anterior (12). El DSM-5 añadió los especificadores de gravedad según los criterios que se cumplen, yendo desde el trastorno por consumo de sustancias leve (2 criterios) hasta severo (6 o más criterios) (4).

Por otra parte, el ICD-11 describe en su apartado de *trastornos debidos al consumo de sustancias* todo lo relacionado con lo que sería para el DSM-5 los trastornos por consumo de sustancias (15). El ICD-11 sigue clasificando los trastornos en forma de *consumo nocivo* y *dependencia* (15), que a nivel teórico correspondería con los antiguos conceptos de *abuso* y *dependencia* del DSM-IV (14,83). Es importante señalar que los objetivos de clasificación del ICD-11 y del DSM-5 son ligeramente diferentes y que por ello hay diferencias en como tratan o conceptualizan un determinado trastorno, siendo el objetivo primordial del ICD-11 tener una utilidad clínica que sea aplicable a diferentes escenarios a nivel mundial; mientras que

el DSM-5 tiene como objetivo dar un lenguaje común tanto en la práctica clínica como en investigación (84). Estudios modernos que comparan las dos clasificaciones han encontrado que el ICD-11 se correlaciona enormemente con su antigua versión y con el DSM-IV, mientras que su correlación con el DSM-5 varía desde niveles altos a bajos dadas las diferencias entre el llamado *patrón nocivo de consumo* del ICD-11 y el trastorno por consumo de sustancias *leve* del DSM-5 (85). Una crítica común a los sistemas de clasificación modernos es que no utilizan biomarcadores como criterios diagnósticos (12,86).

Tabla 2. Criterios diagnósticos del DSM-5.*

- A. Consumo problemático de una sustancia que provoca un deterioro o malestar clínico significativo y que se manifiesta por al menos 2 ítems de los siguientes 11 hechos, en los últimos 12 meses:
1. Consumo de la sustancia con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado de lo previsto
 2. Deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo
 3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir la sustancia, consumirla o recuperarse de sus efectos
 4. Craving a la sustancia, entendido como ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir la sustancia
 5. Consumo de la sustancia que lleva al incumplimiento de las obligaciones
 6. Consumo de la sustancia provoca abandono o reducción de actividades
 7. Consumo continuado de la sustancia a pesar de tener problemas sociales o interpersonales recurrentes
 8. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones que provoca un riesgo físico
 9. Consumo de la sustancia a pesar tener conciencia de problemas relacionados tanto físicos como psicológicos
 10. Tolerancia, definida como una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado, o como descenso del efecto de las mismas cantidades de sustancia con su consumo continuado
 11. Abstinencia, característico de cada sustancia y se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia

*Adaptado de referencia (4).

1.4.2. Comorbilidad mental en el trastorno por consumo de sustancias: la patología dual

El concepto de patología dual se enmarca o define como la presencia de un trastorno por consumo de sustancias comórbido con otro trastorno mental (3,87). Este concepto nace debido a la frecuente presencia en la práctica diaria, llegando a ser descritas prevalencias entre 30 y 70% (3,87), aunque hay que tener en cuenta que dichas prevalencias varían según el trastorno mental y la sustancia usada (87). Con el paso de los años y aumento de investigación, se ha observado que dicha comorbilidad no solamente es frecuente en la clínica diaria, si no que también tiene unas bases neurobiológicas definidas que explicarían su intercorrelación (88).

Por otra parte, el abordaje de la patología dual es un reto dado que hay dificultades en su diagnóstico y tratamiento (3,89). En general hay pocos estudios que valoren tratamientos que sean útiles en la patología adictiva y mental al mismo tiempo y que tengan además evidencia científica (87,89). Además, hay que recordar que la organización del sistema sanitario habitualmente divide la Red de Salud Mental y la Red de Adicciones, por lo que los pacientes duplican referentes y dificulta la organización y coordinación de su tratamiento (3,90). Este último punto es crucial para un abordaje integral del uso de sustancias, siendo un punto clave en los dictámenes de diferentes organizaciones referentes en cuanto al abordaje de las adicciones (por ejemplo, la ONU o el instituto nacional sobre el abuso de drogas de Estados Unidos – NIDA) que recomiendan un abordaje integral de las dos patologías (91,92).

1.5. Tratamiento del trastorno por consumo de sustancias

El abordaje del trastorno por consumo de sustancias es un reto clínico y requiere un tratamiento integral y coordinado dado a la naturaleza misma del trastorno por consumo. Es decir, al ser un trastorno complejo y de carácter crónico donde hay una interacción

entre aspectos biológicos, psicológicos y sociales se necesita que su tratamiento aborde todos esos aspectos (2,31,87). Por lo anterior, existe una amplia variedad de abordajes con respecto al marco teórico (biológico, psicológico, filosófico, etc.), profesionales que intervienen (medicina, psiquiatría, psicología, enfermería, trabajo social, etc.), tratamientos o abordajes ofrecidos (farmacológicos, psicoterapias individuales o grupales, reducción de daños, etc.), ámbito o setting de abordaje (hospitalario, ambulatorio, atención primaria, comunitario, etc.), entre muchos otros aspectos (3,7,31,87,90,93-95). En cualquier caso, el tratamiento de las adicciones es multidisciplinar e integral y generalmente se considera que incluye dos etapas o procesos: desintoxicación y deshabituación (7).

La OMS y otras organizaciones e institutos como el NIDA han publicado principios básicos que deberían seguirse cuando se aborda un trastorno por consumo de sustancias (ver tabla 3). Estos principios se basan en evidencia empírica actual y plantean un abordaje integral e interdisciplinar (91,92). La evidencia actual (incluyendo algunos metanálisis) señala que la combinación de tratamiento farmacológico y terapias psicológicas y/ u otros abordajes psicosociales son más eficaces que el solo tratamiento farmacológico, aunque falta más investigación en este campo (3,94-96). Hay que mencionar que el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias deben abordar las recaídas y deben promover la adherencia al mismo dadas las altas tasas de recaídas y abandono terapéutico (8,97,98).

Tabla 3. Principios de Tratamiento para el trastorno por consumo de sustancias.

Principios de tratamiento de trastorno por uso de sustancias según la OMS (2020)	Principios de tratamiento de trastorno por uso de sustancias según el NIDA (2018)
1. El tratamiento debe estar disponible y ser accesible, atractivo y apropiado.	1. La adicción es una enfermedad compleja pero tratable que afecta la función cerebral y el comportamiento.
2. Debe garantizarse estándares éticos de atención en los servicios de tratamiento.	2. No hay un solo tratamiento que sea apropiado para todos.
3. Promover el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias mediante una coordinación eficaz entre el sistema de justicia penal y los servicios sociales y de salud.	3. El tratamiento debe estar fácilmente disponible en todo momento.
4. El tratamiento debe basarse en evidencia científica y responder a las necesidades específicas de las personas con trastornos por consumo de drogas.	4. El tratamiento eficaz atiende todas las necesidades de la persona y no solamente el uso de drogas.
5. Responder a las necesidades especiales de atención y tratamiento de los grupos de población	5. Permanecer en el tratamiento por un periodo adecuado es crítico.
6. Garantizar una buena administración clínica de los servicios y programas de tratamiento para los trastornos por consumo de drogas	6. Las terapias conductuales (individuales, familiares y grupales) son las terapias más usadas para el tratamiento de las adicciones.
7. Los servicios, políticas y procedimientos de tratamiento deben respaldar un enfoque de tratamiento integrado, y los vínculos con los servicios complementarios requieren un seguimiento y una evaluación constantes	7. Los tratamientos farmacológicos son un elemento importante del tratamiento para muchos pacientes, especialmente cuando se combinan con los diferentes tipos de terapia.
	8. El plan de tratamiento debe ser continuamente evaluado y, de ser necesario, modificado para asegurar que cumple las necesidades del individuo.
	9. Muchas personas con adicciones tienen también otro trastorno mental.
	10. La desintoxicación médica es solamente la primera etapa del tratamiento y por sí misma tiene poco impacto para cambiar el uso de drogas a largo plazo.

Tabla 3. Principios de Tratamiento para el trastorno por consumo de sustancias. Continuación

Principios de tratamiento de trastorno por uso de sustancias según la OMS (2020)	Principios de tratamiento de trastorno por uso de sustancias según el NIDA (2018)
	11. El tratamiento no tiene que ser voluntario para ser efectivo.
	12. El uso de drogas durante el tratamiento debe ser constantemente supervisado ya que las recaídas pueden suceder.
	13. Los programas de tratamiento deben incluir exámenes para el VIH, virus de la hepatitis B y C, la tuberculosis y otras enfermedades infecciosas e intervenciones orientadas a la reducción de riesgos de contraer o propagar dichas enfermedades.

NIDA: instituto nacional sobre el abuso de drogas de Estados Unidos; OMS: Organización Mundial de la Salud; de las Naciones Unidas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptado de referencias: (91,92).

El tratamiento del trastorno por consumo de sustancias debe incluir siempre el manejo de patología médica y psiquiátrica comórbida (patología dual), dado que su tratamiento también incidiría en el pronóstico de la adicción (3,87,92). Por otra parte, el abordaje terapéutico integral de la patología dual es un reto dado su infradiagnóstico y porque la evidencia actual sobre su abordaje es escasa. Además, hay pocos tratamientos únicos que manejen de forma global dicha comorbilidad (3,87,89).

Finalmente, hay que contemplar que muchos pacientes requerirán abordajes de reducción de daños. Los programas de reducción de daños son un conjunto de políticas e intervenciones que pretenden disminuir los riesgos asociados al consumo, incluyendo sobredosis, infecciones, disminución de presencia de comorbilidad, problemática social, entre otros riesgos asociados (7,40,99). Aunque inicialmente estos programas fueron pensados para personas con dependencia de heroína y otras sustancias

parenterales (dada la alta morbilidad y mortalidad asociada), en la actualidad se han extendido a sustancias como el alcohol y tabaco (99).

1.5.1. Tratamiento psicoterapéutico

La psicoterapia es parte esencial del tratamiento de las adicciones a sustancias y comportamentales, siendo importante recalcar que la psicoterapia junto al tratamiento farmacológico son la mejor forma de abordar una adicción comparado con un abordaje farmacológico único (95,100,101). Lo anterior también es válido cuando además hay comorbilidad psiquiátrica, por lo que en esos casos la terapia debería abordar las dos patologías de forma integral (87,95).

Las terapias de tipo cognitivo conductual (TCC) son las más estudiadas y las que cuentan con mayor evidencia para el abordaje del trastorno por uso de sustancias y patología dual (95,101,102). Sin embargo, es importante señalar que hay muchos otros abordajes psicosociales y terapias. Dentro de esas otras intervenciones hay que señalar (por su grado de evidencia) la entrevista motivacional, manejo de contingencias, mindfulness, terapia de aceptación y compromiso, terapia dialéctico-conductual, entre otras (3,94,101). Todas las anteriores terapias se han estudiado y aplicado tanto en formatos individuales como grupales (incluyendo muchas veces a las familias), además hay que señalar que muchas intervenciones se han ido adaptando a formato no presenciales, como por ejemplo terapias virtuales o incluso a través de aplicaciones móviles (94,101,103). Por otra parte, las psicoterapias pueden abordar diversos aspectos de los trastornos por uso de sustancias o por el contrario algunas son integrativas al tratar de abordar todos los aspectos en forma continuada (94,101,102). En la Tabla 4 se enumeran algunos de los diferentes objetivos o aspectos abordados en las diferentes psicoterapias y abordajes psicosociales.

Tabla 4. Aspectos más frecuentemente abordados en abordajes psicosociales.

• Manejo del craving	• Motivación al cambio
• Prevención de recaídas	• Disminución del consumo y abstinencia
• Psicoeducación en riegos de patologías asociadas (VIH, VHC, etc).	• Mejoría de la adherencia al seguimiento y tratamiento
• Conciencia de enfermedad	• Entrenamiento de habilidades
• Manejo del miedo y resistencias al tratamiento	• Identificación y resolución de situaciones de riesgo para recaídas y consumo
• Abordaje de la patología dual	• Psicoeducación de las adicciones

Adaptado de referencias (94,95,100,102).

1.5.2. Tratamiento farmacológico

Los tratamientos farmacológicos aprobados para los diversos trastornos por consumo de sustancias son escasos si se compara con otras patologías médicas. Por otra parte, en la actualidad no hay tratamientos aprobados de forma específica para muchas sustancias cuando hay presencia de trastorno por consumo (por ejemplo, cocaína y cannabis). Específicamente, solamente hay tratamientos aprobados para el manejo de trastorno por consumo de alcohol, opioides y nicotina (7,93,104,105). Por lo anterior, el uso de psicofármacos fuera de ficha técnica (*off-label*) es una práctica clínica común en el momento de abordar muchas adicciones; sin mencionar, además, que cuando hay patología dual asociada, el uso fuera de ficha técnica aumenta tanto para los fármacos de la patología adictiva como para la patología mental comórbida (87,93,106).

En la Tabla 5 se muestran los medicamentos aprobados para el manejo del trastorno por uso de alcohol. Por su perfil se consideran que algunos agentes tienen efectos anticraving, entre ellos el

acamprosato, la naltrexona y el nalmefeno (105). Hay que resaltar que, a diferencia de otros fármacos que buscan la abstinencia completa, el nalmefeno ha sido el primer fármaco aprobado con la intención de disminuir el consumo en lo que sería una reducción de daños del consumo de alcohol (104,105). Aunque el oxibato está aprobado en Italia y Austria para el manejo del consumo de alcohol, su uso es bajo y hay una seria preocupación sobre su potencial de mal uso (93,105). Por otra parte, hay diversos fármacos no aprobados que tienen evidencia prometedora para el manejo de diversos aspectos del trastorno por consumo de alcohol que incluyen: topiramato, gabapentina, pregabalina, ondansetron y vareniclina (93,104,105).

Tabla 5. Tratamientos aprobados por agencias supranacionales y/o nacionales (europeas o norteamericanas) para el manejo de trastorno por consumo de alcohol.*

Fármaco	Año y máximo ente de aprobación**	Grupo farmacológico	Otras indicaciones
<i>Disulfiram</i>	FDA, 1951	Inhibidor de la acetoaldehido deshidrogenasa	-
<i>Naltrexona oral</i>	FDA, 1994	Antagonista opioide	Trastorno por uso de opioides
<i>Acamprosato</i>	FDA, 2004	Agonista glutamatérgico	-
<i>Naltrexona intramuscular (depósito)</i>	FDA, 2006	Antagonista opioide	Trastorno por uso de opioides
<i>Nalmefeno</i>	EMA, 2012	Antagonista opioide	Reversión de sobredosis de opioides
<i>Baclofeno</i>	ANSM (Francia), 2018	Agonista metabotrópico del receptor B del GABA	Espasticidad muscular
<i>Oxibato</i>	AIF (Italia), 1991. BASG (Austria), 1999.	Agonista parcial débil de los receptores B del GABA	Narcolepsia

AIF: Agencia Italiana del Fármaco (Italia); ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (Francia); BASG: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Austria); EMA: European Medicines Agency (Europa); FDA: Food and Drug Administration (Estados Unidos); GABA: ácido gamma-aminobutírico. *Adaptado de: (7,93,105) ** Se refiere a la aprobación dado para el trastorno por consumo de sustancia (algunos fármacos estaban aprobados previamente para otros tratamientos).

En cuanto a fármacos aprobados para el tratamiento del trastorno por uso de opioides hay que señalar la metadona, la buprenorfina (tanto oral, de depósito y combinada con antagonistas como la naloxona) y la naltrexona (7,93). Asimismo, hay otras opciones farmacológicas de carácter opioides usadas en menor medida pero que tienen cierta evidencia, tales como la diacetilmorfina y la morfina (93). En cualquier caso, el uso de metadona y de buprenorfina ha demostrado grandes cambios en el pronóstico del trastorno por consumo de opioides tales como la disminución de incidencias de infecciones virales, menor tasa de sobredosis, mejoría de calidad de vida, mejoría de comorbilidad asociada, disminución y abstinencia al uso de sustancias, etc (7).

El tratamiento actual del trastorno por uso de psicoestimulante (tanto de cocaína como de otras sustancias) se basa en psicoterapia, dado que no hay ningún fármaco aprobado. Sin embargo, se ha propuesto el uso de fármacos psicoestimulantes para su tratamiento y por otro lado hay evidencia prometedora con algunos fármacos conocidos y otros que están en desarrollo incluyendo vigabatrina, baclofeno, topiramato y tratamiento inmunológicos (93). Finalmente, el tratamiento por uso de cannabis ha recibido una gran atención en los últimos años, especialmente por las consecuencias de dicho trastorno y por la aparición de los cannabinoides sintéticos (31). Dentro de los fármacos que han mostrado alguna utilidad clínica en el abordaje del trastorno por uso de cannabis se encuentran: n-acetil cisteína, gabapentina, topiramato, quetiapina, vareniclina, diversos antidepresivos, naltrexona, buspirona, agonistas y antagonistas cannabinoides (93).

1.5. Evolución

El trastorno por consumo de sustancias es una entidad que tiene un curso crónico y recidivante, siendo las recaídas una parte frecuente en todo el proceso evolutivo de esta patología (7,97). La definición de recaída es compleja y no hay una única definición operacional. Por lo que en general, se considera recaída como el reinicio del consumo de una sustancia (previamente usada) tras un periodo de abstinencia (107). A dicha definición algunos autores señalan que es útil añadir la cantidad de sustancia usada o el periodo de tiempo para perfilar o realmente definir que se trata o no de una recaída (107). En cualquier caso, las recaídas son frecuentes en cualquiera de los ámbitos clínicos del tratamiento del trastorno por consumo de sustancias (8,97,107,108).

La recaída es un proceso gradual en el que intervienen muchos factores internos y externos, muchos autores dividen este proceso en diversas etapas o componentes (109). Desde un punto psicológico (especialmente dentro de un enfoque cognitivo-conductual), el concepto de recaída se puede operacionalizar bajo las etapas de *recaída emocional*, *recaída mental* y *recaída física* (ver Tabla 6) (109).

Tabla 6. Etapas de las recaídas desde un enfoque psicológico

Etapas	Definición	Ejemplos
Recaída emocional	Se relaciona con las emociones y comportamientos no del todo conscientes en el que hay una disminución del autocuidado o disminución/ relativización de los riesgos relacionados a la recaída.	<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento y cambios en su socialización (abandono de la misma, centrarse en temas de otras personas pero no los internos, etc.) • Cambios emocionales (represión, disforia, irritabilidad, inestabilidad, ansiedad, etc.) • Cambios en sus hábitos y biorritmos
Recaída mental (cognitiva)	Hay conciencia sobre el consumo y la posibilidad de una recaída, por lo que hay cambios internos que valoran la posibilidad de mantener la abstinencia y la posibilidad de consumir.	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de craving • Presencia de recuerdos asociados al consumo (lugares, personas, etc.) • Sesgos cognitivos incluyendo relativización, negociación o control sobre su comportamiento o consumo • Búsqueda de oportunidades para consumir o planificación
Recaída física	Consumo de sustancia como tal, algunos autores señalan diferencias entre <i>caída</i> (inicio de consumo) y <i>recaída</i> (pérdida del control sobre ese inicio de consumo)	<ul style="list-style-type: none"> • Muchos de las recaídas inician tras las etapas anteriores y haber tenido la disponibilidad de la sustancia de una forma inmediata. • El inicio del consumo de una sustancia se puede asociar con sesgos cognitivos y falsa sensación de control • Hay presencia de culpa, remordimiento y búsqueda de ocultar la recaída. Especialmente en casos donde hay una red externa que puede presionar.

Adaptado de (109)

Finalmente, es importante contemplar que en las adicciones hay altas tasas de abandono del proceso terapéutico (98). Ello impacta directamente en las recaídas, siendo el abandono terapéutico y las recaídas frecuentemente asociadas (8,98). Diversos factores se asocian al abandono terapéutico (8,98), entre ellos:

- *Factores sociodemográficos:* edad, sexo, estado civil, educación, antecedentes legales, etc.
- *Factores relacionados con la sustancia:* tipo de sustancia usada, vía, policonsumo, etc.
- *Factores psicopatológicos:* rasgos de personalidad, comorbilidad mental, estado cognitivo y otros cognitivos, regulación emocional, etc.
- *Factores asociados con el tipo de tratamiento:* tipo de abordaje, alianza terapéutica, duración, setting, motivación, satisfacción, etc.

Por todo ello, las recaídas y favorecer la adherencia al tratamiento son un reto en la práctica clínica diaria y por ello la investigación en esta área es de crucial importancia dada su complejidad y el impacto que tiene en el pronóstico del trastorno por uso de sustancias.

2. ALEXITIMIA Y TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

2.1. Definición y marco histórico de la alexitimia

El término alexitimia fue acuñado y descrito por primera vez en 1972 por Peter Emmanuel Sifneos usando un neologismo a través de las palabras griegas: α- (= no, sin), λέξις (lexis: palabras), θυμός (Thymós: emoción) (110,111). Sifneos usaba dicho término para describir pacientes con alteraciones psicósomáticas que tenían alteraciones para distinguir y describir emociones asociadas a una vida cognitiva interna pobre debido a una baja imaginación y un estilo de pensar centrado en los eventos y experiencias externas (110-112). Aunque con algunas controversias, este término fue rápidamente aceptado y fue escogido como el tema principal de la 11ª Conferencia Europea de Investigación Psicósomática de 1976 (113).

Es importante señalar que aunque este concepto fue acuñado en los 70s, previamente ya había términos y abordajes que se relacionaban con el mismo (112,113). Es probable que el primer concepto relacionado haya sido analizado por el psiquiatra Jürgen Ruesch en 1948 cuando describió que los pacientes con alteraciones psicósomáticas tenían problemas con la verbalización de emociones y presentaban alteraciones en la simbolización del pensamiento (112,113). En los años 50s hay varias descripciones de psicoterapeutas reportando dificultades para llevar a cabo terapias de carácter psicoanalítica en pacientes con dificultades para la descripción de su vida interna emocional, un bajo interés por sus sueños y fantasías y un pensamiento centrado en lo racional y externo (112). Posteriormente, en Francia fue descrito el *pensée opératoire* para definir las alteraciones cognitivas propias de la alexitimia (113). Los trabajos posteriores a los 70s han ido introduciendo características de la alexitimia a través del desarrollo de escalas y cuestionarios para la evaluación de la misma (113); de esta forma se

han encontrado dimensiones del concepto moderno de alexitimia (111,113). Finalmente, en los últimos años (especialmente durante este siglo) se ha ido encontrando los correlatos neurobiológicos de la alexitimia, siendo ello un campo aún en desarrollo pero que ha ayudado a generar una profunda reflexión en el concepto, desde puntos de vistas biológicos y psicológicos (111). En todo caso, la alexitimia juega un rol importante en la mediación entre cognición y emoción, teniendo esta correlación una clara importancia desde el punto de vista clínico (114).

En la actualidad, un gran consenso define la alexitimia por las siguientes características (21,111,113,115):

- Dificultad para identificar las emociones y distinguirlas de las sensaciones corporales que acompañan a la activación emocional.
- Dificultad para describir los sentimientos propios a las demás personas.
- Procesos imaginativos limitados, en especial dados por una pobreza cognitiva en la imaginación.
- Estilo cognitivo relacionado con el estímulo y orientado al exterior (e ignorando la vida interna).
- Una introspección pobre (especialmente la introspección emocional).
- Falta de procesos de mentalización o dificultad en los mismos.

Aunque hay controversias sobre si la alexitimia es un estado o un rasgo, varios estudios señalan que es un rasgo, pero que en determinados momentos (presencia de depresión o factores de estrés) puede variar y ser también un estado (116). Los dos estudios longitudinales más extensos sobre estabilidad de alexitimia en población general fueron realizados en Finlandia con un seguimiento

de 11 años (un estudio realizado en 3083 personas y el otro en 755 hombres), los dos estudios concluyen que la alexitimia tiene una estabilidad relativa y absoluta elevada (117,118). Dicha estabilidad también se ha descrito en adolescentes (116). Además, se ha documentado que dicha estabilidad también sucede en pacientes con trastornos mentales, incluyendo depresión o trastorno por uso de alcohol (116,119). En esta misma línea, la estabilidad de la alexitimia parece ser independiente del estado de uso o abstinencia de las sustancias (20). En todo caso, dicha estabilidad es variable según estudios y algunos concluyen que no es del todo alto (incluyendo cuando hay comorbilidad) (116) y se propone que la alexitimia en pacientes con trastornos por consumo de sustancias se comporta como estado y rasgo (120).

Hay algunos autores que proponen subtipos de alexitimia, dividiéndola en alexitimia primaria (de carácter más neurobiológico) y secundaria (secundaria a aspectos psicológicos y traumáticos). Estas divisiones o subtipos han sido escasamente validados en la práctica clínica y su utilidad clínica es debatible (113).

2.2. Epidemiología

2.2.1. Población general

Como se ha comentado previamente, la alexitimia es un rasgo distribuido normalmente en la población mundial con algunas diferencias en cuanto a sexo, edad, cultura y otras variables sociodemográficas (111,121,122). Sin embargo, si se analiza la alexitimia como una variable categórica (habitualmente usando los puntos de corte en las diversas escalas que evalúan la alexitimia, ver sección 2.4), la prevalencia en población general se sitúa en aproximadamente el 10%, aunque hay estudios donde señalan prevalencias tan bajas como 2.5% y otros que llegan hasta 20.8% (123-130). Hay que destacar algunos estudios con grandes muestras

de población general realizados en Finlandia desde los años 90 (124,128-130). De dichos estudios se desprende que la prevalencia de alexitimia en población general se encuentra entre 4.8% y 15.8% (124,128-131) y que además hay diferencias entre hombres y mujeres, siendo descrito prevalencias de alexitimia de 9.4 a 12.8% para hombres y 5.2 a 8.2% para mujeres (128,129,131). Dichos porcentajes son similares en otros estudios en otros países: Alemania 11.1% en hombres y 8.9% en mujeres (132), Egipto 5% (133), Italia 15% (134), Japón 7.8% (10.7% en hombres y 6.2% en mujeres) (135), entre otros. Hay escasos estudios realizados en España sobre alexitimia y muy pocos describen prevalencias en poblaciones generales. La mayor parte de dichos estudios valoran muestras pequeñas que se usan para comparar con muestras con alguna patología específica. En un estudio llevado a cabo en más de 1000 adolescentes (12-18 años) en País Vasco encontraron que la alexitimia en mujeres era de 23.1% y en hombres de 13.6% (136). En otro estudio señalaba prevalencias tan altas como 30.5% en 72 adultos sin patología asociada (137).

2.2.2. Epidemiología en pacientes con trastorno por consumo de sustancias

Diversas publicaciones confirman que la alexitimia es mayor en pacientes con trastornos psiquiátricos comparados con población general, esto incluye los trastornos del espectro autista (127), conductas suicidas (138), depresión (131), disociación (124), dolor (123,135), esquizofrenia (139), uso de sustancias (20,68,69), trastornos de conductas alimentaria (140), somatización (130), entre otros. Específicamente, adentrándonos en la epidemiología de la alexitimia en el trastorno por consumo de sustancias, la literatura señala que la alexitimia es elevada en los pacientes con trastorno por consumo de sustancias tanto si se valora de forma continua como categórica (20,68,69,141). Se han descrito prevalencias de alexitimia en pacientes con trastorno por uso de alcohol desde un 30% hasta un 78% (68,69). Los extremos superiores de dichas prevalencias eran

más comunes encontrarlos en los primeros estudios que analizaban esta relación, dado que se basaban en muestras pequeñas (68). En la actualidad se considera que la prevalencia de alexitimia se encuentra entre un 45 y 67% en pacientes con trastorno por uso de sustancias (20,68,69).

2.3. Aspectos neurobiológicos: relación con el trastorno por uso de sustancias

La alexitimia ha recibido una especial atención en los últimos años al analizar su correlato neurobiológico, pasando así de ser un concepto de cariz psicoanalítico a un concepto más cercano a las neurociencias (115,142). Las aproximaciones neurobiológicas de la alexitimia se basan desde aspectos macro como estructuras cerebrales hasta unidades celulares como las neuronas en espejo y hasta explicaciones de base genética (142). En todo caso, se han descrito asociaciones entre la alexitimia y regiones cerebrales que tienen un papel en el procesamiento emocional y la respuesta a estímulos emocionales; esto incluiría la amígdala, la ínsula, el estriado, la corteza cingulada anterior y otras áreas corticales (ver Tabla 7) (20,142). De las diversas estructuras cerebrales señaladas en la tabla 7, hay que reseñar que muchos estudios explican la alexitimia entre las conexiones entre esas estructuras enumeradas más que por una alteración única de una estructura (20,142).

Tabla 7. Principales estructuras implicadas en la alexitimia. (Continuación)

Estructura	Implicación en procesamiento emocional	Correlación con alexitimia	Correlación con TUS
<i>Amígdala</i>	Se relaciona con el procesamiento emocional general.	Se ha observado que las alteraciones de la interpretación facial se relacionan con alexitimia y con la amígdala. Su hipofunción y la disminución del volumen de la amígdala izquierda (relacionada con aspectos cognitivos emocionales) se relacionan con la alexitimia.	Se relaciona con el procesamiento emocional negativo de las adicciones y el craving (5).
<i>Corteza cingulada anterior</i>	Participa en el procesamiento emocional (especialmente conciencia de emociones) y en comportamientos que tienen un objetivo específico (relacionado con impulsividad).	Parece tener menor activación en pacientes con alexitimia cuando se presenta algún estímulo. Además, se ha observado un volumen mayor en pacientes con alexitimia.	Se ha relacionado con alteraciones dopaminérgicas en el TUS, relacionándose con craving.
<i>Ínsula</i>	Integración emocional desde un punto de vista interoceptivo y participa en procesos de empatía.	Su hipofunción se relaciona con puntajes más altos de alexitimia. Al parecer hay diferencias en la actividad entre la ínsula derecha (mayor actividad) e izquierda en alexitimia (menor actividad).	Hay alteraciones en la actividad en la ínsula derecha en pacientes con adicciones. Su actividad se relaciona con el procesamiento del circuito de recompensa.
<i>Corteza prefrontal</i>	Procesamiento cognitivo general y algunos componentes del procesamiento cognitivo emocional (e.g. mentalización).	La disminución de su actividad se relaciona con menor mentalización. Alteraciones en las conexiones (y actividad en las mismas) con la ínsula y el hipotálamo.	Relacionado con el circuito de recompensa. Se considera que tiene una implicación en procesos cognitivos de las adicciones mediando los inputs propios del craving y las respuestas a los mismos.

Tabla 7. Principales estructuras implicadas en la alexitimia. (Continuación)

Estructura	Implicación en procesamiento emocional	Correlación con alexitimia	Correlación con TUS
Cerebelo	Media respuestas emocionales y cognitivas por sus conexiones al sistema límbico, corteza prefrontal y regiones temporoparietales.	Diversas alteraciones en su volumen y en flujo sanguíneo se han asociado a la alexitimia. Parece tener una respuesta primitiva a las emociones desde un punto de vista corporal. Existencia del síndrome afectivo-cognitivo cerebeloso.	Asociado a impulsividad y desinhibición. Específicamente en adicciones se relaciona con recaídas y actividad cognitiva de las adicciones por alteraciones en la regulación que tiene sobre el área tegmental ventral.
Otras áreas de los hemisferios cerebrales	Funciones cognitivas y del procesamiento emocional consciente.	Alteraciones en las conexiones interhemisféricas y alteraciones en la sustancia gris (especialmente hemisferio derecho) se asocian a alexitimia. Además, activación neuronal alterada en corteza medio-frontal y circunvolución frontal media en pacientes con alexitimia.	El craving y varias alteraciones cognitivas de las adicciones se relacionan con diversas áreas hemisféricas. La conectividad funcional entre la ínsula y la corteza prefrontal media un papel importante en el craving.

Adaptado de referencias (5,20,22,142,143). TUS: trastorno por uso de sustancias.

Los estudios neurocognitivos señalan que los individuos con elevados niveles de alexitimia tienen disfunciones cognitivas relacionadas con áreas prefrontales, manifestándose en la concreción del pensamiento y poca simbolización de las experiencias corporales como parte de la vida emocional (114). Además, los déficits relacionados con la alexitimia pueden afectar o relacionarse con otros aspectos cognitivos como la memoria, atención, toma de decisiones, dificultades en la inhibición, perseveración en tareas, entre otros. Todos los anteriores aspectos cognitivos son propios de alteraciones de áreas prefrontales (114).

Por otra parte, diversos estudios señalan que la dopamina jugaría un rol marcado en el procesamiento emocional y cognitivo, por lo que se ha propuesto que este neurotransmisor se relaciona

estrechamente con la alexitimia (142). Además, es evidente que varias de las estructuras descritas previamente pertenecen a circuitos dopaminérgicos o están involucradas de forma indirecta con los mismos (142). Finalmente, hay pocos estudios que evalúen la alexitimia desde un punto de vista genético. Los estudios en gemelos señalan una asociación entre alexitimia y bases genéticas; sin embargo, los estudios en polimorfismos genéticos han dado resultados mixtos y por ello se necesita una investigación más profunda con mejores métodos y muestras más amplias (116,142).

En cualquier caso, es evidente que varias de las estructuras cerebrales implicadas en la alexitimia se relacionan con las bases neurobiológicas de diversos trastornos, incluido el trastorno por consumo de sustancias (20). Por esta relación neurobiológica se pueden explicar varios de los aspectos clínicos de cómo la alexitimia puede influir en el trastorno por uso de sustancias (20,115)

2.4. Evaluación de la alexitimia

Diversas escalas, cuestionarios y entrevistas se han desarrollado para la evaluación de la alexitimia (144). De todas estas herramientas, la más utilizada y validada es *la Escala de Alexitimia de Toronto de 20 ítems* (TAS-20), siendo considerada el *Gold Standard* para evaluar alexitimia (111,145,146). Esta escala nace a partir de la versión de 26 ítems a través de análisis factoriales y validaciones (121,145,147), habiendo demostrado su validez en lenguas y culturas (122,146).

La TAS-20 consiste en una escala de 20 ítems evaluados del 1 (*nada de acuerdo*) al 5 (*totalmente de acuerdo*), siendo considerada la sumatoria como a mayor valor mayores niveles de alexitimia (121,148). Hay algunos ítems que se evalúan a través de puntaje negativo, por lo que requiere un cálculo adicional (ítems 4,5,10,18,19) (121). La validez de este instrumento ha sido demostrado tanto en población general como en población psiquiátrica (alfa de Cronbach de 0.80 y 0.78

respectivamente) (121,149). Por otra parte, los diferentes estudios que han analizado sus propiedades psicométricas, específicamente aquellos que han realizado análisis factoriales confirmatorios (CFAs), han encontrado que la TAS-20 tiene una estructura factorial de tres factores: *dificultad para identificar sentimientos (DIF)*, *dificultad para describir sentimiento (DDF)* y *pensamiento orientado a lo externo (EOT)* (121,141,150). Esta estructura de tres factores parece funcionar bien cuando se analiza población general, sin embargo, en población clínica parece haber algunas divergencias (146). Es importante señalar que los autores que desarrollaron la escala han señalado que fue creada para estudiar la alexitimia como un único constructo, y de hecho, con análisis estadísticos modernos soportan que es mejor valorar dicho constructo y no por sus subfactores (151). En la Tabla 8 se pueden observar los datos de los CFAs de los estudios de validación originales de la TAS-20 y el CFA realizado para población española, además de los estudios que valoran las propiedades psicométricas en pacientes con trastornos por uso de sustancias. Hay que destacar que solamente hay cuatro estudios que valoran las propiedades psicométricas de la TAS-20 a través de CFAs en muestras compuestas exclusivamente por pacientes con trastorno por consumo de sustancias y que ninguno de dichos estudios ha sido realizado en España o en poblaciones que hablen castellano.

Tabla 8. Estudios de validación originales llevados a cabo a través de CFA, estudio de validación en población española y estudios llevados en pacientes con TUS

Estudio	Idioma (país)	Sustancia	Modelo factorial analizado	χ^2	df	χ^2/df	GFI	RMSEA	TLI	CFI
Estudios de validación originales y en población española										
Bagby et al., 1994 (121)	Inglés (Canadá)	-	3	502.85	167	3.01	0.886			
Parker et al., 2003 (147)	Inglés (Canadá)	-	3				0.98	0.060		0.97
Páez et al., 1999 (150)	Castellano (España)	-	3	707.49	167	4.24	0.90			
Estudios en pacientes con TUS										
Besharat 2008 (152)	Persa (Irán)	Cualquier TUS	3				0.93	0.050	0.93	
Cleland et al., 2005 (153)	Inglés (EEUU)	Cualquier TUS	2	400.62	169	2.37		0.080		0.81
			3	341.44	167	2.04		0.070	0.86	
Scigala et al., 2020 (141)	Polaco (Polonia)	Alcohol	1	536.28	170	3.15		0.112	0.73	0.76
			2	1018.22	169	6.02		0.101	0.86	0.87
			3	506.49	167	3.03		0.108	0.75	0.78
Thorberg et al., 2010 (154)	Inglés (Australia)	Alcohol	1	547.11	171	3.20		0.100		0.69
			2	348.73	165	2.11		0.070	0.85	
			3	312.96	164	1.91		0.060	0.88	

GFI: índice de ajuste comparativo; GFI: índice de bondad de ajuste; RMSEA: error cuadrático medio de aproximación; TUS: trastorno por uso de sustancias; TLI: índice de Tucker-Lewis.

Los CFAs de la TAS-20 realizados en muestras compuestas por pacientes con trastorno por consumo de sustancias señalan que el modelo factorial de tres factores no es el que mejor se comporta en esta población (141,153,154). En general, los factores DIF y DDF tienen un buen perfil psicométrico, mientras que el factor EOT genera ciertas controversias en muestras clínicas tanto de pacientes con trastorno por uso de sustancias como con otros trastornos (146,154).

2.5. Alexitimia en los trastornos por consumo de sustancias: implicación clínica

2.5.1. Alexitimia como factor de riesgo

Numerosos estudios señalan que la alexitimia es un factor de riesgo directo o indirecto para el uso de sustancias o de conductas adictivas (21,155). En este sentido se ha descrito que los sujetos con niveles altos de alexitimia tienen un inicio más temprano del uso de sustancias (68). Además, algunas publicaciones argumentan que la alexitimia podría predecir el uso de alcohol excesivo en bebedores sociales (21,68) o el uso en patrón de riesgo (156). Por otra parte, alguna evidencia derivada de estudios longitudinales señala que la alexitimia predeciría la presencia de síntomas depresivos, pero no trastornos depresivos o adictivos; por lo tanto, la alexitimia sería un factor de riesgo indirecto (157). Es muy probable que la alexitimia no sea un factor de riesgo directo para el uso de sustancias, sino que se relacionaría de forma compleja con otros factores y constructos psicológicos que desembocarían en el uso de sustancias (68). La alexitimia juega un papel importante en la regulación emocional porque los individuos con altos niveles de alexitimia tienen una menor elaboración cognitiva de las emociones y, por lo tanto, las respuestas que dan a estímulos afectivos y emocionales está alterada (21). De esta forma, la alexitimia podría ser un factor de riesgo dado por diversas explicaciones (tanto biológicas como psicológicas):

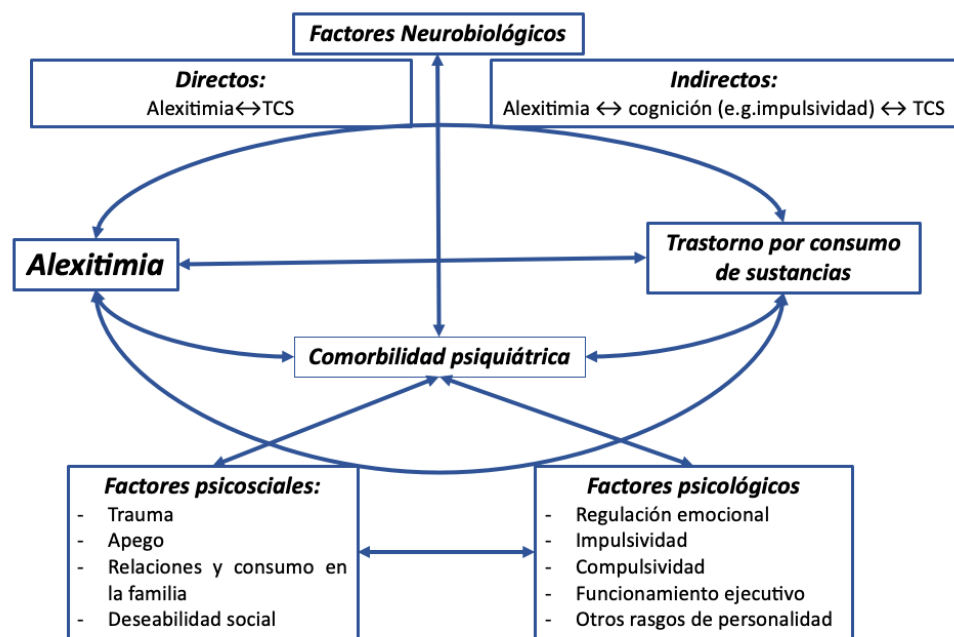
- El uso de sustancias puede ser una forma de afrontar situaciones emocionalmente negativas, en una variedad de la hipótesis de la automedicación (21). Los pacientes con altos niveles de alexitimia responden mejor a estímulos de recompensa y son altamente sensibles a estímulos negativos, por lo que de esta forma, los estímulos inmediatos que alivien el malestar emocional serían usados con preferencia (155).
- Al existir una mala regulación emocional en pacientes con altos niveles de alexitimia, su respuesta a eventos emocionales negativos (incluido el craving) puede ser de carácter impulsivo y/o compulsivo (incluyendo respuestas compulsivas propias de las adicciones a sustancias o comportamentales) (21).
- La alexitimia y las adicciones comparten varias estructuras cerebrales (20,77). Además, otros constructos que se relacionan altamente con las adicciones (como la impulsividad) también tienen relación con las mismas estructuras de la alexitimia y del trastorno por consumo de sustancias (74,77).
- La alexitimia es prevalente o incluso es factor de riesgo en otros trastornos psiquiátricos, que a su vez son factores de riesgo para el uso de sustancias (20). Bajo esta perspectiva, la alexitimia sería un factor de riesgo indirecto.
- Diferentes antecedentes psicosociales se relacionan tanto con la alexitimia como con el trastorno por consumo de sustancias, entre ellos encontramos el trauma (en cualquiera de sus modalidades), alteraciones del apego, relaciones familiares y funcionamiento cognitivo (68). De esta forma la relación entre alexitimia y uso de sustancias no sería directa (68). Aunque hay que tener en cuenta que algunas investigaciones reportan que al estudiar pacientes con antecedentes psicosociales como los descritos previamente,

los pacientes con niveles más altos de alexitimia tienen patrones de consumo más severos (68,69).

- La alexitimia y sus subfactores se han relacionado fuertemente con el craving e ideas obsesivas de consumo (20,69,158). Además, se ha estudiado que los estados de ánimo negativos llevan a un mayor craving en pacientes con alexitimia y trastorno por uso de alcohol (159).

Por todo lo anterior, se puede concluir que la alexitimia es un factor de riesgo para el uso de sustancias, teniendo una relación compleja, multifactorial, bidireccional y que se basa en aspectos psicosociales y neurobiológicos (20,68,74,155). Esto se puede resumir en la siguiente figura:

Figura 2. La alexitimia como factor de riesgo directo e indirecto del trastorno por consumo de sustancias, desde un punto de neurobiológico, social y psicológico



TCS: Trastorno por consumo de sustancias. Basado en referencias: (20,21,68,69,74,153,155)

Con respecto al craving y la alexitimia, numerosos estudios señalan que la disregulación emocional causada por la alexitimia se extiende también a como el paciente afronta situaciones de craving y estados emocionales alterados durante la abstinencia a sustancias (20,160). Pensamientos obsesivos relacionados con el consumo en momentos de craving son frecuentes en pacientes con niveles elevados de alexitimia (20,68).

Es importante señalar que si se analiza la alexitimia como factor de riesgo para uso de sustancias, los estudios realizados en pacientes con adicciones señalan una fuerte asociación como factor de riesgo, pero los estudios realizados en población general describen asociaciones menos contundentes (68). Por otra parte, algunos autores señalan que la alexitimia es el resultado del trastorno por consumo de sustancias o y otros estudios que describen que no tendrían una relación con el consumo (69).

2.5.2. Alexitimia y patología dual

La alexitimia se ha asociado a diversas patologías mentales, considerándose múltiples teorías de dicha asociación, tales como: factor de riesgo, asociación biológica bidireccional, asociación psicológica, etc (131,138-140). Esta relación entre alexitimia y trastornos mentales se ha estudiado principalmente en población que no tiene consumo de sustancias, siendo los estudios en población con adicciones escasos (20).

Como se comentó en la sección 1.4.1, la asociación entre la adicción y la comorbilidad psiquiátrica se puede explicar de diversas formas desde un punto de vista psicosocial hasta neurobiológico puro (3,88,90). Así, muchas de las teorías que explican la patología dual también se asocian con la alexitimia. Por ejemplo, desde un punto de vista psicológico y/o social, la patología dual y la alexitimia comparten unos factores de riesgo similares como el trauma, alteraciones del apego, problemática socio-familiar, impulsividad, entre otros

(3,20,68,87). Además, desde un punto de vista neurobiológico, muchas de las estructuras cerebrales implicadas en la patología dual también están involucradas en la alexitimia (88,142).

Las relaciones entre patología dual, alexitimia y factores asociados son complejas y bidireccionales, siendo esto evidente si se observa la figura 2. Así, por ejemplo, algunos autores señalan que la alexitimia induciría síntomas depresivos o predeciría ansiedad en pacientes con trastorno por uso de alcohol (69,161), mientras que otros autores señalan que la depresión o ansiedad llevarían al consumo de alcohol u otras sustancias en pacientes con alexitimia (162,163). En cualquier caso, la alexitimia tiene una profunda relación con depresión y ansiedad en pacientes con uso de sustancias (20,68,161). Además, se ha reportado que la alexitimia tendría una relación con la severidad de la adicción a través de los síntomas afectivos (160).

Con respecto a la relación de alexitimia con otros síntomas o trastornos que no se relacionen con ansiedad o depresión encontramos que hay escasa literatura. Hay pocos estudios sobre la relación de la alexitimia y algunos rasgos de personalidad. La mayor parte se centran en rasgos como la impulsividad (74,77). Hay algunos estudios donde señalan que la alexitimia se asociaría con rasgos esquizoides, evitativos y antisociales en paciente con trastorno por consumo de alcohol (164). La alexitimia parece también relacionarse con la severidad de rasgos límites de personalidad en pacientes con uso de sustancias (165). Es interesante resaltar que las investigaciones comentadas previamente destacan rasgos antisociales y límites como asociados con alexitimia en pacientes con adicciones dado que esos rasgos son frecuentemente relacionados también con impulsividad y adicciones de forma independiente a la alexitimia (3,74).

Finalmente hay que señalar que, aunque la alexitimia y la esquizofrenia se han relacionado en población sin uso de sustancias (139), hasta nuestro conocimiento no hay estudios realizados evaluando los niveles de alexitimia en pacientes con esquizofrenia

que usen sustancias (y menos aún analizando otros trastornos psicóticos como las psicosis inducidas por sustancias). A priori, se consideraría que los pacientes que usan sustancias y que tienen niveles altos de alexitimia podrían estar en riesgo de presentar síntomas psicóticos dado que las propias sustancias generan dichos síntomas, pero también la alexitimia se ha señalado como un factor de riesgo para la presencia de psicosis (166,167).

2.5.3. Alexitimia y severidad del trastorno por consumo de sustancias

Se ha descrito que la alexitimia en pacientes con trastorno por uso de alcohol y otras sustancias se relacionaría con:

- Un inicio más temprano del uso de alcohol y otras sustancias (69), por lo que la exposición a la sustancia es mayor.
- Un consumo más en patrón "binge" o impulsivo de sustancias (68,69,74).
- Consumos en mayor cantidad comparado con pacientes con menores niveles de alexitimia (68).
- Mayores niveles de craving e ideas intrusivas de consumo (20,68,69,160)
- Mayor severidad de la adicción en general (68,153).
- Más frecuencia de síntomas psicológicos y comorbilidad psiquiátrica (20,68,69).
- Peor calidad de vida (160).
- Más recaídas y menores periodos de abstinencia (68,168). Se ha descrito que los pacientes con alexitimia tienen mayor dificultad para adherirse a los tratamientos psicoterapéuticos dado por menores alianzas terapéuticas y menor asistencia a visitas (153).

Por lo anterior, se podría considerar que la alexitimia podría predecir mayor severidad del trastorno por consumo de sustancias

(68,69,169). Sin embargo, dicha asociación debe interpretarse con cierta cautela dado que algunos factores propios de la alexitimia también son factores independientes de severidad de las adicciones, tales como las comorbilidades psiquiátricas y algunos rasgos psicológicos como la impulsividad (3). Dada la severidad comentada debería tenerse en cuenta el momento del abordaje, especialmente teniendo en cuenta las dificultades que tienen dichos pacientes en la adherencia a los tratamientos y las frecuentes recaídas (153,168).

2.5.4. Alexitimia y la calidad de vida en pacientes con trastornos por consumo de sustancias

La alexitimia tiene un impacto en la calidad de vida tanto en población general como en población con uso de sustancias (3,170). La severidad del trastorno por consumo de sustancias se puede observar de forma indirecta sobre como afecta la calidad de vida relacionada con la salud (160,170-172). Aunque hay pocos estudios en este tema, todos señalan que hay una relación (ya sea directa o indirecta) entre la alexitimia y una peor calidad de vida en pacientes con trastorno por consumo de sustancias (160,170,171). Esta relación puede ser analizada de muchas formas. Evren et al. (2009) describen que la alexitimia puede influir sobre la propia percepción de la calidad de vida individual (170). Otros autores señalan que la calidad de vida se vería afectada de forma indirecta por la alexitimia, por mecanismos más cercanos a la impulsividad dado por pérdida del control sobre el consumo derivados de la alexitimia (171). Es importante señalar también que al existir mayor probabilidad de patología dual en pacientes con alexitimia, las alteraciones de la calidad de vida se podrían relacionar más con la comorbilidad que con la propia alexitimia, ya que la patología dual tiene un gran impacto en la calidad de vida (172).

2.5.5. Alexitimia y el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias: el rol en las recaídas y adherencia al tratamiento

En general, se ha considerado que los pacientes con niveles altos de alexitimia tienen una peor respuesta a las psicoterapias independientemente del trastorno mental o médico subyacente (173). Además, parecen tener una peor adherencia al tratamiento (173). En el caso concreto de los trastornos por uso de sustancias, no hay un consenso claro sobre cómo la alexitimia afecta la evolución del trastorno por uso de sustancias, específicamente su papel en las recaídas y en la adherencia al seguimiento. La mayor parte de estudios se basan en pacientes con trastorno por uso de alcohol, siendo las otras sustancias apenas estudiadas. Como se observa en la Tabla 9, hay pocos estudios longitudinales realizados para evaluar el impacto que tiene la alexitimia en las recaídas o en la adherencia a la terapia, siendo sus resultados heterogéneos. Asimismo, los estudios transversales sobre este tema generan información mixta sobre el impacto que tiene la alexitimia en las recaídas y adherencia (68,69,174).

Tabla 9. Estudios longitudinales que evalúan la relación que tiene la alexitimia en las recaídas y adherencia al tratamiento

Autores y año	Muestra total (mujeres)	Setting (País)	Periodo de seguimiento	TCS	Implicaciones
Keller et al., 1995 (175)	93 (25)	Centro ambulatorio (EEUU)	12 semanas	Dependencia a cocaína (DSM-III-R)	Las tasas de recaídas y adherencia a la terapia variaban según la terapia ofrecida: los sujetos alexitímicos tenían mejor adherencia y menos consumos si se daba terapia de soporte, mientras que los pacientes sin alexitimia tuvieron una mejor respuesta abordaron a través de una prevención de recaídas.*
Loas et al., 1997 (168)	46 (11)	Reclutados durante la desintoxicación hospitalaria y seguidos en centro ambulatorio (Francia)	15 meses (14.91 ± 1.3 meses)	Abuso o dependencia a alcohol (DSM-III-R)	Los pacientes que recaen tienen mayores niveles de alexitimia, por lo que la alexitimia se relaciona con peor evolución.
Cleland et al., 2005 (153)	230 (65)	Centro ambulatorio (EEUU)	12 semanas	Abuso o dependencia a sustancias (DSM-IV)	A mayor alexitimia peor adherencia (dado por alianzas terapéuticas menores y menor asistencia a sesiones terapéuticas) en pacientes usuarios de alcohol, pero no de otras sustancias.**,**
Junghanns et al., 2005 (176)	32 (5)	Reclutados durante la desintoxicación hospitalaria y seguidos en centro ambulatorio (Alemania)	6 semanas	Dependencia a alcohol (DSM-IV)	La alexitimia no se asoció con riesgo de recaída a las 6 semanas.*

Tabla 9. Estudios longitudinales que evalúan la relación que tiene la alexitimia en las recaídas y adherencia al tratamiento. (Continuación)

Autores y año	Muestra total (mujeres)	Setting (País)	Periodo de seguimiento	TCS	Implicaciones
de Haan et al., 2011 (177)	187 (N.D)	Reclutados durante la desintoxicación hospitalaria y seguidos en centro ambulatorio (Países Bajos)	3 meses	Cualquier trastorno pos uso de sustancias (DSM-IV)	La alexitimia medida de forma categórica y continua no se relaciona con la abstinencia. Tampoco hay diferencias en las tasas de abandono terapéutico entre pacientes con bajo y alto nivel de alexitimia.*
de Haan et al., 2012 (178)	100 (0)	Reclutados durante la desintoxicación hospitalaria y seguidos en centro ambulatorio (Países Bajos)	12 meses	Dependencia a alcohol (DSM-IV)	La alexitimia basal no se relaciona con la abstinencia.*
Stasiewicz et al., 2012 (169)	77 (39)	Centro ambulatorio (EEUU)	12 semanas	Dependencia a alcohol (DSM-IV)	La alexitimia no se relaciona con las recaídas ni con la adherencia.**,**
Morie et al., 2015 (179)	73 (N.D.)	Centro ambulatorio (EEUU)	6 meses	Dependencia a cocaína (pacientes en programa de mantenimiento de metadona) (DSM-IV)	La alexitimia no se relaciona con la adherencia. En cuanto a las recaídas, los pacientes con altos niveles de alexitimia que están recibiendo TCCO tienen más negativos en las orinas (mayores periodos de abstinencia) que aquellos que reciben tratamientos habituales.**,**
Parolin et al., 2018 (180)	55 (25)	Comunidad terapéutica (Italia)	12 meses	TCS (DSM-5)	La alexitimia no se relacionó con las recaídas ni abandonos terapéuticos. Sin embargo, al controlar por sexo, una de las subescalas de alexitimia de la OAS predicó las recaídas en hombres.

*se realizó algún tipo de intervención específica, ** la intervención realizada fue aleatorizada. EEUU: Estados Unidos; N.D: sin información; OAS: Escala de Alexitimia para observadores; TCCO: terapia cognitivo conductual por ordenador; TCS: trastorno por consumo de sustan

Es interesante que, al analizar los estudios longitudinales sobre la alexitimia y su relación con las recaídas o la adherencia, se encuentra una gran heterogeneidad en como han medido las variables de adherencia (número de visitas realizadas sobre el total, abandono terapéutico, etc) o las recaídas (uso de controles urinarios, autorreporte, cantidad consumida, porcentaje de días libres de consumo o de controles negativos, etc). Por otra parte, aunque algunos realizaban el manejo clínico habitual u ofrecían la TCC tradicional, casi todos los estudios realizaron intervenciones terapéuticas específicas o experimentales que incluían: TCC por ordenador, TCC con intervención de toma de decisiones compartida, terapia motivacional grupal; terapia de exposición, etc (153,169,175,178,179). Esto es importante dado que los pacientes con niveles altos de alexitimia parecen responder mejor a algunos enfoques psicoterapéuticos. Específicamente, algunos autores señalan que algunas terapias altamente estructuradas o enfocadas en aspectos no emocionales podrían mejorar la adherencia al tratamiento dada la tendencia del paciente con alexitimia para ciertas conductas compulsivas repetitivas y su pensamiento orientado a lo externo sin implicar un procesamiento emocional (173). En este sentido, Keller et al. (1995) objetivaron que los pacientes con alexitimia y dependencia a cocaína respondían mejor a la terapia de soporte que a la TCC (175). Esto puede ser explicado por la exigencia que requiere la TCC tradicional al basarse en el procesamiento de pensamientos y emociones (179). Por ello, Morie et al. (2015) condujeron un estudio sobre la TCC por ordenador y concluyeron que esta terapia por ordenador se adecuaba mejor para pacientes con alexitimia que usaban sustancias porque disminuía la exigencia de comunicación verbal con el terapeuta (179). En cualquier caso, los estudios longitudinales que existen hasta ahora han realizado intervenciones que no son las habituales en la práctica clínica diaria o que requieren un gran esfuerzo o tecnología para implantarlas. Además, ningún estudio se ha realizado hasta ahora en población española.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones en la regulación emocional tienen una fuerte interrelación con el trastorno por consumo de sustancias, siendo la alexitimia un factor crucial en la regulación emocional (20,155). Esto se ve reflejado en las altas prevalencias de alexitimia en pacientes con uso de sustancias (21,68). La relación entre la alexitimia y el trastorno por consumo de sustancias parece ser en diversos niveles, desde ser considerada un factor de riesgo hasta un factor pronóstico (20,21,68). Sin embargo, como se ha comentado previamente, hay diversos aspectos desconocidos y muchos de los estudios presentan resultados heterogéneos.

Gran parte de este desconocimiento se relaciona con la escasa investigación que se realiza sobre alexitimia en pacientes con adicciones, comparado con los estudios que se realizan en poblaciones sin uso de sustancias. De los estudios realizados en personas sin uso de sustancias hay diversos metanálisis y estudios longitudinales con grandes muestras, que señalan la relación entre alexitimia y conductas suicidas, depresión, ansiedad, trastorno por conducta alimentaria, esquizofrenia, entre otros (131,138-140,156). Dichas asociaciones son escasamente reportadas en población con trastorno por uso de sustancias, siendo la mayor parte de veces descritas en muestras compuestas por pacientes con trastorno por consumo de alcohol pero no con otras sustancias (20,68,69). Además, muchos de los estudios son realizados en muestras pequeñas o con intervenciones que no reflejan la práctica clínica diaria (20).

La calidad de vida es un factor que casi siempre se ve afectado en pacientes con trastorno por consumo de sustancias (172); sin embargo, la relación entre alexitimia y calidad de vida en pacientes con trastorno por consumo de sustancias ha sido escasamente

abordado (160,170,171). Hasta nuestro conocimiento, no hay estudios que valoren la calidad de vida y su relación con alexitimia en pacientes con adicciones a sustancias en nuestro medio.

Por otro lado, las investigaciones de cómo la alexitimia puede influir o relacionarse con aspectos tan frecuentes como las recaídas y la baja adherencia al tratamiento en pacientes con trastorno por uso de sustancias son escasos, contando con menos de 10 estudios longitudinales a nivel mundial (ver tabla 9). Dada la relación que tiene la alexitimia con las adicciones, se podría llegar a pensar que el impacto de la misma en las recaídas y adherencia es notorio, aunque los estudios previamente mencionados arrojan resultados heterogéneos (20,21,68). Es probable que la heterogeneidad de esos resultados se relacione con la muestra, las intervenciones que se realizan (muchas de las cuales se alejan de la práctica clínica diaria) y el período de seguimiento. Por ello, es importante realizar estudios en esta área, en pacientes de la práctica clínica habitual con periodos de seguimiento largos.

Además de lo anterior, hay que señalar que los estudios sobre alexitimia realizados en España han sido, en su mayor parte en poblaciones generales o estudiantes (136,148,150), o en trastornos no relacionados con adicciones (137). Los pocos estudios que mencionan poblaciones con adicciones se han realizado para conductas adictivas (analizando el trastorno por consumo de sustancia como una variable secundaria) o en pacientes con adicciones a sustancias que han permanecido por periodos prolongados en abstinencia (181,182). Asimismo, tras una búsqueda exhaustiva, no hemos encontrado estudios prospectivos que evalúen la alexitimia como un factor relacionado con las recaídas o adherencia al tratamiento en pacientes españoles con trastorno por uso de sustancias. El estudio de este rasgo en población consumidora de sustancias en España es importante, dado que, si bien la alexitimia se considera como un rasgo válido a través de las diferentes culturas, hay diferencias

en sus niveles a nivel transcultural (122,183). Adicionalmente, la cultura parece influir en el procesamiento de las emociones (183), por lo que los estudios realizados en otras culturas o países podrían diferir de nuestra población. A ello hay que mencionar que la principal herramienta diseñada para evaluar la alexitimia (TAS-20) ha sido escasamente estudiada psicométricamente en pacientes con trastorno por consumo de sustancias (ver tabla 8), y a pesar de contar con validaciones en población española general, no hay publicaciones en pacientes españoles con adicciones.

En conclusión, estudios que se centren en la relación entre la alexitimia y el trastorno por consumo de sustancias en nuestro medio, desde distintos puntos de vista (comorbilidad, calidad de vida, recaídas, adherencia, etc.), son cruciales para entender mejor la patología adictiva y poder hacer un mejor abordaje de estos pacientes.

Tabla 10. ¿Porqué estudiar la relación entre la alexitimia y el trastorno por consumo de sustancias?

- La prevalencia de alexitimia es elevada en pacientes con trastorno por consumo de sustancias.
- La regulación emocional y la alexitimia tienen una profunda relación con el trastorno por consumo de sustancias.
- La alexitimia tiene una gran relación con diversos trastornos mentales; sin embargo, son escasas las investigaciones sobre comorbilidades mentales en pacientes con trastorno por sustancias.
- La calidad de vida en pacientes con trastorno por consumo de sustancias y la alexitimia ha sido apenas estudiada.
- Los estudios realizados en España sobre la alexitimia en pacientes con trastorno por consumo de sustancia son escasos.
- Hay pocos estudios longitudinales que relacionen la influencia o relación que tiene la alexitimia en las recaídas y adherencia al tratamiento y sus resultados son heterogéneos. Además, ninguno se ha realizado en nuestro medio.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

1.1. Hipótesis general

Se hipotetiza que la alexitimia es altamente prevalente en pacientes con trastorno por consumo de sustancias y patología dual, siendo un factor relacionado con la comorbilidad y la calidad de vida y que además influye en la evolución y pronóstico de estos pacientes.

1.2. Hipótesis específicas

1. Se hipotetiza que la alexitimia es altamente prevalente en los pacientes españoles con trastorno por consumo de sustancias y patología dual.
2. Se hipotetiza que niveles altos de alexitimia se relacionarían con variables del consumo y con comorbilidades psiquiátricas.
3. Se hipotetiza que la alexitimia se correlacionaría con rasgos y síntomas psicológicos que incluirían la ansiedad, depresión e impulsividad.
4. Se hipotetiza que la calidad de vida se vería influenciada por los niveles elevados de alexitimia.
5. Se hipotetiza que la alexitimia mediaría como un factor de mal pronóstico en la adherencia al tratamiento y en las recaídas en uso de sustancias de los pacientes con trastorno por consumo de sustancias.
6. Se hipotetiza que la Escala de Alexitimia de Toronto de 20 ítems tendría unas buenas características psicométricas en pacientes españoles con trastorno por consumo de sustancias.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1.1. Objetivo general

Esta tesis doctoral tiene como objetivo general profundizar en el conocimiento de la alexitimia en el trastorno por consumo de sustancias en población española. Esto incluye estudiar la correlación y mutua interacción entre la alexitimia y las comorbilidades psiquiátricas en pacientes con trastorno por consumo de sustancias, con respecto a la evolución, adherencia al tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

1.2. Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de alexitimia en pacientes españoles con trastornos por consumo de sustancias y patología dual.
2. Valorar los niveles de alexitimia en función de las características del consumo y las comorbilidades psiquiátricas.
3. Estudiar la relación entre la alexitimia y variables psicológicas que incluyen la ansiedad, depresión e impulsividad.
4. Valorar el impacto que tiene la alexitimia en la calidad de vida.
5. Evaluar el impacto que tiene la alexitimia en la adherencia al tratamiento y las recaídas en consumo.
6. Valorar las propiedades psicométricas de la Escala de Alexitimia de Toronto de 20 ítems en pacientes españoles con trastorno por consumo de sustancias.

RESULTADOS/ PUBLICACIONES

ARTÍCULO 1

**Alexithymia in patients with substance use disorders and its
Relationship with psychiatric comorbidities
and health-related quality of life**



Alexithymia in Patients With Substance Use Disorders and Its Relationship With Psychiatric Comorbidities and Health-Related Quality of Life

Raul F. Palma-Álvarez^{1,2,3,4*}, Elena Ros-Cucurull^{1,2,3,4}, Constanza Daigre^{1,2,3,4}, Marta Perea-Ortueta^{1,3}, Pedro Serrano-Pérez^{1,2,3}, Nieves Martínez-Luna¹, Anna Salas-Martínez¹, María Robles-Martínez^{5,6}, Josep A. Ramos-Quiroga^{1,2,3,4}, Carlos Roncero^{7,8} and Lara Grau-López^{1,2,3,4}

OPEN ACCESS

Edited by:

Luigi Janiri,
Catholic University of the Sacred
Heart, Italy

Reviewed by:

Fengchun Wu,
Guangzhou Medical University, China
Saeed Ahmed,
Rutland Regional Medical Center,
United States

*Correspondence:

Raul F. Palma-Álvarez
rpalma@vhhebron.net

Specialty section:

This article was submitted to
Addictive Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 26 January 2021

Accepted: 15 March 2021

Published: 09 April 2021

Citation:

Palma-Álvarez RF, Ros-Cucurull E,
Daigre C, Perea-Ortueta M,
Serrano-Pérez P, Martínez-Luna N,
Salas-Martínez A, Robles-Martínez M,
Ramos-Quiroga JA, Roncero C and
Grau-López L (2021) Alexithymia in
Patients With Substance Use
Disorders and Its Relationship With
Psychiatric Comorbidities and
Health-Related Quality of Life.
Front. Psychiatry 12:659063.
doi: 10.3389/fpsy.2021.659063

¹ Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ² Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, ³ Group of Psychiatry, Mental Health and Addiction, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain, ⁴ Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Barcelona, Spain, ⁵ Institute of Neuropsychiatry and Addictions (INAD), Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain, ⁶ Hospital del Mar Institute for Biomedical Research (IMIM), Barcelona, Spain, ⁷ Psychiatry Service, University of Salamanca Health Care Complex, Institute of Biomedicine, Salamanca, Spain, ⁸ Psychiatry Unit, School of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain

Background: Alexithymia frequently correlates with several psychiatric disorders, including substance use disorder (SUD). However, most studies reporting the associations between alexithymia and psychiatric disorders have been performed in populations without SUD. This research, therefore, evaluates alexithymia in Spanish patients with SUD and the relationship among alexithymia, psychiatric comorbidities, psychological symptoms/traits, SUD variables, and health-related quality of life (HRQoL).

Methodology: A cross-sectional study was conducted with 126 Spanish outpatients with SUD (75.4% males; mean age 43.72 ± 14.61 years), correlating their alexithymia levels (using the Toronto Alexithymia Scale 20 [TAS-20]) to their psychiatric comorbidities, psychological symptoms/traits, SUD variables, and HRQoL.

Results: Alexithymia was significantly higher in patients who had cannabis use disorder. Higher alexithymia scores were also related to higher levels of depression, anxiety, impulsivity, and lower HRQoL. After multivariate analysis, trait anxiety, impulsivity, and the physical component summary of the HRQoL were found to be independently related to alexithymia.

Conclusions: SUD patients with higher alexithymia levels have more frequently psychiatric comorbidities, present specific psychological features, and have worse HRQoL. Hence, it is important to evaluate these factors and offer more accurate psychotherapeutic approaches for this patient population.

Keywords: alexithymia, anxiety, depression, health-related quality of life, impulsivity, substance use disorder

INTRODUCTION

Substance use disorder (SUD) is a complex, multifactorial, and chronic disease that negatively influences on health, social and economic status (1, 2). Several mechanisms are implicated in SUD pathogenesis, particularly emotional regulation issues, from both biological and clinical viewpoints (3–5). Alexithymia is a multidimensional construct, and it is a key point in emotional processes, as emotional awareness and identification are critical to regulating emotions (4, 6–8). Alexithymia involves four main dimensions: difficulty identifying and/or describing feelings, difficulty differentiating feelings from bodily sensations, a decrease in or absence of symbolic thinking, and an externally oriented cognitive style (9, 10). When analyzed as a categorical trait, in the general population, the prevalence of alexithymia is estimated to be 6–10%, and, in SUD patients, it is estimated to be 42–67% (7, 11–13). However, despite some controversies about whether alexithymia should be considered a categorical or dimensional variable, the current literature states that it is a normally distributed trait in the population, with a relative stability across the lifespan (8, 9, 14, 15). Alexithymia also seems to be a stable trait, independent of substance use or withdrawal (7, 16), although not all research supports this point (17). Some studies suggest that alexithymia is related to risky substance use (18, 19), more severe addictions (20), higher craving levels (21), and more treatment dropouts/relapses (7). Additionally, alexithymia seems to be related to family history of alcohol dependence (22). Finally, it is important to note that alexithymia may interfere with treatment aims, especially in emotional and insight-oriented therapies (11, 23, 24). SUD patients with higher alexithymia levels may have more problems in engaging psychotherapeutic treatments and would form weaker therapeutic alliances (24, 25). However, not all researchers conclude that alexithymia is related to SUD outcomes (5, 7, 26), and hence, it is important to conduct more research on this issue.

Alexithymia is frequently related to psychiatric disorders, including SUD, psychosis, anxiety, and depressive disorders (10, 27, 28). Most studies reporting associations between alexithymia and psychiatric disorders have been performed in populations without SUD, even though psychiatric comorbidities are frequently observed in SUD patients (1, 23, 24, 27, 28). Nonetheless, as in the studies performed in populations without SUD, the limited clinical research that is available states that alexithymia may be related to several psychiatric disorders in SUD patients (11, 19, 29, 30). In any case, the role of alexithymia in SUD is not well-established, especially regarding how comorbidities are related to SUD in those patients with alexithymia (7). On one hand, some authors argue that alexithymia may partially predict the presence of anxiety and depression in alcohol-dependent patients (7, 30). On the other hand, other authors propose that depression could lead to alcohol dependence in patients with alexithymia (31). Personality traits and disorders have also been associated with higher levels of alexithymia in SUD patients (32), and the relationship between alexithymia and primary psychotic disorders (e.g., schizophrenia) is relatively well-documented (33). It has been proposed that alexithymia may predict psychotic experiences or be a risk factor

for psychosis (28, 34). Nevertheless, as far as we know, no specific study has been conducted concerning alexithymia in SUD patients with schizophrenia or other psychotic disorders. However, it could be expected that alexithymia is related to psychotic disorders in SUD patients, as it has already been associated with cannabis or other substance use (7, 29) and as substance use is a risk factor for primary psychotic disorders and substance-induced psychosis (35). In any case, as highlighted above, no specific manuscript on this issue has been published.

A negative association has been reported between alexithymia and health-related quality of life (HRQoL) in general and clinical populations (36–38). However, this relationship has been scarcely studied in the addiction field, as only two studies have been designed for this purpose. It is, therefore, generally believed that, in SUD patients, as in patients with other disorders, lower alexithymia levels mean better HRQoL (36, 38).

Finally, the association between alexithymia and psychiatric comorbidities in SUD patients has been scarcely studied in the Spanish population. Most research in this group has considered alexithymia with other psychiatric disorders, examined substance consumption as a secondary variable, or included patients with long periods of abstinence from substance use (39, 40). Also, to our knowledge, no studies on the relationship between HRQoL and alexithymia have been performed in Spanish SUD patients. This point has a crucial importance as alexithymia is a valid cross-cultural construct but with level differences among cultures (8), and hence, comparisons on this issue among different cultures shed light on understanding alexithymia in clinical practice.

Therefore, this study evaluates alexithymia in Spanish SUD outpatients and the relationship among alexithymia, psychiatric comorbidities, psychological symptoms/traits, SUD variables, and HRQoL. We hypothesize that SUD patients with higher alexithymia levels will exhibit more psychiatric comorbidities, more anxiety and depression, and worse HRQoL values.

METHODS

A cross-sectional study was conducted in an outpatient addiction treatment center in Barcelona, Spain. SUD patients who sought treatment between January 2018 and January 2019 were included. This study was approved by the Hospital Ethics Committee according to the World Medical Association's Declaration of Helsinki. Sampled patients received no financial compensation for participating.

To be included in the study, patients were required to: be over 18 years of age, have Spanish nationality, meet SUD criteria according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) (41), be actively consuming substances, and understand and sign the written informed consent document prior to participation. Patients were excluded if they were cognitively impaired, were acutely intoxicated, presented language barriers, or were currently involved in a pharmacological clinical trial. Note that cognitive impairment was evaluated by two ways: the first one by assessing the clinical history of any cognitive impairments, and the second one by clinical assessment and by using Mini-Mental State Examination (≥ 27). Therefore, participants with previous history

of cognitive impairment or with a cognitive impairment detected at the first visit were excluded. Patients who were acutely intoxicated during their first appointment were invited to participate in the second meeting. Regarding language barriers, and according to study aims, all patients had to speak Spanish since validated instruments in their Spanish version were used (see below).

The evaluation process consisted of four visits conducted by trained staff (psychiatrists and psychologists) during each patient's 1st week at the outpatient center, concurrent with the usual outpatient treatment.

Measures

- Sociodemographic, medical, psychiatric, and addiction-related variables: An *ad-hoc* questionnaire was developed to gather and systematize the patients' sociodemographic characteristics and their medical, psychiatric, and addiction-related variables.
- Psychiatric comorbidities: The Semi-Structured Clinical Interview for Axis-I Disorders of the DSM-IV (SCID-I) and the Semi-Structured Clinical Interview for Axis-II Disorders of the DSM-IV (SCID-II) were used to assess patients' psychiatric comorbidities (42).
- Addiction severity: The European Addiction Severity Index (EuropASI) was employed to evaluate addiction severity, as it considers general consumption variables, legal problems, and family/social relationships, as well as medical, occupational, psychological, and economic status (43, 44). The median for each component was used for the analysis.
- Beck Depression Inventory (BDI-I): This self-reported rating inventory measures depression symptomatology (45, 46). It classifies depression, according to points, as follows: no depression (or normal mood): 1–10 points; mild mood disturbance: 11–16 points; borderline clinical depression: 17–20 points; moderate depression: 21–30 points; severe depression: 31–40 points; and extreme depression: more than 40 points (45, 46). For analysis in this research, we grouped the scores into patients with 1–16 points and those with 17+, because, from 17 onwards, the score is clinically relevant.
- State-Trait Anxiety Inventory (STAI): This inventory is commonly used in clinical settings to measure anxiety (trait and state) (47).
- Health-related quality of life (HRQoL): The 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) was used to measure functional health and well-being from the patients' perspectives (48). The SF-36 provides scores for eight domains (physical functioning, role limitations due to physical problems, bodily pain, general health perceptions, vitality, social functioning, role limitations due to emotional problems, and mental health), which can be aggregated into two summary measures: the physical component summary (PCS) and the mental component summary (MCS). We used a cutoff value of 50 points, because, from this score onward, patients exhibit better HRQoL.
- Barratt Impulsivity Scale (BIS-11): This self-reported scale measures "trait impulsivity" and provides a total score and three subscale scores: cognitive impulsivity, motor impulsivity, and unplanned impulsivity (49).

- The Dickman Impulsivity Inventory (DII): This 23-item, self-reported instrument evaluates functional and dysfunctional impulsivity (50).
- Toronto Alexithymia Scale 20 (TAS-20): This self-reported instrument is considered the "gold standard" for alexithymia evaluation, and it has demonstrated its reliability and validity in several cultures and languages (8, 9, 14, 51). The TAS-20 measures alexithymia across 20 items, rated from one to five. The sum of the ratings for those items generates a total score, and the higher the score, the higher the level of alexithymia. This scale has three subscales: difficulty in identifying feelings, difficulty in describing feelings, and externally oriented cognition (14, 51). The TAS-20 was not developed to independently assess these three subscales but to consider them together, as a single measure (14). Some authors analyze alexithymia as a dichotomous variable (alexithymia vs. non-alexithymia) and use 61 points as cutoff value for this scale, but other researches recommend analyzing alexithymia as a dimensional or spectrum trait (8, 9, 14). Therefore, we decided to analyze each patient's total TAS-20 score (dimensional) and compare it to the other variables included in the research.

Statistical Analyses

Descriptive, bivariate and multivariate analyses were performed. The descriptive analysis involved measuring percentages, means, medians, and standard deviations. The bivariate analysis was subsequently performed using Student's *t*-test, with the alexithymia score being evaluated for each variable. To dichotomize some variables, we chose generally accepted cutoff points. Thus, the cutoff point for the BDI was 17 points or more, as scores >17 are clinically relevant for depression (45, 46), and the cutoff value for the SF-36 was set to 50 points because, from 50 onward, patients exhibit better HRQoL. For the EuropASI, STAI, BIS-11, and DII measures, we chose the median. Bonferroni correction was executed to reduce false positives. Finally, a multivariate analysis (linear regression) was performed via a stepwise method, including variables that retained statistical significance after the Bonferroni correction. All statistical tests were two-sided, and a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. SPSS version 21 statistical software was employed in this project.

RESULTS

During the recruitment period, 204 patients began a new treatment process, but 78 were excluded for the following reasons: no active substance consumption ($n = 26$), language barriers ($n = 21$), and not agreeing to participate ($n = 31$). Therefore, 126 patients met the inclusion criteria. Among these, the mean age was 43.72 ± 14.61 years old (median 40), and the sample contained 94 men (75.4%). The participants' mean TAS-20 score was $57.40 \pm SD 12.98$, and the prevalence of alexithymia was 41.3% (using 61 points as cutoff). No gendered differences were found. Regarding sociodemographic variables, only coexistence and academic level were significantly related to higher alexithymia levels (Table 1).

TABLE 1 | Sociodemographic variables related to alexithymia levels.

Variable	%	Mean score of TAS-20 \pm SD	<i>t</i>	<i>p</i>
Age (years)				
(mean: 43.72 ± 14.61 ; median: 40)				
<40	50	59.27 ± 13.24	1.773	0.079
≥ 40	50	55.52 ± 12.16		
Sex				
Males	75.4	56.80 ± 13.0	0.851	0.396
Females	24.6	59.10 ± 12.95		
Marital status				
Married	40.7	56.50 ± 12.34	0.254	0.800
Other	59.3	57.11 ± 13.30		
Coexistence				
Family	66.1	54.54 ± 11.59	2.128	<0.037*
Other	33.9	60.26 ± 14.34		
Level of studies				
≤ 8 years	86.8	57.62 ± 13.27	2.007	<0.047*
≥ 8 years	13.2	50.53 ± 8.08		
Criminal records				
Yes	38.1	55.95 ± 12.90	0.306	0.760
No	61.9	56.77 ± 13.57		

*The result is statistically significant.

Regarding substance use variables (Table 2), participants most often used alcohol (excluding tobacco), followed by cocaine and cannabis. Alexithymia levels were significantly higher in patients who had a history of cannabis use disorder. There were also correlations between TAS-20 and worse EuropASI scores for the family/social and psychological items.

Regarding psychiatric comorbidities and psychological variables (Table 3), SUD patients with psychiatric comorbidities had higher alexithymia levels, especially those affected by the mood disorder spectrum and the psychotic disorder spectrum (clearly in substance-induced psychosis). Also, some psychological traits were associated with higher alexithymia scores, specifically depression (BDI), anxiety (STAI), and impulsivity (BIS-11; DII). Patients with higher TAS-20 scores had worse HRQoL scores, with a statistical significance in all domains and component summaries (PCS and MCS).

A multivariate analysis was performed using the variables that retained statistical significance after Bonferroni correction. The following variables were included in the linear regression: lifetime history of cannabis use disorder, EuropASI psychological domain, substance-induced psychosis, BDI, STAI, BIS-11 total score, DII dysfunctional impulsivity, and PCS and MCS values from the SF-36. The linear regression ($R^2 = 0.397$; $F = 10.296$; $p < 0.001$) showed that trait anxiety according to STAI (Beta 2.740; $t = 2.895$; $p = 0.006$), BIS-11 total score (Beta 3.745; $t = 2.248$; $p = 0.029$), and PCS (Beta 3.861; $t = 2.147$; $p = 0.037$) were independently related to alexithymia.

DISCUSSION

The current research provides new information on alexithymia in SUD patients, especially on the relationship among alexithymia, psychiatric comorbidities, and psychological characteristics. We found that SUD patients with cannabis use disorder, psychiatric comorbidities (especially mood and psychotic spectrum disorders), impulsivity, anxiety, or depressive symptoms have higher alexithymia levels. These higher alexithymia levels were also related to worse HRQoL scores (particularly on PCS) in SUD patients. The prevalence of alexithymia and the TAS-20 mean score found in this research were similar to those determined in previous studies among SUD patients (7, 13, 21, 22) and were higher compared to general populations (7, 12).

Regarding current results, cannabis use disorder and anxiety (particularly trait anxiety in the multivariate analysis) were significantly related to higher alexithymia levels. These associations may be explained in several ways and the causality association is beyond the current study due to the cross-sectional design. One explanation is that those associations are independent, specifically that the mere trait anxiety (independently of alexithymia) may be one of the most important predictors of cannabis use disorder (29). Another explanation is that both alexithymia and anxiety could lead to substance use as a self-medication strategy for managing distress (7, 52). In this vein, Dorard et al. (29) propose that patients with alexithymia and anxiety may use cannabis as a stress-coping strategy (29). Finally, it has been described that alexithymia and SUD severity are important anxiety predictors (30). For all the above, the current findings should be analyzed in longitudinal studies to evaluate better how alexithymia, anxiety, and SUD interact and how they are associated.

Intriguingly, however, anxiety spectrum disorders were not correlated to alexithymia levels in this research; thus, the current results are in line with other authors, who assert that anxiety and SUD are related independently of any anxiety disorder. That is, anxiety may be present transversally, as a symptom or trait in SUD (26, 52).

Closely connected to anxiety, depressive symptoms were significantly associated with higher alexithymia levels in the bivariate analysis. This finding was expected because alexithymia is correlated with negative affects (16, 27, 29). It is important to highlight that depression does not influence the stability of alexithymia scores in SUD patients (16, 17). Anxiety and depressive symptoms could partially explain the impaired psychological item on the EuropASI, as both factors have been correlated to this domain (26). Thus, in the current results, SUD patients with higher alexithymia levels had more anxiety, more depressive symptoms, and greater psychological impairments as measured by the EuropASI.

Alexithymia and impulsivity imply several cognitive processes and are key points, not only in emotional deregulation, but also in SUD (18, 53). We found a positive relationship between impulsivity and alexithymia in SUD patients, which could be expected because impulsivity and SUD are closely related (1). Previous studies support these results. For example, Shishido et al. (53) have found that alcohol-dependent patients with high

TABLE 2 | Substance use related variables analyzed by comparing to mean scores of alexithymia.

Lifetime history of substance use disorders		%	Mean score of TAS-20 ± SD	t	p
Alcohol use disorder	Yes	62.8	57.54 ± 13.36	1.040	0.301
	No	37.2	54.77 ± 10.86		
Cannabis use disorder	Yes	60.6	60.81 ± 12.98	2.710	<0.008*,**
	No	39.4	53.72 ± 11.44		
Cocaine use disorder	Yes	61.7	57.09 ± 13.46	0.565	0.574
	No	38.3	55.58 ± 10.89		
Opioid use disorder	Yes	21.3	58.70 ± 13.09	0.882	0.380
	No	78.7	55.92 ± 12.36		
Benzodiazepine use disorder	Yes	19.2	60.94 ± 11.39	1.691	0.094
	No	80.8	55.46 ± 12.59		
Tobacco use disorder	Yes	78.7	57.01 ± 12.32	0.749	0.456
	No	21.3	54.65 ± 13.31		
SUD severity according to EuropASI[†]					
Medical	≤0.18		54.60 ± 13.66	2.051	<0.043*
	>0.19		59.71 ± 12.43		
Employment support status	≤0.56		55.61 ± 12.96	1.312	0.192
	>0.57		58.92 ± 13.45		
Alcohol	≤0.16		56.34 ± 12.30	0.621	0.536
	>0.17		57.90 ± 14.27		
Drugs	≤0.21		55.30 ± 11.85	1.541	0.126
	>0.22		59.16 ± 14.51		
Legal	0		58.41 ± 14.57	0.528	0.599
	>0.1		56.74 ± 12.93		
Socio-familiar	≤0.36		54.45 ± 13.15	2.333	<0.021*
	>0.37		60.24 ± 12.73		
Psychological	≤0.43		51.18 ± 10.71	5.289	<0.001*,**
	>0.44		63.07 ± 12.90		

[†]The sample was dichotomized by using median. Therefore, the percentage in each group is 50%.

*The result is statistically significant.

**The result is statistically significant after Bonferroni correction.

alexithymia levels act impulsively as a response to distressed moods (53). Similarly, the relationship between impulsivity and alexithymia has been described in patients with cannabis use disorder and pathological gambling (18, 54).

Regarding the above, Thorberg et al. (38) state that loss of control over drinking could mediate between alexithymia and HRQoL (38). This point is important because we have found a negative relationship between HRQoL and alexithymia scores. This relationship between HRQoL impairments and alexithymia in SUD patients has previously been described (36, 38), and it could be analyzed in several ways. In the current research, SUD patients with higher levels of alexithymia also exhibited more psychiatric comorbidities, and it has been stated that HRQoL perceptions could vary depending on the presence of psychiatric comorbidities (2). Evren et al. (36) also explain that difficulties in identifying feelings are connected to HRQoL, and such difficulties could influence how patients perceive their HRQoL (36). Additionally, negative affects (anxiety and depression) correlate with worse PCS in HRQoL among SUD patients (2). Interestingly, in this research, after multivariate analysis, PCS was significantly connected to higher

levels of alexithymia in patients with SUD, and, in previous studies, PCS has been related to difficulties with identifying feelings (36).

Finally, although substance-induced psychosis was only significantly related to higher levels of alexithymia in the bivariate analysis, we consider it is important to analyze this correlation since, as far as we know, this is the first time it is reported. This finding could be related to studies in other populations, which state that alexithymia may be a risk factor for psychotic experiences (28, 34). Thus, it can be hypothesized that, in the current case, substance use led to psychotic experiences in patients with higher levels of alexithymia. Also, several points frequently considered to be risk factors for substance-induced psychosis were present in patients with higher alexithymia levels, such as cannabis use disorder (35). Future studies should further analyze this result, discriminating between the various substances used, as some substances induce psychosis more frequently than others (35).

Despite its intriguing and novel results, this study does present some limitations. This research had a cross-sectional design, and, therefore, the findings should be examined in longitudinal studies

TABLE 3 | Current psychiatric comorbidity and psychological symptoms of patients, analyzed by alexithymia levels.

Variable	Total %	Mean score of TAS-20 ± SD	t	p	
Psychiatric disorders[†]					
Dual diagnosis	Yes	63.7	60.14 ± 11.45	2.510	<0.017*
	No	36.3	53.92 ± 12.85		
Mood spectrum disorders	Yes	41.7	61.18 ± 13.25	2.356	<0.021*
	No	58.3	55.41 ± 11.46		
Anxiety spectrum disorders	Yes	27.3	60.53 ± 9.83	1.48	0.137
	No	72.7	56.46 ± 13.60		
Psychotic spectrum disorders	Yes	21.1	62.96 ± 12.99	2.215	<0.034*
	No	78.9	56.30 ± 12.06		
Primary psychotic disorders	Yes	13.9	60.53 ± 12.91	0.906	0.367
	No	86.1	57.38 ± 12.46		
Induced psychosis	Yes	11.1	68.67 ± 11.18	3.457	<0.004**,**
	No	88.9	56.71 ± 12.24		
Attention deficit hyperactivity disorder	Yes	8.4	62.13 ± 8.27	1.154	0.252
	No	91.6	57.08 ± 12.08		
Personality disorders[†]					
Any personality disorder	Yes	31.3	59.39 ± 13.91	1.126	0.263
	No	68.7	56.37 ± 11.62		
Cluster A personality disorders	Yes	4.0	64.50 ± 18.43	1.159	0.249
	No	96.0	57.17 ± 12.16		
Cluster B personality disorders	Yes	27.3	59.56 ± 14.33	1.104	0.272
	No	73.7	56.47 ± 11.58		
- Antisocial personality disorder	Yes	20.0	63.15 ± 14.15	2.080	<0.048*
	No	80.0	56.04 ± 11.61		
- Borderline personality disorder	Yes	10.1	62.00 ± 14.60	1.265	0.209
	No	89.9	56.79 ± 12.10		
- Narcissistic personality disorder	Yes	4.0	47.75 ± 9.81	1.609	0.111
	No	96.0	57.86 ± 12.39		
Cluster C personality disorder	Yes	4.0	60.50 ± 7.42	0.498	0.620
No	96	57.33 ± 12.59			
Psychological traits/symptoms					
BDI-I	≤18	52.7	51.94 ± 11.01	5.396	<0.001**,**
	>19	47.3	64.66 ± 12.18		
State anxiety (STAI) [‡]	≤28		52.87 ± 11.87	3.970	<0.001**,**
	>29		62.95 ± 11.93		
Trait anxiety (STAI) [‡]	≤33		51.82 ± 11.39	4.848	<0.001**,**,*
	>34		63.51 ± 12.13		
BIS-11 total score [‡]	≤62		52.96 ± 11.89	3.957	<0.001**,**,*
	>62		62.91 ± 12.33		
Functional impulsivity (DII) [‡]	≤32		56.48 ± 11.84	0.222	0.825
	>33		57.11 ± 15.03		
Dysfunctional impulsivity (DII) [‡]	≤36		53.45 ± 12.07	2.691	<0.009**,**
	>37		60.59 ± 13.38		
HRQoL (SF-36)					
Physical component summary HRQoL	≤50	64.6	60.52 ± 11.59	4.189	<0.001**,**,*
	>51	35.4	50.29 ± 11.35		
Mental component summary HRQoL	≤50	79.2	59.11 ± 11.86	3.539	<0.001**,**
	>51	20.8	49.10 ± 11.08		

[†]Other disorders were not analyzed due to small sample size (<5 patients per group).

[‡]The sample was dichotomized by using median. Therefore, the percentage in each group is 50%.

BDI-I, Beck Depression Inventory; BIS-11, Barratt Impulsivity Scale; DII, The Dickman Impulsivity Inventory; HRQoL, Health-related Quality of Life measured by the The Short-Form 36;

STAI, State-Trait Anxiety Inventory.

*The result is statistically significant.

**The result is statistically significant after Bonferroni correction.

***The result is statistically significant after multivariate analysis.

to evaluate their bilateral association and relevance. Regarding the TAS-20, some authors argue that, as it is a self-rated scale, its results could be biased (9, 16). However, it is still considered the gold standard instrument for evaluating alexithymia (9). We did not individually analyze the three TAS-20 subfactors, but such a sub-analysis could generate deeper conclusions. Additionally, we used SCID-I and SCID-II for comorbidity assessment. Despite SCID-I and SCID-II have demonstrated their reliability and have hugely been used (and are still in use) in modern research, those interviews use DSM-IV criteria (55). Hence, the current findings should be analyzed taking into account that some points are not comparable to the new version of DSM. On the other hand, this research has provided new insights concerning alexithymia in SUD. The study was conducted in a clinical setting, and, hence, it presents information for routine clinical practice in addiction treatment centers. To the extent of our knowledge, some of the analysis presented here has never been conducted before (especially among Spanish patients with SUD).

According to the results described above, we conclude that, in SUD patients, higher alexithymia levels are related to psychiatric comorbidities (especially mood spectrum disorders and substance-induced psychosis), increased levels of depression, anxiety, and impulsivity, and worse HRQoL. Trait anxiety, impulsivity, and PCS are the most important factors associated with higher levels of alexithymia in SUD patients. Thus, it is important to evaluate these factors in clinical practice and provide accurate treatment programs including them.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study can be available on request to the corresponding author. Part of the data may not be allowed

REFERENCES

- Karila L, Benyamina A. Addictions. *Rev Mal Respir.* (2019) 36:233–40. doi: 10.1016/j.rmr.2018.12.001
- Daigre C, Grau-López L, Rodríguez-Cintas L, Ros-Cucurull E, Sorribes-Puertas M, Esculies O, et al. The role of dual diagnosis in health-related quality of life among treatment-seeking patients in Spain. *Qual Life Res.* (2017) 26:3201–9. doi: 10.1007/s11136-017-1668-4
- Ghorbani F, Khosravani V, Sharifi Bastan F, Jamaati Ardakani R. The alexithymia, emotion regulation, emotion regulation difficulties, positive and negative affects, and suicidal risk in alcohol-dependent outpatients. *Psychiatry Res.* (2017) 252:223–30. doi: 10.1016/j.psychres.2017.03.005
- Parolin M, Simonelli A, Cristofalo P, Sacco M, Bracciardi S, Marenmani AGI, et al. Drug addiction and emotion dysregulation in young adults. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* (2017) 19:37–48.
- Stasiewicz PR, Bradizza CM, Gudleski GD, Coffey SF, Schlauch RC, Bailey ST, et al. The relationship of alexithymia to emotional dysregulation within an alcohol dependent treatment sample. *Addict Behav.* (2012) 37:469–76. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.12.011
- Berking M, Margraf M, Ebert D, Wupperman P, Hofmann SG, Junghanns K. Deficits in emotion-regulation skills predict alcohol use during and after cognitive-behavioral therapy for alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol.* (2011) 79:307–18. doi: 10.1037/a0023421
- Morie KP, Yip SW, Nich C, Hunkele K, Carroll KM, Potenza MN. Alexithymia and addiction: a review and preliminary data suggesting

for distribution to others than the research group that conducted the study as may violate ethical and/or legal regulations of written consent.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the local Hospital Ethics Committee according to the World Medical Association's Declaration of Helsinki. The sampled patients provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

RP-Á, LG-L, and CR contributed to the design and coordination of the study. RP-Á, ER-C, NM-L, AS-M, and PS-P collected the sample. CD, MP-O, AS-M, and PS-P performed psychological evaluation. RP-Á, CD, LG-L, and JR-Q prepared the data and performed data analyses. RP-Á, ER-C, MR-M, and JR-Q performed the literature review. RP-Á, ER-C, MP-O, MR-M, and CR wrote the initial version of this manuscript. All authors participated in the interpretation of the data, edition, reading, and approved the last version of this manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank to the nurse team of the outpatient center for SUD treatment of Hospital Universitari Vall d'Hebron (especially to Ms. Laura Camaño, Mr. Miguel Cantillo, Mr. Eduardo Castrillo, and Mr. Manuel Peláez) for their support in the recruitment. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

- neurobiological links to reward/loss processing. *Curr Addict Rep.* (2016) 3:239–48. doi: 10.1007/s40429-016-0097-8
- Taylor GJ, Bagby RM. New trends in alexithymia research. *Psychother Psychosom.* (2004) 73:68–77. doi: 10.1159/000075537
- Goerlich KS. The multifaceted nature of alexithymia - a neuroscientific perspective. *Front Psychol.* (2018) 9:1614. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01614
- Orsolini L. Unable to describe my feelings and emotions without an addiction: the interdependency between alexithymia and addictions. *Front Psychiatry.* (2020) 11:543346. doi: 10.3389/fpsyg.2020.543346
- Cruise KE, Becerra R. Alexithymia and problematic alcohol use: a critical update. *Addict Behav.* (2018) 77:232–46. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.09.025
- McGillivray L, Becerra R, Harms C. Prevalence and demographic correlates of alexithymia: a comparison between Australian psychiatric and community samples. *J Clin Psychol.* (2017) 73:76–87. doi: 10.1002/jclp.22314
- Thorberg FA, Young RM, Sullivan KA, Lyvers M. Alexithymia and alcohol use disorders: a critical review. *Addict Behav.* (2009) 34:237–45. doi: 10.1016/j.addbeh.2008.10.016
- Bagby RM, Taylor GJ, Parker JD. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale—II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res.* (1994) 38:33–40. doi: 10.1016/0022-3999(94)90006-X
- Hiirola A, Pirkola S, Karukivi M, Markkula N, Bagby RM, Joukamaa M, et al. An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia over 11 years in a Finnish general population. *J Psychosom Res.* (2017) 95:81–7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.02.007

- de Timary P, Luts A, Hers D, Luminet O. Absolute and relative stability of alexithymia in alcoholic inpatients undergoing alcohol withdrawal: relationship to depression and anxiety. *Psychiatry Res.* (2008) 157:105–13. doi: 10.1016/j.psychres.2006.12.008
- de Haan HA, van der Palen J, Wijdeveld TG, Buitelaar JK, De Jong CA. Alexithymia in patients with substance use disorders: state or trait? *Psychiatry Res.* (2014) 216:137–45. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.047
- Lyvers M, Jamieson R, Thorberg FA. Risky cannabis use is associated with alexithymia, frontal lobe dysfunction, and impulsivity in young adult cannabis users. *J Psychoactive Drugs.* (2013) 45:394–403. doi: 10.1080/02791072.2013.844525
- Lyvers M, Lysychka O, Thorberg FA. Alexithymia and drinking in young adults: the role of alcohol-related intrusive thoughts. *Pers Individ Dif.* (2014) 57:70–73. doi: 10.1016/j.paid.2013.09.021
- Thorberg FA, Young RM, Sullivan KA, Lyvers M, Connor JP, Feeney GF. Alexithymia, craving and attachment in a heavy drinking population. *Addict Behav.* (2011) 36:427–30. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.12.016
- Saladin ME, Santa Ana EJ, LaRoue SD, Simpson AN, Tolliver BK, Price KL, et al. Does alexithymia explain variation in cue-elicited craving reported by methamphetamine-dependent individuals? *Am J Addict.* (2012) 21:130–5. doi: 10.1111/j.1521-0391.2011.00214.x
- Pombo S, da CNE, Ismail F, Cardoso JMN, Figueira ML. Alexithymia and alcohol dependence: Do different subtypes manifest different emotion regulations? *Add Res Theory.* (2015) 23:187–95. doi: 10.3109/16066359.2014.949697
- Lumley MA, Neely LC, Burger AJ. The assessment of alexithymia in medical settings: implications for understanding and treating health problems. *J Pers Assess.* (2007) 89:230–46. doi: 10.1080/00223890701629698
- Keller D, Carroll K, Nich C, Rounsaville B. Alexithymia in cocaine abusers response to psychotherapy and pharmacotherapy. *Am J Addict.* (1995) 4:234–44. doi: 10.3109/10550499509038108
- Cleland C, Magura S, Foote J, Rosenblum A, Kosanke N. Psychometric properties of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) for substance users. *J Psychosom Res.* (2005) 58:299–306. doi: 10.1016/j.jpsychores.2004.11.002
- de Haan HA, Schellekens AF, van der Palen J, Verkes RJ, Buitelaar JK, De Jong CA. The level of alexithymia in alcohol-dependent patients does not influence outcomes after inpatient treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* (2012) 38:299–304. doi: 10.3109/00952990.2012.668597
- Hemming L, Haddock G, Shaw J, Pratt D. Alexithymia and its associations with depression, suicidality, and aggression: an overview of the literature. *Front Psychiatry.* (2019) 10:203. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00203
- Pozza A. The role of aberrant salience and alexithymia in psychotic experiences of non-treatment-seeking adolescent immigrants compared with natives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* (2019) 15:2057–61. doi: 10.2147/NDT.S213393
- Dorard G, Bungener C, Phan O, Edel Y, Corcos M, Berthoz S. Is alexithymia related to cannabis use disorder? Results from a case-control study in outpatient adolescent cannabis abusers. *J Psychosom Res.* (2017) 95:74–80. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.02.012
- Evren C, Evren B, Dalbudak E. Alexithymia and personality dimensions in relation to depression and anxiety in male alcohol-dependent inpatients. *Int J Psychiatry Clin Pract.* (2009) 13:3–10. doi: 10.1080/13651500801932660
- Speranza M, Corcos M, Stéphane P, Loas G, Pérez-Diaz F, Lang F, et al. Alexithymia, depressive experiences, and dependency in addictive disorders. *Subst Use Misuse.* (2004) 39:551–79. doi: 10.1081/JA-120030058
- Verrocchio MC, Conti C, Fulcheri M. Deliberate self-harm in substance-dependent patients and relationship with alexithymia and personality disorders: a case-control study. *J Biol Regul Homeost Agents.* (2010) 24:461–9.
- O'Driscoll C, Laing J, Mason O. Cognitive emotion regulation strategies, alexithymia and dissociation in schizophrenia, a review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* (2014) 34:482–95. doi: 10.1016/j.cpr.2014.07.002
- van der Velde J, Swart M, van Rijn S, van der Meer L, Wunderink L, Wiersma D, et al. Cognitive alexithymia is associated with the degree of risk for psychosis. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0124803. doi: 10.1371/journal.pone.0124803
- Murrie B, Lappin J, Large M, Sara G. Transition of substance-induced, brief, and atypical psychoses to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* (2020) 46:505–16. doi: 10.1093/schbul/sbz102

- Evren C, Dalbudak E, Durkaya M, Cetin R, Evren B. Interaction of life quality with alexithymia, temperament and character in male alcohol-dependent inpatients. *Drug Alcohol Rev.* (2010) 29:177–83. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00135.x
- Mattila AK, Saarni SI, Alanen E, Salminen JK, Kronholm E, Jula A, et al. Health-related quality-of-life profiles in nonalexithymic and alexithymic subjects from general population. *J Psychosom Res.* (2010) 68:279–83. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.09.010
- Thorberg FA, Young RM, Lyvers M, Connor JP, Tyssen R, Landheim AS, et al. Loss of self-control over drinking and the relationship of alexithymia to quality of life in alcohol-dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* (2015) 146:e4. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.09.693
- Estévez A, Jauregui P, Macía L, López-González H. Gambling and attachment: the mediating role of alexithymia in adolescents and young adults. *J Gamb Stud.* (2020). doi: 10.1007/s10899-020-09965-y. [Epub ahead of print].
- Romero-Martínez Á, Vitoria-Estruch S, Moya-Albiol L. Emotional and autonomic dysregulation in abstinent alcoholic men: an idiosyncratic profile? *Alcohol.* (2019) 77:155–62. doi: 10.1016/j.alcohol.2019.01.007
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association (2013). doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
- First MB, Gibbon M. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). In: Hilsenroth MJ, Segal DL, editors. *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment, Vol. 2, Personality Assessment.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc (2004) p. 134–43.
- Kokkevi A, Hartgers C. European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res.* (1995) 1:208–10. doi: 10.1159/000259089
- Sánchez-Hervás E, Secades-Villa R, José Santonja Gómez F, Zacarés Romaguera F, García-Rodríguez O. Addictive severity in cocaine addicts measured with the EuropASI: differences between composite scores and severity ratings. *Am J Addict.* (2009) 18:375–8. doi: 10.3109/10550490903077952
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* (1961) 4:561–71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Conde V, Useros E. Spanish adaptation of the Beck behavioral assessment scale for depression. *Rev Psiquiatr Psicol Méd Eur Am Lat.* (1974) 12:153–67.
- Spielberger CD. *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography.* 2nd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press (1989).
- Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 health survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc).* (1995) 104:771–6.
- Oquendo MA, Baca-García E, Graver R, Morales M, Montalban V, Mann JJ. Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS). *Eur J Psychiatry.* (2001) 15:147–55.
- Dickman SJ. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol.* (1990) 58:95–102. doi: 10.1037/0022-3514.58.1.95
- Martínez-Sánchez F. The Spanish version of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). *Clin Salud.* (1996) 7:19–32.
- Arunogiri S, Lubman DL. Anxiety and substance use disorders: a worrying combination. *Australas Psychiatry.* (2015) 23:382–7. doi: 10.1177/1039856215590053
- Shishido H, Gaher RM, Simons JS. I don't know how I feel, therefore I act: alexithymia, urgency, and alcohol problems. *Addict Behav.* (2013) 38:2014–7. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.12.014
- Gori A, Craparo G, Caretti V, Giannini M, Iraci-Sareri G, Bruschi A, et al. Impulsivity, alexithymia and dissociation among pathological gamblers in different therapeutic settings: a multisample comparison study. *Psychiatry Res.* (2016) 246:789–95. doi: 10.1016/j.psychres.2016.10.046
- Gorgens KA. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/SCID-II). In: Kreutzer J, DeLuca J, Caplan B, editors. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* Cham: Springer (2018). doi: 10.1007/978-3-319-57111-9_2011

Conflict of Interest: RP-Á has received fees to give talks for Exeltis, Lundbeck, MSD, Mundipharma and Takeda. ER-C has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Lilly, Servier, Rovi, Juste. She has received financial compensation for projects with Lundbeck, Esteve, Pfizer, Rovi, Exeltis, Servier, and Eisai. She has received financial compensation for her participation as a board member of Janssen-Cilag. She has no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict. NM-L has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Lundbeck and Servier. JR-Q has received fees as speaker from Janssen-Cilag, Shire, Lilly, Ferrer, Medice and Rubió. He has received research funding from Janssen-Cilag, Lilly, Ferrer, Lundbeck and Rubió. CR has received fees to give lectures for Janssen-Cilag, Ferrer-Brainfarma, Pfizer, Indivior, Lundbeck, Otsuka, Servier, GSK, Rovi, Astra, Gilead, MSD, Sanofi and Exeltis. He has received financial compensation for his participation as a board member of JanssenCilag, Lundbeck, Gilead, MSD, Indivior and Mundipharma. He has carried out the PROTEUS project, which was funded by a grant from

Reckitt-Benckiser/Indivior. He received a medical education grant for Gilead. LG-L has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Lundbeck, Servier, Otsuka, and Pfizer.

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

Copyright © 2021 Palma-Álvarez, Ros-Cucurull, Daigre, Perea-Ortueta, Serrano-Pérez, Martínez-Luna, Salas-Martínez, Robles-Martínez, Ramos-Quiroga, Roncero and Grau-López. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ARTÍCULO 2

Is alexithymia related to retention and relapses in patients with substance use disorders?: A one year follow-up study



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Addictive Behaviors

journal homepage: www.elsevier.com/locate/addictbeh

Is alexithymia related to retention and relapses in patients with substance use disorders?: A one year follow-up study

Raul Felipe Palma-Álvarez^{a,b,c,d,*}, Elena Ros-Cucurull^{a,b,c,d}, Constanza Daigne^{a,b,c,d}, Marta Perea-Ortueta^{a,b,c}, Nieves Martínez-Luna^{a,b,c}, Pedro Serrano-Pérez^{a,b,c}, Marta Sorribes-Puertas^{a,b,c}, Josep Antoni Ramos-Quiroga^{a,b,c,d}, Lara Grau-López^{a,b,c,d}, Carlos Roncero^{e,f}

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

^b Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Catalonia, Spain

^c Group of Psychiatry, Mental Health and Addiction, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Catalonia, Spain

^d Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Barcelona, Catalonia, Spain

^e Psychiatry Service, University of Salamanca Health Care Complex, Institute of Biomedicine, University of Salamanca, Salamanca, Castile and Leon, Spain

^f Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Castile and Leon, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Alexithymia
Relapse
Retention
Treatment outcome
Substance use disorder

ABSTRACT

Alexithymia is related to a higher severity of substance use disorders (SUD); however, few longitudinal studies have been performed on how alexithymia impacts treatment outcomes. This study aims to evaluate alexithymia as a factor that could influence retention and the time of the first relapse in a one-year follow-up in an outpatient treatment center for SUD. In total, 126 SUD outpatients (74.60% males; M age = 43.71, SD = 14.61 years) were evaluated at baseline with an AdHoc questionnaire for sociodemographic variables, the European Addiction Severity Index (EuropASI), the Semi-structured Clinical Interview for Axis I and Axis II Disorders of the DSM-IV, and the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). The prevalence of alexithymia was 41.3% and the mean score of TAS-20, was 57.27 (SD = 12.84). At baseline, alexithymia was related to a lower education level, cannabis use disorder, the psychological item of EuropASI, and mood spectrum disorders. In the Kaplan-Meier analysis, SUD patients with alexithymia were in treatment for less time and presented earlier relapses than non-alexithymic patients. In the Cox regression, alexithymia was only associated with less time in treatment. Therefore, alexithymia may have an important role in the outcomes of SUD treatment, and hence, therapeutic approaches for SUD that cover emotional impairments associated with alexithymia should be investigated and developed.

1. Introduction

Substance use disorder (SUD) is considered a complex multifactorial pathology and a major worldwide health concern (Karila & Benyamina, 2019; Volkow, Koob, & McLellan, 2016). Although several mechanisms are implicated in SUD, emotional dysregulation seems to be an important factor related to the development, maintenance, rehabilitation and recovery of SUD (Ghorbani, Khosravani, Sharifi Bastan, & Jamaati Ardakani, 2017; Morie et al., 2016; Parolin et al., 2017; Stasiewicz et al., 2012). The skills of awareness and the identification of emotions are fundamental steps in emotional regulation (Berking et al., 2011; Gratz & Roemer, 2004). A lack of these skills can be conceptualized in the multidimensional concept of alexithymia. Specifically, alexithymia is

defined as the difficulty in identifying and/or describing feelings, the inability to differentiate between feeling and body sensations, and an externally oriented cognitive style (Goerlich, 2018; Meza-Concha et al., 2017; Sifneos, 1973). Alexithymia is considered as a normally distributed characteristic in population; however, in research, it is analyzed as a dimensional and categorical trait (Bagby, Taylor, & Parker, 1994; Goerlich, 2018; Taylor & Bagby, 2004). When alexithymia is analyzed as a categorical concept, the prevalence of alexithymia is estimated in 10% of the general population (Franz et al., 2008; Mattila, Salmiinen, Nummi, & Joukamaa, 2006), while in SUD patients this percentage ranges from 42 to 67% (Cruise & Becerra, 2018; Morie et al., 2016; Thorberg, Young, Sullivan, & Lyvers, 2009). Although there are controversies about the stability of alexithymia, currently it is considered as a stable trait across

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 – Barcelona, Spain.
E-mail address: rpalma@vhebron.net (R.F. Palma-Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106681>

Received 30 June 2020; Received in revised form 20 September 2020; Accepted 24 September 2020

Available online 1 October 2020

0306-4603/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

the lifespan in the general population (Goerlich, 2018; Mattila et al., 2006; Morie et al., 2016) and SUD patients (Cruise & Becerra, 2018; de Timary, Luts, Hers, & Luminet, 2008; Morie, Nich, Hunkele, Potenza, & Carroll, 2015; Thorberg et al., 2016).

Current research suggests that alexithymia is associated with a more severe addiction (Cruise & Becerra, 2018; Stasiewicz et al., 2012; Thorberg et al., 2011), intrusive and obsessive thoughts on substance consumption (Lyvers, Lysychka, & Thorberg, 2014; Thorberg et al., 2011), risky and increased substance use (Cruise & Becerra, 2018; Lyvers et al., 2013, 2014), and higher craving levels (Saladin et al., 2012; Thorberg et al., 2011). Additionally, alexithymia may have a negative impact on treatment objectives achievement, as SUD patients with higher alexithymia levels could have more problems in engaging psychotherapeutic treatments and may form weaker alliances (Cleland, Magura, Foote, Rosenblum, & Kosanke, 2005; Keller, Carroll, Nich, & Rounsaville, 1995).

Despite the above, prospective studies on how alexithymia interacts or influences treatment outcomes and SUD evolution are scarce. To our knowledge, only nine prospective studies assessing treatment retention and relapses in SUD patients have been published (and none in the Spanish population) (see Cleland et al., 2005; de Haan et al., 2011, 2012; Junghanns et al., 2005; Keller et al., 1995; Loas, Fremaux, Otmani, Lecercle, & Delahousse, 1997; Morie et al., 2015; Parolin et al., 2018; Stasiewicz et al., 2012). Initial studies on alcohol use disorder found that alexithymic patients had lower adherence (Cleland et al., 2005; Ziolkowski, Gruss, & Rybakowski, 1995) and more relapses (Loas et al., 1997); however, more recent studies described no associations between alexithymia and retention or relapses in patients with alcohol use disorder (de Haan et al., 2012; Junghanns et al., 2005; Stasiewicz et al., 2012). Investigations in substances other than alcohol are scarce and the results are even more inconsistent than those performed on alcohol use disorder. Those contradictory results are probably related to the study design, sample size (only three studies have been performed with a sample greater than 100 patients), insufficient follow-up period, settings, substance analyzed, instruments used, comorbidities, definitions of retention or relapse, and interventions performed in each study. Along this line, it is important to point out that only one study (Parolin et al., 2018) has been performed using the modern criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) for SUD (see Parolin et al., 2018), and only three studies followed-up with patients for at least 12 months their samples (see de Haan et al., 2012; Loas et al., 1997; Parolin et al., 2018). Additionally, some studies performed specific (although randomized) interventions that could modify retention and relapses in patients with alexithymia, and therefore do not clarify alexithymia's impact on drop-outs or relapses in clinical practice. Finally, there are no longitudinal studies on how alexithymia impacts SUD treatment in Spain. This point is important since alexithymia is considered a cross-cultural valid construct with differences in its levels among cultures (Lo, 2014; Taylor, Bagby, & Parker, 2003), and also because culture influences the processing of emotions (Lo, 2014). Specifically, Spain is considered a less individualistic culture compared with other developed countries, and thus, more trouble with emotional communication skills are described in this type of culture (Fernández, Zubieta, & Páez, 2000). Therefore, it is interesting to study alexithymia in the Spanish population with SUD and to compare it with previous studies in other populations.

It is important to highlight that there are several factors implied in relapses and attrition aside from emotional processes, and these factors should be evaluated in any longitudinal investigation on this issue. Among those factors that should be mentioned are sociodemographic features, the severity of the addiction, craving, the substance used, quality of life, and psychological and psychopathological factors (Brorson, Ajo Arnevik, Rand-Hendriksen, & Duckert, 2013; Grau-López et al., 2012; Hser, Evans, Huang, & Anglin, 2004; Kharb, Shekhawat, Beniwal, Bhatia, & Deshpande, 2018; Roncero et al., 2019; Smyth, Barry, Keenan,

& Ducray, 2010). In any case, abstinence and treatment retention are important objectives in SUD treatment (Brorson et al., 2013). However, low retention rates and relapses are frequent in SUD patients (Brorson et al., 2013; Grau-López et al., 2012; Roncero et al., 2019), implying worse treatment outcomes (Brorson et al., 2013; Hser et al., 2004).

With these perspectives, more prospective studies on the association between alexithymia and retention or relapses in daily clinical practice on patients with SUD for different substances are necessary. Hence, this study aims to evaluate alexithymia as a factor that influences the retention and time of first relapse in a one-year follow-up in an outpatient treatment center for SUD. The main hypothesis is that SUD patients with alexithymia have poorer retention and a shorter abstinence period.

2. Methods

This is a 12-month follow-up study that was conducted between January 2018 and January 2020 in an outpatient treatment center for SUD in Barcelona (Spain). Patients who started a new treatment process during the recruitment period were invited to participate. The participants fulfilled the following inclusion criteria: were over 18 years old, met SUD criteria according to DSM-5 (APA, 2013), were in active consumption (at first visit), accepted to participate and signed the informed consent. Exclusion criteria were language barriers or insufficient fluency in Spanish, cognitive impairment, and patients who were included in a pharmacological clinical trial. The patients that were acutely intoxicated during the first appointment were invited to participate in the second visit.

The therapeutic approach at the outpatient clinic is an integral combination of individual psychotherapy based on motivational interviewing (MI) and psychopharmacological treatment that covers substance use and psychiatric comorbidity. The first three MI sessions are weekly and last 60 min, the next sessions last 30 min, and the frequency varies according to each patient (between weekly and monthly sessions). MI has plenty of evidence on SUD treatment in several settings, including two meta-analyses (Madson, Schumacher, Baer, & Martino, 2016). Relational and the technical components are the two main components of the MI. The first component is related to an empathic, non-judgmental, and supporting environment. The technical component elicits arguments for or against changes (Madson et al., 2016).

The participants did not receive any financial compensation. The Vall Hebron University Hospital Ethics Committee approved this study, according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013).

2.1. Evaluation process

The baseline evaluation process consisted of four interviews performed by trained psychiatrists and psychologists during the first week at the outpatient center, concurrent with the usual outpatient treatment. During the baseline process, sociodemographic features, clinical variables, addiction severity, comorbidity, psychological symptoms and characteristics were recorded. All the evaluation processes were conducted with validated instruments (see below). At the follow-up evaluation, the period that the patient remained under treatment and the time of the first relapse were evaluated (see below).

2.2. Measures

2.2.1. Sociodemographic and clinical variables

An ad-hoc questionnaire was used to collect and systematize the following variables: sex, age, nationality, educational level, marital status, employment, coexistence, criminal records, comorbidities, psychiatric and addiction-related variables.

2.2.2. Psychiatric comorbidities

The Spanish version of the Semi-Structured Clinical Interview for

Axis-I Disorders of the DSM-IV (SCID-I) and Semi-Structured Clinical Interview for Axis-II Disorders of the DSM-IV (SCID-II) were used to evaluate psychiatric comorbidities (First & Gibbon, 2004).

2.2.3. Addiction severity

The Spanish version of the European Addiction Severity Index (EuropASI) was used to assess addiction severity. This semi-structured interview collects information on general consumption variables, legal problems, family/social relationships, medical, occupational, psychological, and economic status (Kokkevi & Hartgers, 1995; Sánchez-Hervás, Secades-Villa, Gómez, Zacarés Romaguera, & García-Rodríguez, 2009).

2.2.4. Alexithymia

Alexithymia was evaluated at baseline with the Spanish version of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) (Bagby et al., 1994; Martínez-Sánchez, 1996). This self-report instrument has been used in research and clinical practice, demonstrating its reliability and validity in several cultures and languages, and along this line, is considered the “gold standard” for alexithymia assessment (Bagby et al., 1994; Goerlich, 2018; Martínez-Sánchez, 1996; Taylor & Bagby, 2004). The TAS-20 rates three factors of alexithymia: difficulties identifying feelings (DIF), difficulties describing feelings (DDF), and externally-oriented thinking (EOT) (Bagby et al., 1994; Martínez-Sánchez, 1996). However, the TAS-20 was not developed for assessing these three factors independently but as a single measure (Bagby et al., 1994). Each item is rated from 1 (*completely disagree*) to 5 (*completely agree*). The total sum is interpreted as the higher the score, the more severe the alexithymia, understanding that alexithymia is a dimensional construct (Bagby et al., 1994; Goerlich, 2018; Taylor & Bagby, 2004). Usually, in clinical practice and for research purposes, some cut-off points are used for categorizing alexithymic (≥ 61), and non-alexithymic subjects (< 61) (Bagby et al., 1994; Goerlich, 2018; Taylor & Bagby, 2004).

2.2.5. Retention

The months that the patient was in the treatment process (no drop-outs) were measured by using the software program of the outpatient treatment center and by examining the clinician's record. Those patients who left the treatment process more than 20 days after any scheduled appointment without any justification or rescheduling a new visit were considered as drop-outs.

2.2.6. Time of abstinence

The moment (in months) that the patient presented the first substance relapse was measured by a multi-panel urine drug test for the most common drugs (opioids, cannabis, cocaine, benzodiazepines, and amphetamines) and by a breath alcohol test. These substance use controls were performed twice per week during the follow-up period as part of the treatment process. A relapse was considered as three consecutive positive urinalyses for the substance that the patient used in the first instance and/or the substance that generated more problems for the patient (according to clinical judgment and supported by the information provided by the ad-hoc questionnaire and the EuropASI on social, medical, psychological, and psychiatric issues.). This definition has been used in previous studies (Grau-López et al., 2012; Roncero et al., 2019). It is important to note that one objective in any new treatment at our center is to begin abstinence after the first visit. Since then, any relapse was monitored.

2.3. Data analysis

The analysis consisted of three phases: descriptive, bivariate, and multivariate analysis. The initial analysis consisted of measuring percentages, means, medians and standard deviations. Afterward, a bivariate analysis was subsequently conducted for baseline variables using the χ^2 test for categorical data and the Student's *t*-Test for other data. In

order to perform the baseline analysis, alexithymia was dichotomized using the cut-off point that is generally used in research (61 points). In the follow-up analysis, the retention period and the moment of the first relapse were compared with alexithymia and other clinical variables. Alexithymia was analyzed as categorical and dimensional variables. Hence, we performed a Kaplan-Meier analysis (using the log-rank test to evaluate differences) and the Pearson correlation coefficient. The Benjamini-Hochberg procedure was executed in order to minimize the multiple comparison problem. This false discovery rate method aims to establish a threshold such that any proportion of *p*-value over the threshold is a false positive (5% is the usual percentage used; Diz, Carvajal-Rodríguez, & Skibinski, 2011). Finally, the third phase of the analysis consisted of a Cox regression analysis, including follow-up variables that retained statistical significance after the Benjamini-Hochberg procedure. All statistical analyses were two-sided, and a value of $p < 0.05$ was considered significant. For missing data, a pairwise deletion was used. SPSS statistical software version 21 was used for performing the statistical analyses.

3. Results

During the recruitment period, there were 204 patients who started a new treatment process. Seventy-eight patients were not included in the study due to the following reasons: no active consumption ($n = 26$), language barriers ($n = 21$), not accepting to participate ($n = 31$). Therefore, the final baseline sample comprised 126 patients (74.60% males) with a mean age of 43.71 ($SD = 14.61$) years. The prevalence of alexithymia was 41.3% and the mean score of TAS-20, DIF, DDF and EOT were 57.27 ($SD = 12.84$), 19.9 ($SD = 6.84$), 14.60 ($SD = 4.36$), and 22.67 ($SD = 4.48$), respectively. At baseline, there were statistically significant differences in several variables such as education, cannabis use disorder, mood spectrum disorders, and the psychological item of EuropASI between alexithymic and non-alexithymic patients. After the Benjamini-Hochberg procedure, mood spectrum disorders remained statistically significant (See Table 1).

Regarding the follow-up analyses, they were comprised of 123 patients, with the whole sample remaining in treatment on average 8.76 ($SD = 4.04$) months. The patients with alexithymia had shorter periods of retention (see Table 2 and Fig. 1). This finding was also found when alexithymia was analyzed as a dimensional variable (see Table 3), with all alexithymia factors (especially DIF and DDF) statistically significant in relation to a shorter retention period. Other variables related to earlier drop-outs were cluster B personality disorders and mood spectrum disorders (however, this latter was not statistically significant after the Benjamini-Hochberg procedure). Moreover, patients with cluster C personality disorders seem to have longer retention periods than patients without these personality disorders.

Regarding relapses, only 19.5% of the sample remained abstinent during the follow-up period. The time of the first relapse was in general presented on as 4.92 ($SD = 4.37$) months, with the alexithymic patients having earlier relapses compared to non-alexithymic patients (see Table 2). Alexithymia, as a dimensional variable, shows a similar association to earlier relapse, including DIF and DDF factors (see Table 2). Other factors related to earlier relapse were any disorder related to illegal drug use (especially opioid use disorder), anxiety and mood spectrum disorder, and cluster B personality disorders. Similar to the results related to the time of treatment adherence, patients with a cluster C personality disorder showed longer abstinence periods than patients without this cluster personality disorder.

Only variables that retained statistical significance after Benjamini-Hochberg procedure were used for the multivariate Cox regression model for the time of treatment adherence (Omnibus test $-2LL = 546.82$; $\chi^2 = 35.943$; $p < 0.001$). Hence, alexithymia, personality cluster B and C disorders, and time of the first relapse were used. Alexithymia and time of the first relapse were independently associated with retention, with hazard ratios of 0.452 and 0.895, respectively.

Table 1
Baseline characteristics ($n = 126$).

Patient characteristic		All sample	Alexithymic (≥ 61)	Non-alexithymic (< 61)	χ^2 , t	p
Sociodemographic characteristics						
Age, mean \pm SD		43.71 \pm 14.61	43.10 \pm 14.83	44.12 \pm 14.55	0.381	0.704
Sex %	Male	74.60	60.64	39.36	0.556	0.456
	Female	25.40	53.13	46.87		
Education %	<10 years	53.04	52.46	47.54	7.220	0.007*
	≥ 10 years	46.96	27.78	72.22		
Marital status %	Single	39.49	36.17	63.83	2.062	0.560
	Married	41.18	40.82	59.18		
	Divorced	18.49	45.45	54.44		
	Widowed	0.84	0.00	100		
Employment %	Employed	61.67	43.48	56.52	0.582	0.446
	Unemployed	38.33	36.48	63.52		
Substance use disorder variables						
Two or more SUD	Yes	57.14	45.83	54.17	1.443	0.230
	No	42.86	35.19	64.81		
Alcohol use disorder	Yes	61.90	43.59	56.41	0.455	0.500
	No	38.10	37.50	62.50		
Years of alcohol use, mean \pm SD		27.90 \pm 82.34	21.62 \pm 14.93	32.25 \pm 106.61	0.593	0.555
Cannabis Use disorder	Yes	39.68	54.00	46.00	5.542	0.019*
	No	69.32	32.89	67.10		
Years of cannabis use, mean \pm SD		13.0 \pm 10.23	14.43 \pm 10.90	11.41 \pm 9.37	1.260	0.214
Cocaine use disorder	Yes	56.35	43.66	56.34	0.384	0.535
	No	43.65	38.18	61.82		
Years of cocaine use, mean \pm SD		11.72 \pm 8.48	13.89 \pm 8.84	10.30 \pm 8.02	1.771	0.081
Opioid use disorder	Yes	28.57	41.67	58.33	0.003	0.954
	No	71.43	41.11	58.89		
Years of opioid use, mean \pm SD		10.96 \pm 8.18	11.06 \pm 9.51	10.85 \pm 6.56	0.068	0.947
Benzodiazepine use disorder	Yes	17.46	45.45	55.55	0.193	0.661
	No	82.54	40.38	59.62		
Years of benzodiazepine use, mean \pm SD		7.62 \pm 11.44	4.84 \pm 9.52	9.50 \pm 12.39	1.281	0.207
EuropASI						
Medical		0.35 \pm 0.35	0.36 \pm 0.34	0.35 \pm 0.37	0.188	0.852
Employment support status		0.53 \pm 0.33	0.55 \pm 0.32	0.52 \pm 0.34	0.450	0.654
Alcohol		0.23 \pm 24.98	0.26 \pm 0.27	0.21 \pm 0.24	0.945	0.347
Drugs		0.22 \pm 0.18	0.23 \pm 0.19	0.21 \pm 0.18	0.447	0.656
Legal		0.07 \pm 0.16	0.08 \pm 0.18	0.07 \pm 0.16	0.146	0.884
Socio-familial		0.35 \pm 0.27	0.41 \pm 0.28	0.31 \pm 0.26	1.951	0.054
Psychological		0.44 \pm 0.25	0.52 \pm 0.23	0.39 \pm 0.24	2.926	0.004*
Psychiatric comorbidities						
Any comorbidity, %	Yes	73.03	46.65	54.35	1.122	0.289
	No	23.97	34.48	65.52		
Anxiety spectrum disorders, %	Yes	28.93	51.43	48.57	1.739	0.187
	No	71.07	38.37	61.63		
Mood spectrum disorders, %	Yes	46.82	57.63	42.37	12.248	0.000***
	No	53.17	26.87	73.13		
Primary psychotic disorders	Yes	13.89	53.33	46.67	0.822	0.365
	No	86.11	40.86	59.14		
Any personality disorders	Yes	43.65	43.64	56.36	0.226	0.635
	No	56.35	39.44	60.56		
Cluster A personality disorders	Yes	3.97	60.00	40.00	0.754	0.385
	No	96.03	40.50	59.50		
Cluster B personality disorders	Yes	31.75	47.50	52.50	0.939	0.333
	No	68.25	38.37	61.63		
Cluster C personality disorders	Yes	11.11	35.71	64.29	0.201	0.654
	No	88.89	41.96	58.04		

EuropASI: European addiction severity index; SD: standard deviation; SUD: substance use disorder.

* The result is statistically significant; ** The result is statistically significant after Benjamini-Hochberg procedure.

Similarly, the multivariate Cox regression model for the time of the first relapse (Omnibus test $2-LL = 790.82$; $\chi^2 = 58.717$; $p < 0.001$) used alexithymia, opioid use disorder, cluster B and C personality disorders, as those variables had statistical significance after the correction procedure. Alexithymia did not have statistical significance in the Cox regression model for the time of the first relapse, while opioid use disorder, retention, and the absence of cluster C personality disorder were independently related to the time of first relapse (see Table 4).

4. Discussion

The current study provides new data about alexithymia in SUD, especially with regard to the association between alexithymia and treatment retention and the time of abstinence among SUD outpatients. With regard to other research on SUD, alexithymia levels were high in this sample (de Haan et al., 2011, 2012; Morie et al., 2015), and the prevalence was between the ranges usually described in these patients (30–67%; Morie et al., 2016; Cruise & Becerra, 2018; Thorberg et al.,

Table 2

Time of treatment retention and time of abstinence according to clinical variables (n = 123). All analyses were performed by Kaplan Meier analysis applying log-rank test.

Clinical variable		%	Treatment retention				Time of abstinence			
			Mean (months)	Typical Error	χ^2	p	Mean (months)	Typical Error	χ^2	p
Alexithymia	Yes	42.28	7.13	0.641	14.859	0.000*,**	3.82	0.545	7.217	0.007*,**
	No	57.72	9.95	0.367						
Alcohol use disorder	Yes	60.98	9.09	0.573	0.403	0.525	5.18	0.473	0.490	0.484
	No	39.02	8.55	0.468						
Cannabis use disorder	Yes	39.84	9.03	0.564	0.037	0.847	3.86	0.515	6.552	0.010*
	No	60.16	8.58	0.473						
Cocaine use disorder	Yes	56.91	8.75	0.486	0.253	0.615	4.15	0.495	4.328	0.037*
	No	43.09	8.77	0.546						
Opioid use disorder	Yes	29.27	8.64	0.695	0.046	0.831	2.74	0.528	16.539	0.000*,**
	No	70.73	8.81	0.425						
Benzodiazepine use disorder	Yes	17.89	8.07	0.945	0.606	0.436	5.18	0.968	0.089	0.765
	No	82.11	8.91	0.390						
Two or more SUD	Yes	57.72	8.60	0.363	0.001	0.982	4.12	0.461	5.811	0.016*
	No	42.28	8.98	0.532						
Psychiatric comorbidity	Yes	76.27	8.71	0.423	0.000	0.999	4.52	3.660	0.458	0.498
	No	23.73	8.54	0.799						
Anxiety spectrum disorder	Yes	29.67	8.41	0.692	0.754	0.385	3.46	0.691	7.035	0.008*
	No	70.33	8.81	0.447						
Mood spectrum disorder	Yes	47.97	7.81	0.585	4.310	0.038*	3.94	0.553	3.983	0.046*
	No	52.03	9.63	0.414						
Primary psychotic spectrum disorder	Yes	14.29	9.87	0.794	0.621	0.431	4.87	0.874	0.002	0.967
	No	85.71	8.46	0.446						
Any personality disorders	Yes	43.90	8.83	0.514	0.333	0.564	4.89	0.585	0.018	0.893
	No	59.10	8.70	0.507						
Cluster A personality disorders	Yes	4.07	7.50	1.820	0.281	0.596	4.30	1.530	0.283	0.595
	No	95.93	8.81	0.370						
Cluster B personality disorders	Yes	32.52	8.03	0.615	7.245	0.007*,**	3.21	0.495	12.769	0.000*,**
	No	67.48	9.11	0.444						
Cluster C personality disorders	Yes	10.57	11.77	0.222	9.078	0.003*,**	10.31	0.741	16.081	0.000*,**
	No	89.43	8.41	0.392						
Total		100	8.76	0.363			4.92	0.392		

* The result is statistically significant; ** The result is statistically significant after Benjamini-Hochberg procedure. SUD: substance use disorder.

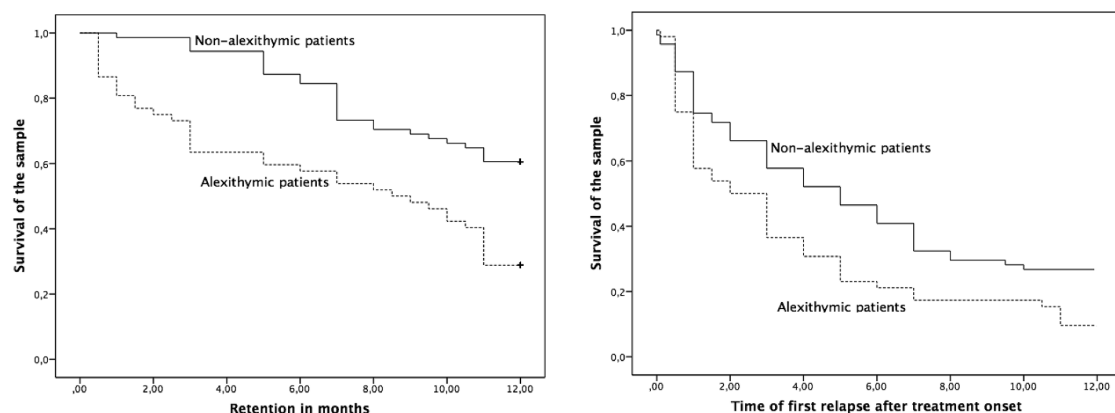


Fig. 1. The Kaplan Meier estimate for retention and relapses in months between SUD patients with and without alexithymia.

2009). The baseline characteristics found in the current research are similar to other studies. For example, SUD patients with alexithymia showed fewer years of education (de Haan et al., 2011, 2012) and no sex differences were found (de Timary et al., 2008; Loas et al., 1997; Morie et al., 2015). However, not all research describes these findings (Cruise & Becerra, 2018).

Regarding the relationship between alexithymia and retention, we found that SUD patients with alexithymia have shorter treatment retention periods. This finding is also observed when alexithymia and its factors are analyzed as dimensional characteristics – namely, the higher

the alexithymia score, the poorer the retention period. Moreover, the multivariate analysis confirmed this association controlling the effect of other variables. This result is in line with previous studies on SUD patients (Cleland et al., 2005; Ziolkowski et al., 1995) and patients with other mental disorders and illnesses (Lumley, Neely, & Burger, 2007). There are a number of possible reasons for explaining current results. One of the most important explanations is that patients with alexithymia may have worse engagement with treatments (Lumley et al., 2007). Alexithymia could be a negative issue for treatment adherence in SUD and lead to frustration, according to the several psychotherapeutic

Table 3

Correlations between follow-up variables (time of treatment retention / time of abstinence), alexithymia (including its subfactors) and EuropASI (n = 123).

Follow-up variables	TAS-20					EuropASI							
	1. Time of retention	2. Time of abstinence	3. DIF	4. DDF	5. EOT	6. total score	7. Medical	8. Employment	9. Alcohol	10. Drugs	11. Legal	12. Family	13. Psychological
1	–												
2	0.500**	–											
3	0.267**	0.258**	–										
4	0.348**	0.184*	0.680**	–									
5	0.215*	0.052	0.391**	0.367**	–								
6	0.336**	0.219*	0.901**	0.830**	0.682**	–							
7	0.138	0.002	0.138	0.035	0.11	0.097	–						
8	-0.06	0.008	0.200*	0.185	0.06	0.188*	0.109	–					
9	-0.041	0.069	0.052	0.137	0.122	0.033	0.088	0.081	–				
10	0.101	0.230*	0.175	0.01	0.087	0.124	0.003	0.015	0.057	–			
11	-0.04	0.007	0.055	0.022	0.123	0.077	0.038	0.098	0.014	0.151	–		
12	-0.044	-0.153	0.262**	0.286**	0.12	0.275**	0.002	0.102	0.059	0.165	0.116	–	
13	0.028	-0.102	0.320**	0.324**	0.152	0.329**	0.09	0.096	0.092	0.249**	0.189*	0.423**	–

DIF: difficulty in identifying feelings; DDF: difficulty in describing feelings; EOT: externally oriented thinking.

* p < 0.05, ** p < 0.01(also significant after Benjamini-Hochberg procedure).

Table 4

Results of the multivariate Cox regression models for time of treatment retention (Omnibus test $-2LL = 546.82$; $\chi^2 = 35.943$; p < 0.001) and time of abstinence (Omnibus test $-2LL = 790.82$; $\chi^2 = 58.717$; p < 0.001).

	Wald	Hazard ratio	CI		p
			Lower	Upper	
Retention					
Time of first relapse	8.685	0.895	0.832	0.964	0.003
Alexithymia	9.809	0.452	0.275	0.743	0.002
Cluster B personality disorder	1.224	0.753	0.456	1.244	0.269
Cluster C personality disorder (absence)	2.797	0.178	0.024	1.346	0.094
Time of abstinence					
Time of treatment adherence	17.246	0.880	0.829	0.935	0.000
Alexithymia	1.064	0.797	0.518	1.226	0.302
Opioid use disorder	7.978	0.526	0.337	0.822	0.005
Cluster B personality disorder	1.559	0.759	0.493	1.170	0.212
Cluster C personality disorder (absence)	6.818	0.256	0.092	0.712	0.009

approaches to SUD that have focused on emotional awareness and insight (Cruise & Becerra, 2018; Keller et al., 1995; Lumley et al., 2007). Another explanation for the current result (and related to the above difficulties) is that patients with alexithymia present weaker engagement and alliances with the therapist and psychotherapeutic treatment (Cleland et al., 2005; Lumley et al., 2007). This point is important due to the fact that lower alliances have been consistently associated with higher drop-outs (Brorson et al., 2013).

Relapses are a frequent event in SUD treatment (Daigre et al., 2019; Grau-López et al., 2012; Roncero et al., 2019). In the current research, we analyzed differences in the abstinence period after treatment onset between alexithymic and non-alexithymic patients. Regarding the survival analysis, patients with alexithymia had shorter abstinence periods (along with illegal drug use disorders, mood and anxiety spectrum disorders and cluster B personality disorders). However, after the multivariate Cox regression analysis, alexithymia lost its statistical significance. Thus, alexithymia is related to the abstinence period but not independently, being abstinence more significant and independently related to opioid use disorder and cluster B personality disorders. Previous studies describe that alexithymia is associated with relapses, including shorter periods of abstinence (Loas et al., 1997; Ziolkowski et al., 1995). The current results could point out that several factors are related to the process implicated in relapses, and also, that patients with

early relapses have a more complicated clinical presentation. In other words, factors such as the severity of addiction (Roncero et al., 2019; Smyth et al., 2010), higher craving levels (Kharb et al., 2018), worse quality of life (Roncero et al., 2019), and, additionally (with current results), higher alexithymia levels, worse adherence, addiction to illegal substances (especially opioid use disorder), and comorbidities of cluster B personality disorders may be heavily implicated in the pathogenesis of relapses.

Note that not all research has reported that alexithymia impact on SUD treatment retention and relapses (de Haan et al., 2011; Junghans et al., 2005; Morie et al., 2015; Parolin et al., 2018; Stasiewicz et al., 2012). These divergences may be related to study design (including follow-up period), sample size and interventions performed. Most studies on alexithymia and SUD treatment outcomes have been performed during short follow-up periods (<6 months) (Cleland et al., 2005; de Haan et al., 2011; Junghans et al., 2005; Keller et al., 1995; Morie et al., 2015; Stasiewicz et al., 2012), and only three studies have been conducted with samples of more than 100 patients (Cleland et al., 2005; de Haan et al., 2011, 2012). On the other hand, specific interventions could modify treatment outcomes, for example Morie et al. (2015) describe that computerized cognitive behavioral therapy is helpful for SUD patients with alexithymia, describing that patients with this therapeutic approach presented with longer abstinence periods and higher substance-negative urine controls. Similarly, Lumley et al. (2007) argue that alexithymia could have a low impact on highly structured treatments due to alexithymic patients tend to have a compulsive and external focus functioning, and therefore, this functioning may be stimulated with structured exercises and behavioral recommendations, without emotional psychotherapeutic approaches (Lumley et al., 2007). Finally, it is important to highlight that there are several factors related to the processes implied in relapses and drop-outs (Brorson et al., 2013; Grau-López et al., 2012; Hser et al., 2004; Kharb et al., 2018; Smyth et al., 2010), and therefore, alexithymia explains only part of those complex processes.

Patients with alexithymia may benefit from specific treatment approaches for better outcomes (Keller et al., 1995; Lumley et al., 2007; Morie et al., 2015). In general, approaches that are insight-oriented, experiential, relational therapies and emotional-focused therapies do not fit well in general and SUD alexithymic patients (Keller et al., 1995; Lumley et al., 2007). For this reason, any therapeutic approach should integrate the specific treatment for SUD and the management of emotional impairments in these patients (Cruise & Becerra, 2018).

This study should be analyzed in the light of its limitations. The first limitation is that we did not analyze the rates of the relapses, information which could probably delve into the relationship between relapses

and alexithymia. Second, pharmacological treatment was not examined. Some reports describe that some medications modify how feelings are identified (Kajanoja, Scheinin, Karukivi, Karlsson, & Karlsson, 2018) while other medications (e.g. methadone) impact treatment outcomes (Strang et al., 2020). Third, we did not perform a specific analysis on how alexithymia impacts treatment outcomes according to sex differences. Fourth, it is important to highlight that the patients received MI. Rosenblum et al. (2005) described that SUD patients with lower alexithymia levels could benefit more from a motivational approach than those with higher alexithymia levels. Thus, MI could have stimulated and benefited more the group without alexithymia, and hence, this group would reflect better treatment outcomes.

Despite these limitations, there are several strengths. This study was conducted with patients that represent daily clinical practice. Additionally, the study design (with a large follow-up period) allows for the performance of a better statistical analysis with more complex statistical procedures (survival analysis) compared with previous studies. Finally, validated instruments were used and the relapses were confirmed with a specific biological method.

In conclusion, results suggest that alexithymia plays an important role in the outcomes of SUD treatment. Alexithymia has a negative impact on treatment retention and could be implicated in early relapses. Hence, and in line with previous studies (Cruise & Becerra, 2018), therapeutic approaches for SUD that address the emotional impairments associated with alexithymia should be investigated and developed.

5. Contributors

RFP-A, LG-L and CR contributed to the design and coordination of the study. RFP-A, ER-C, NML, and PS-P collected the sample. CD, MP-O, MS-P, and PS-P performed the psychological evaluations. RFP-A, CD, LG-L, JAR-Q prepared the data and performed data analyses. RFP-A, ER-C, MS-P, and JAR-Q, performed the literature review. RFP-A, ER-C, MP-O, and CR wrote the initial version of this manuscript. All authors participated in the interpretation of the data, edition, reading, and approved the last version of this manuscript.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The authors wish to thank Dr. Anna Salas-Martínez and Dr. Martha Quesada for their review and suggestions for the current manuscript. Furthermore, the authors would wish to acknowledge to nurse team of the outpatient center for SUD treatment of Hospital Universitari Vall d'Hebron (especially to Ms. Laura Camañes, Mr. Miguel Cantillo, Mr. Eduardo Castrillo, and Mr. Manuel Peláez) for their support in the follow-up phase.

Role of funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Bagby, R. M., Taylor, G. J., & Parker, J. D. (1994). The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale-II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research*, *38*(1), 33–40.
- Berking, M., Margraf, M., Ebert, D., Wupperman, P., Hofmann, S. G., & Junghanns, K. (2011). Deficits in emotion-regulation skills predict alcohol use during and after

- cognitive-behavioral therapy for alcohol dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *79*(3), 307–318. <https://doi.org/10.1037/a0023421>
- Brorson, H. H., Ajo Arnevik, E., Rand-Hendriksen, K., & Duckert, F. (2013). Drop-out from addiction treatment: A systematic review of risk factors. *Clinical Psychology Review*, *33*(8), 1010–1024. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.07.007>
- Cleland, C., Magura, S., Foote, J., Rosenblum, A., & Kosanke, N. (2005). Psychometric properties of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) for substance users. *Journal of Psychosomatic Research*, *58*(3), 299–306. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.11.002>
- Cruise, K. E., & Becerra, R. (2018). Alexithymia and problematic alcohol use: A critical update. *Addictive Behaviors*, *77*, 232–246. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.09.025>
- Daire, C., Perea-Ortueta, M., Berenguer, M., Esculies, O., Sorribes-Puertas, M., Palma-Álvarez, R., ... Grau-López, L. (2019). Psychiatric factors affecting recovery after a long term treatment program for substance use disorder. *Psychiatry Research*, *276*, 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.026>
- de Haan, H., Joosten, E., Wijdeveld, A., Boswinkel, P., van der Palen, J., & De Jong, C. (2011). Cognitive behavioural treatment is as effective in high- as in low-scoring alexithymic patients with substance-related disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *80*(4), 254–255. <https://doi.org/10.1159/000322030>
- de Haan, H. A., Schellekens, A. F., van der Palen, J., Verkes, R. J., Buitelaar, J. K., & De Jong, C. A. (2012). The level of alexithymia in alcohol-dependent patients does not influence outcomes after inpatient treatment. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *38*(4), 299–304. <https://doi.org/10.3109/00952990.2012.668597>
- de Timary, P., Luts, A., Hers, D., & Luminet, O. (2008). Absolute and relative stability of alexithymia in alcoholic inpatients undergoing alcohol withdrawal: Relationship to depression and anxiety. *Psychiatry Research*, *157*(1–3), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.12.008>
- Diz, A. P., Carvajal-Rodríguez, A., & Skibinski, D. O. (2011). Multiple hypothesis testing in proteomics: a strategy for experimental work. *Molecular & Cellular Proteomics*: MCP, *10*(3), M110.004374. <https://doi.org/10.1074/mcp.M110.004374>
- Fernández, I., Zubietta, E., & Páez, D. (2000). Expresión e inhibición emocional en diferentes culturas. In D. Páez, & M. M. Casullo (Eds.), *Cultura y Alexitimia: ¿cómo expresamos aquello que sentimos?* (pp. 73–98). Buenos Aires: Paidós.
- First, M. B., & Gibbon, M. (2004). The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). In M. J. Hilsenroth & D. L. Segal (Eds.), *Comprehensive handbook of psychological assessment, Vol. 2. Personality assessment* (pp. 134–143). John Wiley & Sons Inc.
- Franz, M., Popp, K., Schaefer, R., Sitte, W., Schneider, C., Hardt, J., ... Braehler, E. (2008). Alexithymia in the German general population. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *43*(1), 54–62. <https://doi.org/10.1007/s00127-007-0265-1>
- Ghorbani, F., Khosravi, V., Sharifi Bastan, F., & Jamaati Ardakani, R. (2017). The alexithymia, emotion regulation, emotion regulation difficulties, positive and negative affects, and suicidal risk in alcohol-dependent outpatients. *Psychiatry Research*, *252*, 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.005>
- Goerlich, K. S. (2018). The multifaceted nature of alexithymia - A neuroscientific perspective. *Frontiers in Psychology*, *9*, 1614. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01614>
- Grau-López, L., Roncero, C., Daire, C., Gonzalvo, B., Bachiller, D., Rodríguez-Cintas, L., ... Casas, M. (2012). Risk factors for relapse in drug-dependent patients after hospital detoxification. *Adicciones*, *24*(2), 115–122.
- Gratz, K., & Roemer, L. (2004). Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: Development, factor structure, and initial validation of the difficulties in emotion regulation scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *26*(1), 41–54. <https://doi.org/10.1023/b:Joba.0000007455.08539.94>
- Hser, Y. I., Evans, E., Huang, D., & Anglin, D. M. (2004). Relationship between drug treatment services, retention, and outcomes. *Psychiatric Services* (Washington, D.C.), *55*(7), 767–774. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.7.767>
- Junghanns, K., Tietz, U., Dibbelt, L., Kuether, M., Jurth, R., Ehrental, D., ... Backhaus, J. (2005). Attenuated salivary cortisol secretion under cue exposure is associated with early relapse. *Alcohol and Alcoholism* (Oxford, Oxfordshire), *40*(1), 80–85. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh107>
- Kajanoja, J., Scheinin, N. M., Karukivi, M., Karlsson, L., & Karlsson, H. (2018). Is antidepressant use associated with difficulty identifying feelings? A brief report. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *26*(1), 2–5. <https://doi.org/10.1037/pha0000165>
- Karila, L., & Benyamina, A. (2019). Addictions. *Revue des maladies respiratoires*, *36*(2), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.12.001>
- Keller, D., Carroll, K., Nich, C., & Rounsaville, B. (1995). Alexithymia in cocaine abusers response to psychotherapy and pharmacotherapy. *The American Journal on Addictions*, *4*(3), 234–244. <https://doi.org/10.3109/10550499509038108>
- Kharb, R., Shekhawat, L. S., Beniwal, R. P., Bhatia, T., & Deshpande, S. N. (2018). Relationship between craving and early relapse in alcohol dependence: A short-term follow-up study. *Indian Journal of Psychological Medicine*, *40*(4), 315–321. <https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM.558.17>
- Kokkevi, A., & Hartgers, C. (1995). EuroPASI: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *European Addiction Research*, *1*(4), 208–210. <https://doi.org/10.1159/000259089>
- Lo, C. (2014). Cultural values and alexithymia. *SAGE Open*, *4*(4), 215824401455511. doi: 10.1177/2158244014555117
- Loas, G., Fremaux, D., Otmani, O., Lecercle, C., & Delahousse, J. (1997). Is alexithymia a negative factor for maintaining abstinence? A follow-up study. *Comprehensive Psychiatry*, *38*(5), 296–299. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(97\)90063-8](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(97)90063-8)
- Lyvers, M., Jamieson, R., & Thorberg, F. A. (2013). Risky cannabis use is associated with alexithymia, frontal lobe dysfunction, and impulsivity in young adult cannabis users.

- Journal of Psychoactive Drugs*, *45*(5), 394–403. <https://doi.org/10.1080/02791072.2013.844525>
- Lyvers, M., Lysychka, O., & Thorberg, F. (2014). Alexithymia and drinking in young adults: The role of alcohol-related intrusive thoughts. *Personality and Individual Differences*, *57*, 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2013.09.021>
- Lumley, M. A., Neely, L. C., & Burger, A. J. (2007). The assessment of alexithymia in medical settings: Implications for understanding and treating health problems. *Journal of Personality Assessment*, *89*(3), 230–246. <https://doi.org/10.1080/00223890701629698>
- Madson, M. B., Schumacher, J. A., Baer, J. S., & Martino, S. (2016). Motivational interviewing for substance use: Mapping out the next generation of research. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *65*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2016.02.003>
- Martínez-Sánchez, F. (1996). The Spanish version of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). *Clínica y Salud*, *7*, 19–32.
- Mattila, A. K., Salminen, J. K., Nummi, T., & Joukamaa, M. (2006). Age is strongly associated with alexithymia in the general population. *Journal of Psychosomatic Research*, *61*(5), 629–635. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.04.013>
- Meza-Concha, N., Arancibia, M., Salas, F., Behar, R., Salas, G., Silva, H., & Escobar, R. (2017). Towards a neurobiological understanding of alexithymia. *Hacia una comprensión neurobiológica de la alexitimia. Medwave*, *17*(4), e6960. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.04.6960>
- Morie, K. P., Nich, C., Hunkele, K., Potenza, M. N., & Carroll, K. M. (2015). Alexithymia level and response to computer-based training in cognitive behavioral therapy among cocaine-dependent methadone maintained individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, *152*, 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.drugaldep.2015.04.004>
- Morie, K. P., Yip, S. W., Nich, C., Hunkele, K., Carroll, K. M., & Potenza, M. N. (2016). Alexithymia and addiction: A review and preliminary data suggesting neurobiological links to reward/loss processing. *Current Addiction Reports*, *3*(2), 239–248. <https://doi.org/10.1007/s40429-016-0097-8>
- Parolin, M., Misciocchia, M., De Carli, P., Cristofalo, P., Gatta, M., & Simonelli, A. (2018). Alexithymia in young adults with substance use disorders: Critical issues about specificity and treatment predictivity. *Frontiers in Psychology*, *9*, 645. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00645>
- Parolin, M., Simonelli, A., Cristofalo, P., Sacco, M., Bacciardi, S., Maremmi, A. G. I., ... Cerniglia, L. (2017). Drug addiction and emotion dysregulation in young adults. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, *19*(3), 37–48.
- Roncero, C., Palma-Álvarez, R. F., Díaz-Morán, S., Grau-López, L., Rodríguez-Cintas, L., Ros-Cucurull, E., ... Daire, C. (2019). Cocaine relapse and health-related quality of life: A 23 weeks study. *Actas españolas de psiquiatría*, *47*(2), 37–44.
- Rosenblum, A., Foote, J., Cleland, C., Magura, S., Mahmood, D., & Kosanke, N. (2005). Moderators of effects of motivational enhancements to cognitive behavioral therapy. *The American Journal of Drug And Alcohol Abuse*, *31*(1), 35–58. <https://doi.org/10.1081/ada-37562>
- Saladin, M. E., Santa Ana, E. J., LaRowe, S. D., Simpson, A. N., Tolliver, B. K., Price, K. L., ... Brady, K. T. (2012). Does alexithymia explain variation in cue-elicited craving

- reported by methamphetamine-dependent individuals? *The American Journal on Addictions*, *21*(2), 130–135. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2011.00214.x>
- Sánchez-Hervás, E., Secades-Villa, R., José Santonja Gómez, F., Zacaarés Romaguera, F., & García-Rodríguez, O. (2009). Addictive severity in cocaine addicts measured with the europasi: Differences between composite scores and severity ratings. *The American Journal on Addictions*, *18*(5), 375–378. <https://doi.org/10.3109/10550490903077952>
- Sifneos, P. E. (1973). The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *22*(2), 255–262. <https://doi.org/10.1159/000286529>
- Smyth, B. P., Barry, J., Keenan, E., & Ducray, K. (2010). Lapse and relapse following inpatient treatment of opiate dependence. *Irish Medical Journal*, *103*(6), 176–179.
- Stasiewicz, P. R., Bradizza, C. M., Gudleski, G. D., Coffey, S. F., Schlauch, R. C., Bailey, S. T., ... Gulliver, S. B. (2012). The relationship of alexithymia to emotional dysregulation within an alcohol dependent treatment sample. *Addictive Behaviors*, *37*(4), 469–476. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.12.011>
- Strang, J., Volkow, N. D., Degenhardt, L., Hickman, M., Johnson, K., Koob, G. F., ... Walsh, S. L. (2020). Opioid use disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *6*(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0137-5>
- Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (2004). New trends in alexithymia research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *73*(2), 68–77. <https://doi.org/10.1159/000075537>
- Taylor, G. J., Bagby, R. M., & Parker, J. D. (2003). The 20-Item Toronto Alexithymia Scale. IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures. *Journal of Psychosomatic Research*, *55*(3), 277–283. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00601-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00601-3)
- Thorberg, F. A., Young, R. M., Sullivan, K. A., & Lyvers, M. (2009). Alexithymia and alcohol use disorders: A critical review. *Addictive Behaviors*, *34*(3), 237–245. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2008.10.016>
- Thorberg, F. A., Young, R. M., Sullivan, K. A., Lyvers, M., Connor, J. P., & Feeney, G. F. (2011). Alexithymia, craving and attachment in a heavy drinking population. *Addictive Behaviors*, *36*(4), 427–430. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.12.016>
- Thorberg, F. A., Young, R. M., Sullivan, K. A., Lyvers, M., Hurst, C. P., Connor, J. P., ... Feeney, G. F. X. (2016). A longitudinal mediational study on the stability of alexithymia among alcohol-dependent outpatients in cognitive-behavioral therapy. *Psychology of Addictive Behaviors*, *30*(1), 64–72. <https://doi.org/10.1037/adb0000135>
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *The New England Journal of Medicine*, *374*(4), 363–371. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1511480>
- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Ziółkowski, M., Gruss, T., & Rybakowski, J. K. (1995). Does alexithymia in male alcoholics constitute a negative factor for maintaining abstinence? *Psychotherapy and Psychosomatics*, *63*(3–4), 169–173. <https://doi.org/10.1159/000288955>

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los resultados de la tesis actual proveen información sobre la profunda relación que tiene la alexitimia con el trastorno por consumo de sustancias. Las publicaciones presentan información que previamente no se había descrito en población española. Además, se han llevado análisis que anteriormente apenas se habían realizado o que es la primera vez que se han analizado.

La primera publicación (Estudio 1), **Palma-Álvarez RF, Ros-Cucurull E, Daigre C, Perea-Ortueta M, Serrano-Perez P, Martínez-Luna N, Salas-Martínez A, Robles-Martínez M, Ramos-Quiroga JA, Roncero C, Grau-López L.** *Alexithymia in patients with substance use disorders and its relationship with psychiatric comorbidities and health-related quality of life.* *Frontiers in Psychiatry*, 2021; 12:659063, presenta los resultados transversales en su momento basal, respondiendo así las hipótesis 1, 2, 3 y 4.

La segunda publicación (Estudio 2), **Palma-Álvarez RF, Ros-Cucurull E, Daigre C, Perea-Ortueta M, Martínez-Luna N, Serrano-Pérez P, Sorribes-Puertas M, Ramos-Quiroga JA, Grau-López L, Roncero C.** *Is alexithymia related to retention and relapses in patients with substance use disorders?: a one year follow-up study.* *Addictive Behaviors*, 2021; 113:106681, muestra los resultados del seguimiento longitudinal. Responde específicamente a la hipótesis 5, aunque algunos análisis también se relacionan con las hipótesis 2 a 5.

El tercer estudio que se encuentra en proceso de publicación (ver anexos), **Palma-Álvarez RF, Daigre C, Ros-Cucurull E, Perea-Ortueta M, Serrano-Pérez P, Ortega-Hernández G, Ramos-Quiroga JA, Grau-López L, Roncero C.** *A confirmatory factor analysis of 20-item Toronto Alexithymia Scale in Spanish patients with substance use disorder,*

responde a la hipótesis 6 y se trata del análisis de las características psicométricas de la TAS-20 en pacientes españoles con trastorno por uso de sustancias.

Tal como se presenta en las siguientes secciones, se hará una discusión detallada sobre los resultados de acuerdo a las hipótesis planteadas.

1. NIVELES Y PREVALENCIA DE ALEXITIMIA EN PACIENTES CON TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

La prevalencia de alexitimia en este estudio fue de un 41.3% y los niveles de alexitimia fueron de 57.40 ± 12.98 , siendo similares a los habitualmente descritos en otros estudios que utilizan la TAS-20 con un punto de corte de 61 puntos (20,21,68). Esta prevalencia es elevada si se compara con la población general, ya que en general se describe una prevalencia de aproximadamente 10% en la población general no española (124,128-131). Esto también se aplica si se compara con la prevalencia descrita en los pocos estudios realizados en España con población general donde reportan prevalencias entre el 13.6% al 30.5% (136,137).

Comparando estrictamente con estudios realizados en pacientes con trastornos por uso de sustancias, se debe contemplar que los primeros estudios realizados en éstos señalaban prevalencias más altas que las reportadas en los últimos años (20,68,69). Ello se relacionaba probablemente con las herramientas usadas para la evaluación de la alexitimia y con que eran realizados en muestras más pequeñas (68). En la actualidad se consideran prevalencias de alexitimia entre 45 y 67% aproximadamente en pacientes con trastornos por consumo de sustancias (20,21). Por lo anterior, la prevalencia encontrada en el presente estudio se encuentra dentro de ese rango. Como en algunos trabajos previos (120,168), en la muestra analizada no hubo diferencias significativas en relación al sexo en cuanto a la prevalencia de alexitimia o sus niveles. Sin

embargo, hay estudios donde señalan diferencias de la prevalencia de alexitimia entre hombres y mujeres, siendo ello importante dado que es posible que hayan diferencias en la respuesta a la psicoterapia y abordaje entre sexos (68,163).

2. ALEXITIMIA Y SU RELACIÓN CON EL TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS Y LA PATOLOGÍA DUAL

2.1. Alexitimia y su relación con el trastorno por consumo de sustancias

Comparando entre sustancias, los pacientes que cumplían criterios de trastornos por consumo de cannabis presentaban diferencias significativas tanto en niveles como en prevalencia de alexitimia comparado con aquellos que no tenían dicho diagnóstico (ver Estudios 1 y 2). El resto de sustancias no tenían diferencias significativas ni en prevalencias ni en niveles. Este punto es interesante dado que pocos estudios discriminan entre sustancias, basándose la mayoría en pacientes con una única sustancia adictiva (20,68). Informes previos señalan que los pacientes con trastorno por uso de cannabis tienen mayores niveles de alexitimia y mayor prevalencia comparado con población general (163). Por otra parte, se ha descrito que los consumidores de cannabis que presentan patrones de consumo de mayor riesgo tienen niveles más elevados de alexitimia que aquellos que consumen cannabis en patrón de menor riesgo (77). Si se compara con otras sustancias, hay pocos reportes que discriminen las prevalencias de alexitimia entre sustancias. El Rasheed (2001) señala en su estudio realizado en Egipto que los pacientes con trastorno por uso de benzodiazepinas y opioides diferentes a la heroína tienen mayor prevalencia de alexitimia comparado con los usuarios de otras sustancias (133). Este autor señala también que la predilección por ciertas sustancias en pacientes con alexitimia puede relacionarse con el alivio que pueden tener dichas sustancias sobre síntomas asociados al malestar emocional relacionado con la alexitimia (133).

Algunos estudios reportan que el policonsumo se asocia a mayores niveles de alexitimia (120,133); sin embargo, en nuestro análisis, los niveles de alexitimia no variaron entre los que usaban dos o más sustancias y los que solamente usaban una (Estudio 2). Finalmente, en línea con otros estudios, hay que mencionar que los años de consumo de las diferentes sustancias no variaba en función de los niveles de alexitimia (Estudio 2) (133).

La relación entre la alexitimia y la gravedad de la adicción se puede valorar de diversas formas. Específicamente, en los estudios presentados se usó el Índice Europeo de Gravedad de la Adicción (EuropASI) (184,185). Como se observa en los Estudios 1 y 2, la alexitimia estaba correlacionada con algunas áreas evaluadas por el EuropASI, específicamente con las áreas de empleo, familia/social y psicología/salud mental. Es importante señalar que en el Estudio 1 solamente fue significativa el área de psicología/salud mental mientras que en el Estudio 2 fueron significativas las áreas de empleo, familia y psicología/salud mental. Esto se debe al método de análisis estadístico, el análisis del Estudio 2 compara niveles de alexitimia con puntuaciones de la EuropASI, mientras que el Estudio 1 estudiaba los niveles de alexitimia con la dicotomización de la EuropASI. En cualquier caso, las áreas alteradas de la EuropASI relacionadas con los niveles de alexitimia se pueden analizar de diversas formas. La primera es señalando que los pacientes con niveles altos de alexitimia tenían mayor prevalencia de patología dual, siendo considerado que la patología dual tiene un profundo impacto en la severidad de la adicción, como se comentará posteriormente (186).

Analizando cada área afectada de la EuropASI, la afectación del área psicológica/salud mental podría ser secundaria a la presencia de síntomas depresivos y ansiosos en mayor frecuencia en pacientes con alexitimia (Estudio 1 y 2). Por lo que la alexitimia no se relacionaría de forma directa sino indirecta, siendo un resultado similar descrito en estudios previos (178). La afectación del área

familiar de la EuropASI podría explicarse por diversas perspectivas. El uso de sustancia afecta profundamente las relaciones sociales y la familiar (78), contemplándose este hecho en los propios criterios diagnósticos del trastorno por consumo de sustancias (4). Otra perspectiva para analizar la relación entre los niveles de alexitimia y las puntuaciones de la EuropASI en el área familiar/social puede ser relacionado con los estudios sobre cómo los pacientes con altos niveles de alexitimia tienen una historia familiar de padres con consumo patológico de alcohol (187,188) y de esta forma estas relaciones familiares distócicas afectarían al individuo con respecto al uso de sustancias (81,82). Finalmente el área de empleo de la EuropASI puede relacionarse con los trabajos previos que describen que la alexitimia se relaciona con mayor desempleo en población general (129) y pacientes con trastorno por consumo de sustancias (177); sin embargo, esta asociación no se ha descrito en pacientes con trastorno por uso de alcohol (178).

Finalmente, otras formas de analizar la asociación entre la severidad del trastorno por consumo de sustancias y la alexitimia puede ser de forma indirecta al observar cómo la alexitimia se relaciona con la patología dual, la calidad de vida, las recaídas y la adherencia (ver siguientes secciones).

2.2. Alexitimia y su relación con la patología dual

Con respecto a la patología dual, su prevalencia fue elevada y en cifras similares a estudios previos (63.7% comorbilidad actual en el Estudio 1; 73.0% a lo largo de la vida en el Estudio 2) (3,88). Los pacientes con patología dual tenían niveles significativamente más elevados de alexitimia comparado con los pacientes sin patología dual (Estudio 1). De entre todos los diagnósticos psiquiátricos hay que mencionar que los trastornos del ánimo y los trastornos del espectro psicótico (primarios e inducidos) se relacionaban con niveles mayores de alexitimia (Estudio 1).

Los resultados sobre la relación entre alexitimia y depresión eran esperables dada la alta relación de la alexitimia con los síntomas depresivos en población general (131) y con consumo de sustancias (20,180). El análisis de la relación entre alexitimia y los síntomas y características psicológicas se analizará en la siguiente sección. Examinando específicamente el trastorno del afecto y su relación con la alexitimia, en el Estudio 1 se reporta que los pacientes con trastorno del afecto actual tenían significativamente mayores niveles de alexitimia y en el Estudio 2 se describe que los trastornos del estado de ánimo a lo largo de la vida también eran más prevalentes entre los alexitímicos. Un metanálisis en población sin consumo de sustancias señalaba una alta correlación entre el trastorno depresivo mayor y la alexitimia (189). No es de sorprender que algunos estudios longitudinales señalan que una baja alexitimia se asocia a remisión del trastorno depresivo mayor en una muestra que no presentaba uso de sustancias (190). Se propone que los pacientes con mejor regulación emocional tendrían menor presencia de trastorno depresivo mayor (191) y menor presencia de patología adictiva (155). Es importante señalar que en los dos estudios presentados los trastornos del afecto fueron significativos solamente en el análisis bivariante y no en el multivariante.

Con respecto a la relación entre la alexitimia y los trastornos del espectro psicótico, se resalta que en el Estudio 1 había una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de alexitimia y los trastornos del espectro psicótico (especialmente en psicosis inducidas). Mientras que en el Estudio 2, al analizar la alexitimia como una variable categórica, no se encontró dicha asociación, o en otras palabras la prevalencia de trastorno psicótico fue igual entre los pacientes con y sin alexitimia. A nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se describe la asociación entre los niveles de alexitimia y trastornos del espectro psicótico (especialmente en trastornos psicóticos inducidos). Se conoce que la esquizofrenia y la alexitimia tienen una fuerte relación en poblaciones sin consumo de sustancias (139), por lo que

el resultado del Estudio 1 podría señalar esa asociación ya descrita en población general. Además, clásicamente se ha relacionado la alexitimia con sintomatología negativa y defectual propia de la esquizofrenia (192); sin embargo, estudios más recientes señalan que la alexitimia se relaciona con dichos síntomas, pero es un constructo independiente (193,194). Por otra parte, hay algunos autores que señalan que en cierta medida la alexitimia es un factor de riesgo para presentar síntomas psicóticos (167,195). Por esto, podríamos hipotetizar que los pacientes con mayores niveles de alexitimia que presentan algún trastorno por uso de sustancias tienen más riesgo de presentar trastornos psicóticos inducidos. A esto se debe añadir, como se verá en la siguiente sección, que los pacientes con mayor impulsividad presentaban también mayores niveles de alexitimia (Estudio 1). La impulsividad se ha identificado como un factor de riesgo para la presencia de síntomas psicóticos inducidos (196). Por lo que la presencia de psicosis inducida en pacientes con mayores niveles de alexitimia se puede relacionar con diferentes variables tanto directas como indirectas y que por lo tanto requeriría un análisis más profundo con estudios longitudinales diseñados de forma específica.

Con respecto a los trastornos de personalidad, no hubo diferencias significativas en los niveles de alexitimia entre los diferentes clústers y trastornos, excepto por el trastorno antisocial de personalidad (Estudio 1). Dicho trastorno fue significativo en el análisis bivariante, pero dejó de ser significativo tras la corrección para análisis múltiples. Aun así, hay reportes que señalan que la alexitimia estaría asociada al trastorno antisocial en pacientes con trastorno por consumo de alcohol (164). Esta asociación se puede explicar de varias formas. Por un lado está bien documentado las alteraciones en la regulación emocional en pacientes con trastornos de personalidad del clúster B, tanto desde un punto de visto clínico como neurobiológico (197). Por otro lado, rasgos propios del clúster de personalidad, como la impulsividad, son fuertemente asociados a la alexitimia en pacientes con trastorno por uso de sustancias (74,77).

3. ALEXITIMIA Y SU RELACIÓN CON RASGOS Y SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS

3.1. Alexitimia y su relación depresión y ansiedad

Se ha descrito una estrecha relación entre la alexitimia y la severidad de los síntomas depresivos, siendo los factores de identificación y descripción de las emociones los más fuertemente correlacionados con la severidad de la depresión (198). Esta fuerte relación entre alexitimia y depresión ha causado debate en el pasado ya que algunos autores proponían que eran dos constructos diferenciados y otros señalaban que era un constructo con marcado solapamiento (131). Diversos motivos explicarían la asociación entre alexitimia y síntomas depresivos. Por un lado, la alexitimia podría nacer como una estrategia de afrontamiento de situaciones de estrés que de otra forma desembocarían en síntomas depresivos (131). Otros autores describen que la alexitimia sería un factor de riesgo para presentar síntomas depresivos (199). En cualquier caso, con respecto al uso de sustancias es importante señalar que los síntomas depresivos podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de una adicción y otros trastornos psiquiátricos en pacientes alexitímicos, por lo que la alexitimia sería un factor de riesgo indirecto para el desarrollo de dichos trastornos (157).

En el Estudio 1 fue encontrado que los síntomas depresivos se relacionaban con los niveles de depresión. Esto es similar a lo reportado en población general, en pacientes con trastorno por consumo de sustancias y con otros trastornos psiquiátricos (20,68,131,161,162,199). La relación y direccionalidad de la depresión y la alexitimia en trastornos adictivos es compleja y por ello algunos autores describen que la alexitimia podría causar síntomas depresivos en pacientes con trastornos adictivos (69,161), mientras que otros reportes concluyen que la direccionalidad inicia por la depresión o ansiedad que llevaría a consumo de sustancias

en pacientes con niveles elevados de alexitimia (162,163). El Estudio 1 no resuelve esta causalidad o direccionalidad debido al diseño transversal. En todo caso, más importante en la clínica que la causalidad o direccionalidad es que es probable que a través de los síntomas afectivos, la alexitimia pueda tener una relación con la severidad del trastorno por consumo de sustancias (160). Algunos reportes señalan que niveles bajos de alexitimia podrían predecir mejoría de los síntomas depresivos en poblaciones no consumidoras, siendo necesario analizar este hallazgo en pacientes con adicciones (199).

Con respecto a la ansiedad, se encuentra en el Estudio 1 que la alexitimia se relacionaba con ansiedad. En el análisis bivariante se relacionaba tanto la ansiedad estado y rasgo con niveles mayores de alexitimia; mientras que, en el análisis multivariante, la ansiedad rasgo se asociaba de forma independiente con la alexitimia. Este hallazgo hay que analizarlo desde distintos puntos de vista. La ansiedad es asociada fuertemente con el trastorno por consumo de sustancia, siendo ello evidencia de la disregulación emocional de estos pacientes (200). Algunos autores señalan que los pacientes alexitímicos consumen sustancias para manejar la ansiedad (163,201). En un estudio reciente llevado a cabo por Thorberg et al. (2019) señalan que la alexitimia tiene un efecto indirecto con la dependencia de alcohol, siendo la ansiedad y estado de ánimo negativos los mediadores entre los dos (159). Algunos autores señalan que la relación sería dada porque la alexitimia induciría síntomas ansiosos en pacientes con uso de alcohol (69,161).

3.2. Alexitimia e impulsividad

Finalmente, hubo una relación estadísticamente significativa entre la alexitimia y la impulsividad en el análisis bivariante del Estudio 1, tanto en la Escala de Impulsividad de Barratt (202) como en la impulsividad disfuncional valorada por el Inventario de Impulsividad de Dickman (203). La impulsividad medida por la Escala Barratt seguía relacionada de forma independiente con la alexitimia tras el análisis multivariante. Este hallazgo no es nuevo, ya que varios estudios señalan que la impulsividad y la alexitimia se relacionan en poblaciones sin consumo de sustancias, pacientes con trastornos por consumo de sustancias y pacientes con adicciones comportamentales (74,75,77,204,205). Esta relación entre la alexitimia y la impulsividad señala que en los dos constructos intervienen procesos cognitivos complejos, estando los dos constructos implicados en la disregulación emocional en pacientes con adicciones (74,77,204). Así, dificultades en la inhibición de comportamientos en pacientes con alexitimia llevarían al uso de sustancias (204) o podría señalar que la impulsividad es el mediador entre la alexitimia y el uso de sustancias (75). Esta relación tiene un sustrato neurobiológico relacionado con disfunciones a nivel frontal y prefrontal principalmente (74,77). Se considera así, que los individuos alexitímicos ante presencia de estrés emocional consumirían sustancias de forma impulsiva para manejar ese malestar (75,77,204).

4. ALEXITIMIA Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

Considerar la calidad de vida en la patología adictiva es de suma importancia ya que el uso de sustancias tiene un impacto en la misma. Además, una forma de medir la eficacia del tratamiento del trastorno por consumo de sustancias es a través de los cambios que genera en la calidad de vida (206). Específicamente, en el presente estudio medimos la *calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)*,

que mide cómo la percepción del individuo sobre su estado de salud afecta su funcionamiento en áreas psicológicas, físicas, sociales y de su bienestar (206).

En el Estudio 1, se encuentra que los pacientes con mayores alteraciones tanto del componente mental como del físico de la CVRS medida con el SF-36 tenían niveles mayores de alexitimia. Además, el componente físico de la CVRS se relacionaba independientemente con los niveles de alexitimia. Este resultado es similar a estudios previos en pacientes con trastorno por uso de alcohol, donde señalaban que el componente físico y mental se relacionaban estrechamente con alexitimia, tanto si es medida la alexitimia como variable dimensional (midiendo niveles, como en el Estudio 1) (160,171) o categórica (170). Adicionalmente, podría haber diferencias entre sexos, al reportar que el componente físico se relacionaba más con alexitimia en hombres y en cambio el componente mental se relacionaba más con alexitimia en mujeres (171). Finalmente, la relación entre alexitimia y CVRS no parece ser directa si no en cambio ser mediada por otros factores, como la pérdida de control sobre el consumo de alcohol (160,171).

La asociación encontrada entre CVRS y alexitimia en pacientes con trastorno por consumo de sustancias se puede explicar desde distintos puntos. Por un lado, teniendo en cuenta que la calidad de vida tiene una parte subjetiva en la que el individuo evalúa, desde su percepción, su bienestar desde distintos puntos de vista (206). Por otra parte, se conoce que la patología dual, la ansiedad, la depresión y otros estado de ánimo negativo se relacionan con peores puntuaciones de la CVRS en pacientes con adicciones, especialmente en el componente físico (172). Este punto es importante dado que los pacientes con mayores niveles de alexitimia tenían mayor presencia de patología dual, síntomas depresivos y ansiosos (Estudio 1). Por lo anterior, se podría hipotetizar que el impacto negativo de la alexitimia en la CVRS sería mediado por la presencia de la ansiedad, depresión o patología dual.

Esta asociación entre alexitimia y CVRS (especialmente el componente físico) fue hallada de forma transversal, por lo que sería importante realizar estudios longitudinales para entender mejor la mutua asociación y causalidad de dicha asociación.

5. LA RELACIÓN ENTRE LA ALEXITIMIA CON LAS RECAÍDAS Y LA ADHERENCIA

El Estudio 2 evaluaba de forma específica la relación entre diferentes variables (incluyendo la alexitimia) con la presencia de recaídas y el tiempo de adherencia al tratamiento. Los pacientes con alexitimia y trastornos por consumo de sustancias presentaban recaídas más tempranas y tenían menores tiempos de adherencia en el análisis de supervivencia de Kaplan Meier. Tras la regresión multivariante de Cox, la adherencia seguía estando estrechamente relacionada con la alexitimia (junto a otros factores).

En relación a la adherencia, los resultados del Estudio 2 son similares a otros estudios realizados en otros países en pacientes con trastorno por uso de sustancias (153,174) y en otras poblaciones con otros trastornos médicos y psiquiátricos (173). Estos resultados pueden reflejar las dificultades que tienen los pacientes con alexitimia para adherirse a ciertos abordajes terapéuticos que incluyen manejo emocional o *insight* de sus emociones (68,173,175). Además, se conoce que los pacientes con alexitimia tienen menor capacidad de formar alianzas terapéuticas (153,173), siendo ello un factor de riesgo para una adherencia menor al tratamiento en pacientes con adicciones (98).

Por otra parte, los hallazgos relacionados con menores tiempos de abstinencia (es decir, recaídas más tempranas), han sido reportados previamente en muestras francesas y polacas de pacientes con trastornos por uso de sustancias (168,174). Sin embargo, en otros estudios no señalan que las recaídas y la alexitimia se relacionen completamente (176,178,179).

Estos resultados heterogéneos pueden ser analizados de diversas formas. Por un lado las muestras de los diferentes estudios son pequeñas y solamente 3 estudios tenían muestras mayores de 100 pacientes (153,177,178). Además, muchos de esos estudios señalan intervenciones específicas que se alejan de la práctica clínica diaria (179). Por otro lado, el tiempo de seguimiento de muchos estudios es de apenas semanas o pocos meses. Otro factor es que cada estudio utilizaba un criterio diferente para definir las recaídas.

En cualquier caso, las recaídas son frecuentes en pacientes en tratamiento por adicciones y muchos factores están implicados más allá de la regulación emocional, por lo que la alexitimia solamente explicaría una parte del proceso de las recaídas (107-109,207). Las recaídas y una baja adherencia se relacionan muchas veces con la gravedad del trastorno adictivo (107-109,207), y como se ha mencionada antes, los pacientes con alexitimia tienen una mayor severidad clínica dada por la misma adicción como por factores asociados que incluyen la comorbilidad, impulsividad y una peor calidad de vida (Estudio 1 y 2). El proceso de recaída y de abandono terapéutico se correlacionaría con muchos factores que no serían excluyentes y en los que la alexitimia podría tener un rol (107-109,153,168,174,207).

6. PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LA TAS-20 EN POBLACIÓN ESPAÑOLA CON TRASTORNO POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

Las propiedades psicométricas de la TAS-20 fueron analizadas en el Estudio 3 (ver anexos). Para ello se llevó a cabo un análisis de fiabilidad de la escala y sus subfactores a través del cálculo del coeficiente de Alpha de Cronbach y además se realizó un CFA de la TAS-20 teniendo en cuenta los parámetros de su validación inicial y su validación en castellano en población española (121,145,147,148,150). El CFA se realizó usando la máxima verosimilitud y se escogieron índices

de bondad de ajuste que se han usado en estudios previos de validación y además que fueran muy poco influidos por el tamaño muestral (122,147,150,208,209).

La TAS-20 ha demostrado su fiabilidad y validez en diversos estudios llevados a cabo en diferentes culturales y lenguas en poblaciones generales, pacientes con trastornos psiquiátricos y médicos (122,144,146,147). En pacientes con trastornos por consumo de sustancias solamente hay cuatro estudios realizados en muestras exclusivas con adicciones (141,152-154) y cuatro estudios adicionales con muestras mixtas que incluían también pacientes con trastornos por consumo de sustancias (149,210-212). De esos estudios se sabe que la fiabilidad de la escala es buena, pero hay problemas con la estructura factorial en pacientes con trastorno por consumo de sustancias (141,153,154,210). En el caso del Estudio 3, al revisar el CFA, se encuentra que, de los tres modelos analizados, el modelo de 3 factores era el que mejor se comportaba aunque si se analizaba más detenidamente habían ciertos inconvenientes con dicho modelo. Específicamente, el subfactor *pensamiento orientado a lo externo* tenía ítems que no tenían una carga factorial correcta o que eran no significativos. Los otros dos subfactores (*dificultad para identificar las emociones* y *dificultad para describir las emociones*) se comportaban mejor, teniendo cargas correctas y siendo significativos todos sus ítems (excepto por el ítem 4 que hace parte del subfactor dificultad para describir las emociones). Estos resultados del CFA son muy similares a los identificados en estudios previos, especialmente en el estudio llevado a cabo por Thorberg et al (2010) en pacientes con dependencia a alcohol, donde identificaban los mismos hallazgos en el ítem 4 y problemas muy similares al subfactor pensamiento orientado a lo externo (154). En todo caso, los hallazgos y problemas sobre el subfactor pensamiento orientado a lo externo ya han sido descritos en otras poblaciones (146) y en pacientes con adicciones (141,154,210). Por ello se puede analizar que este subfactor puede ser un problema generalizado para la escala o si se debe a ciertas

particularidades que tiene la población con adicciones con respecto a qué factores de la alexitimia se relacionan más con la misma (154).

Por otra parte, en el Estudio 3, la fiabilidad de la escala en general fue buena, especialmente de los subfactores de dificultad de identificación de las emociones y dificultad en la descripción de las emociones. Dicha fiabilidad es similar a los estudios iniciales de validación y en pacientes con trastorno por consumo de sustancias (122,147,148,152,153,212).

Por todo lo anterior, se concluye que la TAS-20 en población española con trastorno por consumo de sustancias tiene unas características psicométricas adecuadas, pero teniendo en cuenta que el modelo factorial de 3 factores no se ajusta bien en esta población y de esta forma en el momento de analizar por subfactores hay que ser cautos con respecto al subfactor pensamiento orientado a lo externo, tal como otros estudios han discutido (153,154).

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Esta tesis se debe analizar por las limitaciones y fortalezas que presenta. Entre las limitaciones hay que señalar:

- El Estudio 1 tiene un diseño transversal, por lo que gran parte de las relaciones entre alexitimia y las diferentes variables deberían ser analizadas en estudios longitudinales para valorar su interrelación y bidireccionalidad.
- En el Estudio 1 no se analizó los niveles de los subfactores de la TAS-20, dicho análisis hubiera dado una información más profunda sobre la relación de la alexitimia (o subfactores) con las diferentes variables.
- Globalmente, todos los estudios utilizaron la TAS-20 como herramienta para evaluar la alexitimia. Algunos autores plantean que al ser una herramienta autorreportada podría generar algunos sesgos (144,146). Sin embargo, se

considera que esta escala es el Gold Estándar para valorar la alexitimia tanto en poblaciones generales como clínicas (111,146). Además, algunos estudios señalan que la TAS-20 tiene una buena correlación con otras herramientas no autorreportadas, como la entrevista estructurada de alexitimia de Toronto (114).

- El Estudio 2 medía el tiempo que permanecía un paciente abstinentemente hasta su primera recaída. Por lo que no se analizó otras variables relacionadas con la recaída, tales como: cantidad usada de sustancia, frecuencia y tipo del consumo en dicha recaída, petición de ayuda tras reinicio de consumo, etc. Esta información hubiera dado más información de cómo la alexitimia se relaciona con las recaídas.
- En el Estudio 2 se midió el tiempo que permanecía un paciente adherido al seguimiento y tratamiento. Algunos estudios sugieren que sería interesante no solamente medir el tiempo que permanece en seguimiento sino también medir la cantidad de visitas asistidas vs. las incomparecencias (153).
- Se utilizaron las Entrevistas Clínicas Estructuradas para los Trastornos del Eje I y Eje II del DSM-IV (213). Estas entrevistas son ampliamente usadas y válidas, sin embargo evalúan los trastornos por los criterios del anterior DSM (213), por lo que algunos de los análisis hay que valorarlos bajo esa perspectiva. Por otra parte, el equipo profesional que realiza las evaluaciones con dichas entrevistas tiene una gran experiencia aplicándolas.
- No se analizaron variables relacionadas con tratamientos farmacológicos administrados. Se ha descrito que el uso de algunos fármacos podría afectar la percepción de emociones (214). Además algunos estudios señalan que los pacientes con alexitimia tienden a recibir mayor cantidad de fármacos

que aquellos pacientes sin alexitimia (215). Por otra parte, fármacos como la metadona o la buprenorfina tienen un profundo impacto en la adherencia y en la abstinencia en pacientes con trastorno por consumo de opioides, por lo que este tipo de tratamiento de mantenimiento podrían haber afectado algunos resultados en pacientes con trastorno por consumo de opioides (7).

- El CFA del Estudio 3 se realizó con una muestra relativamente baja. Sin embargo, para mejorar la calidad del análisis, se utilizaron métodos estadísticos que evitaban o se veían poco influenciados por el tamaño muestral. Por otra parte, se han realizado CFAs para la TAS-20 con muestras más pequeñas (122).

Dentro de las fortalezas hay que destacar:

- Varios de los resultados son descritos por primera vez en población española y algunos por primera vez en la literatura general.
- Los diferentes artículos fueron realizados con herramientas diagnósticas validadas y ampliamente usadas en la práctica clínica diaria y en investigación. Además, dichas herramientas fueron empleadas por personas con amplia experiencia en el uso de las mismas y en la evaluación clínica general.
- Este estudio fue realizado en una muestra de pacientes de la práctica clínica habitual, realizando intervenciones que se llevan a cabo de forma habitual en los centros de tratamientos de adicciones, por lo que representa la práctica clínica diaria.
- El diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias fue realizado usando los criterios del actual DSM 5.

- En el Estudio 2, el seguimiento longitudinal fue por un período prolongado comparado con otros estudios similares.
- Por primera vez se evalúa a través de un CFA la TAS-20 en pacientes españoles con trastorno por consumo de sustancias.

8. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN A FUTURO

A pesar de los hallazgos descritos en la presente tesis, hay muchos interrogantes, por lo que es necesario continuar con investigaciones sobre la alexitimia y la regulación emocional en pacientes con trastorno por consumo de sustancias y patología dual. Para ello se propone realizar estudios en una muestra mayor e incluso hacer comparaciones con poblaciones generales sin uso de sustancias. En relación a la medición de la alexitimia, es importante contar con otras herramientas para su medición aparte de la TAS-20. Siendo incluso importante realizar la medición por herramientas auto y heteroaplicadas (146,180). Para ello es necesario realizar traducciones y validaciones de varias escalas y entrevistas existentes para la valoración de la alexitimia, pero que no tienen su correspondiente versión validada en castellano.

Es de claro interés realizar más investigaciones sobre la relación entre la alexitimia y la impulsividad en pacientes con patología dual. Especialmente en relación a los procesos cognitivos que comparten estos dos rasgos, dado que tanto la alexitimia como la impulsividad tienen un papel mayor en el trastorno por consumo de sustancias (74,75,204).

Por otra parte, es necesario realizar más estudios longitudinales sobre el impacto de la alexitimia (y otros factores de la regulación emocional) en patologías adictivas. Siendo necesario periodos prolongados y muestras amplias para obtener conclusiones más contundentes. Se consideraría crucial tener criterios de evaluación

claros, definiendo las recaídas y la adherencia desde distintos puntos de vista para que sea extrapolable a la población clínica general (107). En dichos estudios sería importante añadir variables sobre el tipo de tratamiento farmacológico o psicoterapéutico realizado. Estas variables para valorar como interactúan con la alexitimia y otros rasgos en el pronóstico del trastorno por consumo de sustancias. Además, valorar si el tratamiento influye en cambios en la calidad de vida (u otras variables) entre pacientes con o sin alexitimia.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De acuerdo a las hipótesis y los resultados encontrados, en el presente trabajo se concluye que:

- La alexitimia es altamente prevalente en los pacientes españoles con trastorno por consumo de sustancias.
- Los niveles de alexitimia son elevados en pacientes con trastorno por consumo de sustancias.
- Los pacientes con niveles elevados de alexitimia tienen mayor gravedad clínica de la adicción.
- Niveles elevados de alexitimia se relacionan con mayor presencia de patología dual, específicamente trastorno del espectro del ánimo y trastornos del espectro psicótico (especialmente psicosis inducidas).
- Los pacientes con trastorno por consumo de sustancias que tienen mayores puntuaciones de alexitimia presentan mayores niveles de impulsividad, síntomas ansiosos y depresivos.
- Niveles elevados de alexitimia se asocian con una peor calidad de vida.
- La alexitimia se relaciona con menor tiempo de adherencia al tratamiento en pacientes con trastorno por consumo de sustancias.
- Los pacientes con trastorno por consumo de sustancias que tienen alexitimia presentan recaídas más tempranas comparado con aquellos que no tienen alexitimia.

- Las características psicométricas de la versión española de la Escala Toronto de Alexitimia de 20 ítems en pacientes con trastorno por consumo de sustancias son similares a otras muestras clínicas, especialmente en otras muestras de pacientes con adicciones, presentando una buena fiabilidad general, aunque su estructura factorial tiene inconvenientes con respecto al subfactor pensamiento orientado a lo externo.

ANEXOS

ARTÍCULO 3

A confirmatory factor analysis of 20-item Toronto Alexithymia Scale in Spanish patients with substance use disorder

A CONFIRMATORY FACTOR ANALYSIS OF 20-ITEM TORONTO ALEXITHYMIA SCALE IN SPANISH PATIENTS WITH SUBSTANCE USE DISORDER

Raul F. Palma-Álvarez^{a,b,c,d*}, Constanza Daigre^{a,b,c,d}, Elena Ros-Cucurull^{a,b,c,d}, Marta Perea-Ortueta^{a,c}, Pedro Serrano-Pérez^{a,b,c}, Germán Ortega-Hernández^{a,c}, Josep A. Ramos-Quiroga^{a,b,c,d}, Lara Grau-López^{a,b,c,d†}, Carlos Roncero^{e,ff}.

^a Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

^b Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain.

^c Group of Psychiatry, Mental Health and Addiction, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain.

^d Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Barcelona, España

^e Psychiatry Service, University of Salamanca Health Care Complex, Institute of Biomedicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain.

^f Psychiatry Unit, School of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain.

[†] Both authors contributed in the same level.

* Corresponding author:

Raul Felipe Palma-Álvarez MD

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

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 - Barcelona

Tel: +34 93 489 38 80. Fax: +34 93 489 45 87.

Email: rpalma@vhebron.net

A confirmatory factor analysis of 20-item Toronto Alexithymia Scale in Spanish patients with substance use disorder

Abstract

Alexithymia is highly prevalent in patients with substance use disorders (SUD) and has been implied in the SUD pathogenesis and treatment outcomes. However, the most used instrument for evaluating alexithymia (the 20-item Toronto Alexithymia Scale, TAS-20) has been scarcely studied regarding its psychometric properties in SUD patients. Specifically, only four studies on psychometric assessment with samples comprised exclusively of SUD patients have been performed, and no studies on Spanish patients with SUD. Hence, this study aims to examine internal accuracy and reliability on a Spanish sample with SUD (n=126; 75.4% male; average age 43.7±14.6 years). Reliability and factor analysis was analyzed, considering that TAS-20 has a three factor structure (Difficulty in Identifying Feeling [DIF]; Difficulty in Describing Feeling [DDF]; Externally Oriented Thinking [EOT]). Overall, the TAS-20 has good psychometric properties in Spanish patients with SUD. However, the classical three-factor model of the TAS-20 fits only moderately well in Spanish patients with SUD, being DIF and DDF factors the most reliable and valid constructs, while EOT factor needs further research and should be cautiously analyzed in patients with addictions.

Keywords: Alexithymia; Confirmatory factor analysis; Psychometrics; Spanish; Substance use disorder; Toronto Alexithymia Scale.

Introduction

Alexithymia refers to a multidimensional trait construct that implicates difficulties in recognizing and/or describing feelings, difficulty differentiating feelings from bodily perceptions, a decrease in or absence of symbolic thinking, and an externally oriented cognitive style (Goerlich, 2018; Taylor and Bagby, 2004, 2021). Alexithymia has been related to several psychiatric disorders, among them substance use disorders (SUD) (Morie et al., 2016; Orsolini, 2020; Palma-Alvarez et al., 2021a). It is considered that SUD patients have higher levels of alexithymia, and when alexithymia is analyzed as categorical, the prevalence of alexithymia can be as high as 67% in patients with SUD (Cruise and Becerra, 2018; Morie et al., 2016). Besides, alexithymia has been implied in the SUD pathogenesis, craving, comorbidities, and treatment outcomes (Linn et al., 2020; Morie et al., 2016; Orsolini, 2020; Palma-Álvarez et al., 2021b; Stasiewicz et al., 2012).

Due to the clinical and research implications, several instruments for measuring alexithymia have been developed (Bermond et al., 2015). The most known and widely used instrument is the 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), being considered the "Gold Standard" for alexithymia evaluation (Bagby et al., 1994a, 1994b, 2020; Goerlich, 2018). This scale has demonstrated a clear reliability and validity in clinical and non-clinical samples across languages (more than 30) and cultures (Bagby et al., 2020; Loas et al., 2001; Müller et al., 2003; Páez et al., 1999; Parker et al., 2003; Ścigała et al., 2020; Stivaletti Colombarolli et al., 2019; Taylor et al., 2003). The authors of TAS-20 have recommended the use of confirmatory factorial analyses (CFA) in order to evaluate the validity of TAS-20 across cultures and samples (Parker et al., 2003; Taylor et al., 2003). Throughout CFA has been established (although controversial) that TAS-20 provides a three-factor solution that includes: difficulties identifying feelings (DIF), difficulties describing feelings (DDF), and

externally oriented thinking (EOT) (Bagby et al., 2020; Bagby et al., 1994a, 1994b; Goerlich, 2018; Parker et al., 2003). It is important to note that, in general, DIF and DDF correlate greatly, and conversely EOT tend to have a lower correlation to DIF and DDF (specially in clinical samples) (Bagby et al., 2020; Goerlich, 2018; Ścigała et al., 2020; Thorberg et al., 2010). Also, some researches report a low internal reliability of the EOT factor, especially in translated versions (Bagby et al., 2020; Cleland et al., 2005; Loas et al., 2001).

TAS-20 has been used in patients with alcohol use disorder and other SUDs but few studies have performed CFA to assess psychometric properties and validity of TAS-20. To our knowledge, only four studies have evaluated TAS-20 by CFA in samples comprised exclusively by patients with SUD or alcohol use disorder (in English, Farsi, and Polish) (Besharat, 2008; Cleland et al., 2005; Ścigała et al., 2020; Thorberg et al., 2010). There are other four CFA studies that have been performed by using mixed psychiatric samples that also included patients with SUD (in Dutch, French, German, and Italian) (Bressi et al., 1996; Loas et al., 2001; Meganck et al., 2008; Müller et al., 2003). Despite of TAS-20 generally shows good psychometric properties in SUD (internal consistency, homogeneity, and construct validity) (Besharat, 2008; Cleland et al., 2005; Loas et al., 2001; Ścigała et al., 2020), there are still doubts about factor models and construction in SUD patients (Müller et al., 2003; Thorberg et al., 2010). In any case, there are not CFA for TAS-20 published in Spanish population with SUD. Martínez-Sánchez (1996) translated to Spanish the TAS-20 and Páez et al. (1999) evaluated it by CFA in a Spanish population without any psychiatric disorder collected in two regions of Spain. In the latter study, they described a good performance for TAS-20 and a 3 factors model (Páez et al., 1999). There are other CFA approaches in other populations that speak Spanish in Latin America but none in patients with SUD (González-Arias et al., 2018; Loisel and Cossette, 2001; Moral

de la Rubia, 2008). On the other hand, it is extremely important that psychological scales and instruments were adapted for being reliable and valid across different populations, settings, languages, and cultures (Roncero, 2015; Taylor et al., 2003).

Due to the great interest and relevance of alexithymia in SUD and the necessity to have a good and precise instrument for alexithymia's assessment that allows comparison with other studies worldwide, this study aims to examine internal accuracy and reliability on a Spanish sample with SUD.

Methods

Participants and procedures

This study was conducted in an outpatient treatment center for SUD in Barcelona (Spain) between January 2018 and January 2019. All patients had started a new treatment process and must fulfilled the following inclusion criteria: be over 18 years old, meet SUD criteria according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) (American Psychiatric Association (APA), 2013), be in active substance consumption, and understand and sign the written informed consent document prior to participation. Exclusion criteria comprised: cognitive impairment, language barriers or insufficient fluency in Spanish, and current participation in any pharmacological trials. All subjects who accepted the participation signed an informed consent after a thorough explanation of the study and resolution of doubts. No financial compensation for participating was given. This study was approved by the Hospital Ethics Committee according to the World Medical Association's Declaration of Helsinki.

Measures

Sociodemographic and clinical variables

A specific questionnaire AdHoc was designed to collect and systematize information related to sociodemographic features and SUD features.

Toronto alexithymia scale

This instrument measures alexithymia by using 20 self-reported items that are rated from one (*strongly disagree*) to five (*strongly agree*). The total sum is interpreted as the higher score the greater level of alexithymia (Bagby, Parker, et al., 1994a; 1994b). Several studies have described that TAS-20 has three factor structure in clinical and non-clinical samples, those factors include: DIF, DDT, and EOT (Bagby et al., 2020; Bagby et al., 1994b; Thorberg et al., 2010). The Spanish version was used in this study, which has demonstrated similar psychometric properties compared to the original version, both in an exploratory factor analysis and CFA (Martínez-Sánchez, 1996; Páez et al., 1999). Martínez-Sánchez (1996), describing a Cronbach's alpha value of 0.78 and a high test-retest reliability ($r=0.716$; $p<.001$). Furthermore, similarly to the original version, a three factor structure is described in the factorial analyses performed in the Spanish version (Martínez-Sánchez, 1996; Páez et al., 1999).

Statistical analyses

As recommended by the original developers of the TAS-20 and for comparing to previous similar publications, a CFA was executed (Bagby et al., 2020; Bagby et al., 1994b; Parker et al., 2003). Specifically, a confirmatory maximum likelihood (ML) estimation was conducted. CFA offers an accurate assessment of the hypothetical or suggested factorial structure by using a diversity of statistical tests, indicators and indices (Batista-Foguet et al., 2004; Hu and Bentler, 1999; Parker et al., 2003). Note that there is not a Gold Standard fit index, and

therefore, we decide to use the indices employed in previous CFA of TAS-20 performed in non-clinical and clinical (SUD patients) samples. Therefore, we use the following indices: χ^2/df ratio <3 , goodness-of-fit index (GFI) >0.85 , the root mean square error of approximation (RMSEA) <0.08 , the Comparative Fit Index (CFI) >0.90 , and the Tucker-Lewis Index (TLI) >0.90 (Bentler, 1990; Hu and Bentler, 1999; Schermelleh-Engel et al., 2003). Despite of the controversies on χ^2/df ratio due to this ratio is influenced by sample size, we decided to use it because this ratio was used in initial CFAs of TAS-20 and it is familiar to numerous investigators as it has been employed for a long time as a fit indicator (Bagby et al., 1994a, 1994b; Hu and Bentler, 1999; Schermelleh-Engel et al., 2003; Taylor et al., 2003). It is important to highlight that RMSEA, CFI, and TLI are scarcely or not affected by sample size, while GFI is dependent of sample size (Batista-Foguet et al., 2004; Hu and Bentler, 1999; Raykov, 1998; Schermelleh-Engel et al., 2003). Additionally, RMSEA is highly recommended in research on personality traits (Raykov, 1998). For all the above, we chose those fit indices. In order to compare to previous CFA performed in the non-clinical samples (validation studies) and clinical samples with SUD, we tested three factor structures:

- Unidimensional model (*model 1*): includes all items.
- Two-dimensional model (*model 2*): DIF and DDF as one factor (items: 1,2,3,4,6,7,9,11,12,13,14,17) and EOT (items 5,8,15,16,18,19,20).
- Three-dimensional model (*model 3*): DIF (1,3,6,7,9,13,14), DDF(items2,4,11,12,17),andEOT(items5,8,15,16,18,19,20).

Those models were chosen after analyzing the most common models tested in SUD research (Besharat, 2008; Bressi et al., 1996; Cleland et al., 2005; Meganck et al., 2008; Müller et al., 2003; Ścigała et al., 2020; Thorberg et al., 2010). Also because the CFA of the Spanish version of TAS-20 demonstrated a model for the classical

three factors (Páez et al., 1999; Taylor et al., 2003). We executed the expected cross-validation index (ECVI) for choosing the best of the models analyzed, taking into account that the model with the lowest ECVI value represents the best one (Schermelleh-Engel et al., 2003).

The internal reliability was evaluated by calculating the Cronbach's alpha coefficients form the three factors and for the full scale. Additionally, a Pearson correlation was executed for the factors and for the total TAS-20. All statistical tests were two-sided, and a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Although full information was available, a pairwise method was administered if it was needed. The CFA was conducted by using JASP 0.04.01 version, while all other analyses were executed using SPSS 21.

Results

From 204 potential subjects, 126 patients were included and 78 were excluded (no active substance use in 26 cases, language barriers in 21 subjects, and 31 patients did not agree to participate). From the final sample, 75.4% were males and the average age was 43.7 ± 14.6 years. 86.8% had fewer than 8 years of education studies and 67.7% were employed. Lifetime history of SUD in order of frequency were (excluding tobacco): alcohol use disorder (62.8%), cocaine use disorder (61.7%), cannabis use disorder (60.6%), opioid use disorder (21.3%), and benzodiazepine use disorder (19.2%). Note that 57.4% of the sample used two or more substances.

Insert Table 1 here,

Regarding the CFA, the model 1 fits only two of the five criteria (χ^2/df ratio and GFI), while model 2 and 3 fit for three of the five criteria (χ^2/df ratio, GFI, and RMSEA; see Table 1 for these results and for comparisons with previous studies). Regarding the ECVI for model 1 was 3.502, while for model 2 and 3 were 3.338 and 3.298 respectively. The factor loadings for each model are shown in the

Table 2. Specifically, for model 3 is important to note that all DIF factors loading correctly (>0.35) and all were significant, and similarly, all DFF items loaded higher than 0.35 and were significant, with the exception of item 4 (which did not load correctly nor was significant). Finally, four of the eight EOT items did not load over 0.35 (items 5,8,15,20) and three items were not statistically significant, and hence, these items scarcely explain the variance (items 8,15,20).

Insert Table 2 here,

Regarding the Table 3, all factors were highly correlated and according to Taber (2018), Cronbach's alpha coefficients for the full TAS-20 was robustly reliable (see Table 3). However, regarding each factor, only DIF was robustly reliable, while DDF was moderately reliable and EOT was not satisfactory.

Insert Table 3 here,

Discussion

To our knowledge, this is the first study that provides information on the psychometric properties of TAS-20 in Spanish patients with SUD. In general, current results are similar to other studies conducted in clinical and non-clinical population, being TAS-20 a reliable and valid instruments (Bagby et al., 2020). Overall, the Spanish version of TAS-20 in SUD patients has a internal consistency reliability and validity. Regarding the CFA, the original three-factor structure fits better compared to the other models analyzed. However, when it is deeply analyzing this three-factor model, there are some concerns that have also been described in previous studies conducted in SUD patients with other cultures and languages, especially regarding EOT factor (Cleland et al., 2005; Loas et al., 2001; Meganck et al., 2008; Müller et al., 2003; Ścigala et al., 2020; Thorberg et al., 2010).

DIF was the most robustly reliable factor and had the best loading profile of all factors (also all DIF items were significant). Regarding to DDF, this factor was moderately reliable and all its items were significant and the loadings are higher than cut-off excepting item 4. This profile of DDF loadings is very similar to the research conducted in alcohol-dependent patients by Thorberg et al. (2010) in which item 4 loaded lower than the cut-off point and was not significant. Surprisingly, the current reliability of DDF is slightly inferior (0.62) compared to previous investigations on SUD patients, being described that Cronbach's alpha ranges between 0.66 (Müller et al., 2003) and 0.74 (Ścigala et al., 2020). On the other hand, EOT has several issues in the current study. It was not reliable and had several problems with the loadings in the CFA (not to mention the significance profile of those loadings). This result may be expected as several investigations report that EOT may have a poor internal consistency, both in clinical and non-clinical samples across several languages and cultures (Bagby et al., 2020; Müller et al., 2003; Taylor et al., 2003). Particularly in SUD patients, only two studies report Cronbach's alpha higher than 0.60 (Besharat, 2008; Cleland et al., 2005). Note that some authors argue that issues on EOT may be associated with the instrument design and not to the translations performed as it is a global problem across languages, cultures and samples (Meganck et al., 2008). In any case, the results on DIF and DDF are in line with previous studies, both components are usually described as the most reliable and valid components of TAS-20, in clinical and non-clinical populations (Bagby et al., 2020; Besharat, 2008; Cleland et al., 2005; Müller et al., 2003; Ścigala et al., 2020; Thorberg et al., 2010). Therefore, analyzing current results and previous studies, DIF and DDF are probably the best factors that characterizes alexithymia when TAS-20 is administered in SUD patients (Ścigala et al., 2020; Thorberg et al., 2010), while EOT could denote that is not a feature of alexithymia in patients with addictions (Thorberg et al., 2010). For that reason, some authors have proposed to perform a modification of the EOT factor when the TAS-

20 is applying in SUD patients (Cleland et al., 2005; Thorberg et al., 2010). Finally, it is important to highlight that TAS-20 was originally created for analyzing the total score (Bagby et al., 2020), and in a recent study conducted by the original developers of the TAS-20 concluded that TAS-20 is indicative of a single construct by using a modern statistical analysis (*bifactor modeling*) (Carnovale et al., 2021). Therefore, the TAS-20 subscales use are questionable, and accordingly, the total score should be used in research and clinical practice (Carnovale et al., 2021).

This study must be analyzed regarding its limitations. The sample size is small, however several CFA on TAS-20 have been conducted with similar or even smaller samples (Taylor et al., 2003); however to compensate this point we used fit indexes that are scarcely or not affected by sample size. Other limitation is related to the factor models tested, we analyzed only three models (the most analyzed factor models). While other authors that have executed several CFA with different models which have not been replicated across cultures (Müller et al., 2003; Ścigała et al., 2020). On the other hand, this study is the first to analyze TAS-20 by CFA in Spanish patients with SUD. Also, the included patients fulfilled the modern DSM-5 criteria (previous studies used former criteria or did not specify diagnosis criteria (Besharat, 2008; Bressi et al., 1996; Cleland et al., 2005; Ścigała et al., 2020; Thorberg et al., 2010).

According to the current results and regarding the instrument, in general, the Spanish version of TAS-20 developed by Martínez-Sánchez (1996) has good psychometric properties in Spanish patients with SUD. However, the classical three-factor model of this instrument does not seem to apply excessively well in Spanish patients with SUD, and hence, interpretation on factor components of this instrument in SUD patients should be rely specially in DIF and DDF. Additionally, in line with previous studies (Cleland et al.,

2005; Thorberg et al., 2010), further research on TAS-20 in SUD is needed and until then the EOT factor should be cautiously analyzed in patients with addictions.

References

- American Psychiatric Association (APA), 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth ed. American Psychiatric Association, Arlington VA.
- Bagby, R.M., Parker, J.D.A., & Taylor, G.J., 1994a. The twenty-item Toronto Alexithymia scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J. Psychosom. Res.* 38, 23-32. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90005-1)
- Bagby, R.M., Parker, J.D.A., & Taylor, G. J., 2020. Twenty-five years with the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *J. Psychosom. Res.* 131, 109940. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.109940>
- Bagby, R.M., Taylor, G.J., & Parker, J.D.A., 1994b. The twenty-item Toronto Alexithymia scale-II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J. Psychosom. Res.* 38, 33-40. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90006-X)
- Batista-Foguet, J.M., Coenders, G., & Alonso, J., (2004). [Confirmatory factor analysis. Its role on the validation of health related questionnaires]. *Med. Clin. (Barc.)* 122, 21-27. <https://doi.org/10.1157/13057542>.
- Bentler, P.M., 1990. Comparative fit indexes in structural models. *Psychol. Bull.* 107, 238-246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.107.2.238>
- Bermond, B., Oosterveld, P., & Vorst, H.C., 2015. "Measures of alexithymia," In: Boyle, G.J., Saklofske, D.H., & Mathews, G. (eds),

Measures of Personality and Social Psychological Constructs. Academic Press, London, pp 227-256.

Besharat, M.A., 2008. Assessing reliability and validity of the Farsi version of the Toronto Alexithymia Scale in a sample of substance-using patients. *Psychol. Rep.* 102, 259-270. <https://doi.org/10.2466/PRO.102.1.259-270>

Bressi, C., Taylor, G., Parker, J., Bressi, S., Brambilla, V., Aguglia, E., Bongiorno, A., Giberti, F., Bucca, M., Todarello, O., Callegari, C., Vender, S., Gala, C., & Invernizzi, G., 1996. Cross validation of the factor structure of the 20-item Toronto Alexithymia Scale: An Italian multicenter study. *J. Psychosom. Res.* 41, 551-559. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(96\)00228-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(96)00228-0)

Carnovale, M., Taylor, G.J., & Parker, J.D.A., Sanches, M., Bagby, R.M., 2021. A bifactor analysis of the 20-item Toronto Alexithymia Scale: Further support for a general alexithymia factor. *Psychol. Assess.* In Press. <https://doi.org/10.1037/pas0001000>

Cleland, C., Magura, S., Foote, J., Rosenblum, A., & Kosanke, N., 2005. Psychometric properties of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) for substance users. *J. Psychosom. Res.* 58, 299-306. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.11.002>

Cruise, K.E., & Becerra, R., 2018. Alexithymia and problematic alcohol use: A critical update. *Addict Behav.* 77, 232-246. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.09.025>

Goerlich, K.S., 2018. The multifaceted nature of alexithymia - A neuroscientific perspective. *Front. Psychol.* 9, 1614. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01614>

González-Arias, M., Martínez-Molina, A., Galdames, S., & Urzúa, A., 2018. Psychometric properties of the 20-Item Toronto Alexithymia Scale in the Chilean population. *Front. in Psychol.* 9, 963. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00963>

Hu, L.T., & Bentler, P.M., 1999. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling*, 6, 1-55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>

Linn, B.K., Stasiewicz, P.R., Fillo, J., & Bradizza, C.M., 2020. The Great Disrupter: Relationship of Alexithymia to Emotion Regulation Processes and Smoking among Pregnant Women. *Subst. Use Misuse*. 55, 1113-1121. <https://doi.org/10.1080/10826084.2020.1729198>

Loas, G., Corcos, M., Stephan, P., Pellet, J., Bizouard, P., Venisse, J. L., Perez-Diaz, F., Guelfi, J.D., & Jeammets, P., Réseau INSERM no. 494013., 2001. Factorial structure of the 20-item Toronto Alexithymia Scale confirmatory factorial analyses in nonclinical and clinical samples. *J. Psychosom. Res.* 50, 255-261. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00197-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00197-0)

Loiselle, C.G., & Cossette, S., 2001. Cross-Cultural Validation of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) in U.S. and Peruvian Populations. *Transcultural Psychiatry*. 38, 348-362. <https://doi.org/10.1177/136346150103800305>

Martínez-Sánchez, F., 1996. [The Spanish version of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)]. *Clínica y Salud*, 7, 19-32.

Meganck, R., Vanheule, S., & Desmet, M., 2008. Factorial validity and measurement invariance of the 20-item Toronto alexithymia scale in clinical and nonclinical samples. *Assessment*. 15, 36-47. <https://doi.org/10.1177/1073191107306140>

Moral de la Rubia, J., 2008. [Propiedades psicométricas de la escala de Alexitimia de Toronto de 20 reactivos en México]. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*. 11, 97-114.

Morie, K.P., Yip, S.W., Nich, C., Hunkele, K., Carroll, K.M., & Potenza, M.N., 2016. Alexithymia and Addiction: A Review and Preliminary Data Suggesting Neurobiological Links to Reward/Loss Processing.

Curr Addict Rep. 3, 239-248. <https://doi.org/10.1007/s40429-016-0097-8>

Müller, J., Bühner, M., & Ellgring, H., 2003. Is there a reliable factorial structure in the 20-item Toronto Alexithymia Scale? A comparison of factor models in clinical and normal adult samples. *J. Psychosom. Res.* 55, 561-568. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00033-3)

Orsolini, L., 2020. Unable to Describe My Feelings and Emotions Without an Addiction: The Interdependency Between Alexithymia and Addictions. *Front. Psychiatry.* 11, 543346. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.543346>

Páez, D., Martínez-Sánchez, F., Velasco, C., Mayordomo, S., Fernández, I., & Blanco, A. (1999). [Validación psicométrica de la escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20): un estudio transcultural]. *Boletín de Psicología.* 63, 55-76.

Palma-Alvarez, R. F., Ros-Cucurull, E., Daigre, C., Perea-Ortueta, M., Serrano-Perez, P., Martinez-Luna, N., Martínez-Sala, A., Robles-Martínez, M., Ramos-Quiroga, J.A., Roncero, C., & Grau-López, L. 2021a. Alexithymia in patients with substance use disorders and its relationship with psychiatric comorbidities and health-related quality of life. *Front. Psychiatry.* 12, 659063 <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.659063>

Palma-Álvarez, R. F., Ros-Cucurull, E., Daigre, C., Perea-Ortueta, M., Martínez-Luna, N., Serrano-Pérez, P., Sorribes-Puertas, M., Ramos-Quiroga, J.A., Grau-López, L., & Roncero, C., 2021b. Is alexithymia related to retention and relapses in patients with substance use disorders?: A one year follow-up study. *Addict. Behav.* 113, 106681. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106681>

Parker, J.D.A., Taylor, G.J., & Bagby, R.M., 2003. The 20-Item Toronto Alexithymia Scale: III. Reliability and factorial validity in a community

population. *J. Psychosom. Res.* 55, 269-275. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00578-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00578-0)

Raykov, T., 1998. On the use of confirmatory factor analysis in personality research. *Personality and Individual Differences.* 24, 291-293. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(97\)00159-1](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(97)00159-1)

Roncero, C., 2015. The validation of psychometric instruments: A major issue in mental health. *Salud Mental.* 38, 235-236. <https://doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2015.032>

Schermelleh-Engel, K., Moosbrugger, H., & Müller, H., 2003. Evaluating the fit of structural equation models: tests of significance and descriptive goodness-of-fit measures. *Methods of Psychological Research Online.* 8, 23-74.

Ścigała, D.K., Zdankiewicz-Ścigała, E., Bedyńska, S., & Kokoszka, A., 2020. Psychometric Properties and Configural Invariance of the Polish - Language Version of the 20-Item Toronto Alexithymia Scale in Non-clinical and Alcohol Addict Persons. *Front. Psychol.* 11, 1241. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01241>

Stasiewicz, P.R., Bradizza, C.M., Gudleski, G.D., Coffey, S.F., Schlauch, R.C., Bailey, S.T., Bole, C.W., & Gulliver, S.B., 2012. The relationship of alexithymia to emotional dysregulation within an alcohol dependent treatment sample. *Addict. Behav.* 37, 469-476. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.12.011>

Stivaletti Colombarolli, M., Carolina Zuanazzi, A., Koich Miguel, F., & Giromini, L. (2019). Psychometric properties of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) in Brazil. *Transcultural psychiatry,* 56(5), 992-1010. <https://doi.org/10.1177/1363461519847312>

Taber, K.S., 2018. The Use of Cronbach's Alpha When Developing and Reporting Research Instruments in Science Education. *Research in Science Education.* 48, 1273-1296. <https://doi.org/10.1007/s11165-016-9602-2>

Taylor, G.J., Bagby, R.M., & Parker, J.D.A., 2003. The 20-Item Toronto Alexithymia Scale: IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures. *J. Psychosom. Res.* 55, 277-283. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00601-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00601-3)

Taylor, G.J., & Bagby, R.M., 2004. New Trends in Alexithymia Research. *Psychother. Psychosom.* 73, 68-77. <https://doi.org/10.1159/000075537>

Taylor, G.J., & Bagby, R.M. 2021. Examining Proposed Changes to the Conceptualization of the Alexithymia Construct: The Way Forward Tilts to the Past. *Psychother. Psychosom.* 90, 145-155. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000511988>

Thorberg, F.A., Young, R.M.D., Sullivan, K.A., Lyvers, M., Hurst, C., Connor, J.P., & Feeney, G.F.X., 2010. A confirmatory factor analysis of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) in an alcohol-dependent sample. *Psychiatry Res.* 178, 565-567. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.09.01>

Table 1. Current results and comparisons with other studies (general populations and patients with SUD in independent studies)

Study	Language (country)	Substance	Model factors	χ^2	df	χ^2/df	GFI	RMSEA	TLI	CFI
General population (validation studies)										
Bagby et al., 1994	English (Canada)	-	3 (Theoretical)	Non-significant			>0.85			
			3	502.85	167	3.01	0.886			
Parker et al., 2003	English (Canada)	-	3 (Theoretical)				>0.90	<0.08		>0.90
			3				0.98	0.060		0.97
Taylor et al., 2003 ^a			3 (Theoretical)				≥ 0.85	≤ 0.08		≥ 0.80
			3							
Páez et al., 1999	Spanish (Spain)	-	3	707.49	167	4.24	0.90			
Patients with any SUD										
Besharat 2008	Farsi (Iran)	Any SUD	3				0.93	0.050	0.93	
Bressi et al., 1996	Italian (Italy)	Mixed sample (no specified %) ^b	3				0.95		0.90	
Cleland et al., 2005	English (USA)	Any SUD	2	400.62	169	2.37		0.080		0.81
			3	341.44	167	2.04		0.070		0.86
Loas et al., 2001	French (France)	Mixed sample (56.4% with SUD) ^b	2	596.51	169	3.52	0.91			
			3	557.41	167	3.34	0.92			

Table 1. Current results and comparisons with other studies (general populations and patients with SUD in independent studies)

Study	Language (country)	Substance	Model factors	x ²	df	x ² /df	GFI	RMSEA	TLI	CFI
Patients with any SUD										
Meganck et al., 2008	Dutch (Belgium)	Mixed sample (3% with SUD) ^b	1	918.35	170	5.40	0.100	0.100	0.80	0.80
			2	672.23	169	3.98	0.086	0.086	0.86	
			3	453.71	167	2.72	0.065	0.065	0.92	
Müller et al., 2003	German (Germany)	Mixed sample (no specified %) ^b	1	373.1	170	2.19	0.84	0.077		
			2	320.4	169	1.90	0.87	0.066		
			3	309.3	167	1.85	0.87	0.065		
Scigala et al., 2020	Polish (Poland)	Alcohol	1	536.28	170	3.15	0.112	0.112	0.73	0.76
			2	1018.22	169	6.02	0.101	0.101	0.86	0.87
			3	506.49	167	3.03	0.108	0.108	0.75	0.78
Thorberg et al., 2010	English (Australia)	Alcohol	1	547.11	171	3.20	0.100	0.100	0.69	0.69
			2	348.73	165	2.11	0.070	0.070	0.85	0.85
			3	312.96	164	1.91	0.060	0.060	0.88	0.88
Current study: Spanish patients with SUD										
Current study	Spanish (Spain)	Any SUD	1	321.21	170	1.89	0.959	0.084	0.774	0.798
			2	298.65	169	1.77	0.964	0.078	0.805	0.826
			3	289.50	167	1.73	0.964	0.076	0.813	0.836

^a Review article of the validations of TAS-20 using CFA in 18 languages and 19 countries.

^b Samples included patients with psychiatric disorders and SUD

GFI: Comparative Fit Index; GFI: goodness-of-fit index; RMSEA: root mean square error of approximation; SUD: substance use disorder; TLI: Tucker-Lewis Index; USA: United States of America.

Table 2. Factor loadings according to models tested.

Items	Model 1	Model 2	Model 3
	DIF+DDF+EOT	DIF+DDF	DIF
1	0.984	0.987	0.984
3	0.873	0.877	0.116
6	0.770	0.778	0.775
7	0.933	0.921	0.925
9	1.048	1.060	1.070
13	0.980	0.975	0.978
14	0.788	0.790	0.793
2	0.899	0.898	0.965
4	0.091*	0.076*	0.144*
11	0.542	0.539	0.640
12	0.642	0.642	0.697
17	0.633	0.622	0.656
5	0.216	0.349	0.128
8	0.578	-0.057*	-0.054*
10	-0.074*	0.872	0.855
15	0.302	0.137*	0.151*
16	0.261	0.365	0.353
18	0.255	0.716	0.706
19	-0.043*	0.668	0.682
20	0.105*	-0.180*	-0.187*

* $p > 0.05$, all other items were statistically significant.

DIF: difficulty identifying feelings; DDF: difficulty describing feelings; EOT: externally oriented thinking.

Table 3. Means, Cronbach's alpha reliability coefficients and Pearson correlations for the TAS-20

	Mean±TD	Cronbach's alpha	DIF	DDT	EOT
DIF	19.99 ± 6.84	0.881	-		
DDF	14.60 ± 4.36	0.620	0.680*	-	
EOT	22.67 ± 4.48	0.499	0.391*	0.367*	-
Total	57.27 ± 12.84	0.831	0.901*	0.830*	0.682*

*p <0.01

DIF: difficulty identifying feelings; DDF: difficulty describing feelings; EOT: externally oriented thinking; TD: typical deviation.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO-World Health Organization. Lexicon of alcohol and drug terms. Geneva: World Health Organization. WHO. 1994 [citado el 13 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/
2. WHO-World Health Organization. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas-resumen. 2005 [citado el 13 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/substance_abuse/publications/neuroscience_spanish.pdf
3. Roncero C, Casas M. Patología dual: Fundamentos clínicos y terapéuticos. Roncero C, Casas M, editors. Barcelona: Marge Books; 2016. 1-272 p.
4. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Fifth edit. American Psychiatric Association, editor. Arlington, VA; 2013.
5. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med.* 2016; 374(4): 363-71. DOI 10.1056/NEJMra1511480.
6. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(8): 760-73. DOI 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
7. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, Hickman M, Johnson K, Koob GF, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Prim.* 2020; 6(1): 3. DOI 10.1038/s41572-019-0137-5.
8. Daigre C, Rodríguez L, Roncero C, Palma-Álvarez RF, Perea-Ortueta M, Sorribes-Puertas M, et al. Treatment retention and

- abstinence of patients with substance use disorders according to addiction severity and psychiatry comorbidity: A six-month follow-up study in an outpatient unit. *Addict Behav.* 2021;117: 106832. DOI 10.1016/j.addbeh.2021.106832.
9. Alonso-Caraballo Y, Guha SK, Chartoff EH. The neurobiology of abstinence-induced reward-seeking in males and females. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021; 200: 173088. DOI 10.1016/j.pbb.2020.173088.
 10. Nathan PE, Conrad M, Skinstad AH. History of the Concept of Addiction. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016; 12:29-51. DOI 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093546.
 11. Zou Z, Wang H, d'Oleire Uquillas F, Wang X, Ding J, Chen H. Definition of substance and non-substance addiction. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1010:21-41. DOI 10.1007/978-981-10-5562-1_2.
 12. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: Recommendations and rationale. *Am J Psychiatry.* 2013; 170(8): 834-51. DOI 10.1176/appi.ajp.2013.12060782.
 13. Bhad R, Lal R, Balhara Y. Disorders related to use of psychoactive substances in DSM-5: Changes and challenges. *Indian J Psychol Med.* 2015; 37(4): 470-2. DOI 10.4103/0253-7176.168613.
 14. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. IV edition. American Psychiatric Association, editor. Washington DC; 1994.
 15. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). World Health Organization, editor. Vol. 11, World Health Organization. 2018 [citado el 7 de marzo de 2021]. p. 2019. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
 16. Solmi M, Civardi S, Corti R, Anil J, Demurtas J, Lange S, et al. Risk and protective factors for alcohol and tobacco related disorders: An umbrella review of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 121: 20-8.
 17. Fairbairn CE, Briley DA, Kang D, Fraley RC, Hankin BL, Ariss T. A meta-analysis of longitudinal associations between substance use and interpersonal attachment security. *Psychol Bull.* 2018; 144(5): 532-55. DOI 10.1037/bul0000141.
 18. Groenman AP, Janssen TWP, Oosterlaan J. Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017; 56(7): 556-69. DOI 10.1016/j.jaac.2017.05.004.
 19. Maldonado R, Calvé P, García-Blanco A, Domingo-Rodríguez L, Senabre E, Martín-García E. Vulnerability to addiction. *Neuropharmacology.* 2021; 186: 108466. DOI 10.1016/j.neuropharm.2021.108466.
 20. Morie KP, Yip SW, Nich C, Hunkele K, Carroll KM, Potenza MN. Alexithymia and Addiction: A Review and Preliminary Data Suggesting Neurobiological Links to Reward/Loss Processing. *Curr Addict Reports.* 2016; 3(2): 239-48. DOI 10.1007/s40429-016-0097-8
 21. Orsolini L. Unable to Describe My Feelings and Emotions Without an Addiction: The Interdependency Between Alexithymia and Addictions. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 543346. doi: 10.3389/fpsy.2020.543346.
 22. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiol Rev.* 2019; 99(4): 2115-40. DOI 10.1152/physrev.00014.2018.
 23. Grant BF, Saha TD, June Ruan W, Goldstein RB, Patricia Chou S, Jung J, et al. Epidemiology of DSM-5 drug use disorder results from the national epidemiologic survey on alcohol and

- related conditions-III. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(1):39-47. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2015.2132.
24. Merikangas KR, McClair VL. Epidemiology of substance use disorders. *Hum Genet*. 2012; 131(6): 779-89. DOI 10.1007/s00439-012-1168-0.
 25. United Nations. World Drug Report . 2020 [citado el 15 de marzo de 2021]. Disponible en: https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_BOOKLET_1.pdf
 26. Vigo D, Jones L, Thornicroft G, Atun R. Burden of Mental, Neurological, Substance Use Disorders and Self-Harm in North America: A Comparative Epidemiology of Canada, Mexico, and the United States. *Can J Psychiatry*. 2020; 65(2): 87-98. DOI 10.1177/0706743719890169
 27. GBD 2016 Alcohol and Drug Use Collaborators. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(12): 987-1012. DOI 10.1016/S2215-0366(18)30337-7.
 28. Peacock A, Leung J, Larney S, Colledge S, Hickman M, Rehm J, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018; 113(10): 1905-26. DOI 10.1111/add.14234.
 29. Pan Z, Zhang J, Cheng H, Bu Q, Li N, Deng Y, et al. Trends of the incidence of drug use disorders from 1990 to 2017: An analysis based on the Global Burden of Disease 2017 data. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020; 29: e148. DOI 10.1017/S2045796020000657.
 30. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; 392(10152): 1015-35. DOI 10.1016/S0140-6736(18)31310-2

31. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2021; 7(1): 16. DOI 10.1038/s41572-021-00247-4
32. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1151-210. DOI 10.1016/S0140-6736(17)32152-9
33. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide epidemiology of alcohol and drugs abuse. *Eur J Intern Med*. 2019 Dec;70:e27-e28. DOI 10.1016/j.ejim.2019.10.019.
34. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva; 2018 [citado el 15 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=technical-reports-7776&alias=46653-who-s-global-status-report-on-alcohol-and-health-2018-1&Itemid=270&lang=en
35. Shield K, Manthey J, Rylett M, Probst C, Wettlaufer A, Parry CDH, et al. National, regional, and global burdens of disease from 2000 to 2016 attributable to alcohol use: a comparative risk assessment study. *Lancet Public Heal*. 2020; 5(1): e51-61. DOI 10.1016/S2468-2667(19)30231-2
36. Peacock A, Tran LT, Larney S, Stockings E, Santo T, Jones H, et al. All-cause and cause-specific mortality among people with regular or problematic cocaine use: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2021; 116(4): 725-42. DOI 10.1111/add.15239.
37. Stockings E, Tran LT, Santo T, Peacock A, Larney S, Santomauro D, et al. Mortality among people with regular or problematic use of amphetamines: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2019; 114(10): 1738-50. DOI 10.1111/add.14706.

38. National Institute on Drug Abuse. Overdose Death Rates. 2019 [citado el 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
39. European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction. European Drug Report 2020: Trends and Developments. Publications Office of the European Union. Luxembourg; 2020 [citado el 20 de marzo de 2021]. Disponible en: www.emcdda.europa.eu
40. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet*. 2019; 394(10208): 1560-79. DOI 10.1016/S0140-6736(19)32229-9.
41. Alho H, Dematteis M, Lembo D, Maremmanni I, Roncero C, Somaini L. Opioid-related deaths in Europe: Strategies for a comprehensive approach to address a major public health concern. *Int J Drug Policy*. 2020; 76: 102616. DOI 10.1016/j.drugpo.2019.102616
42. Pruckner N, Hinterbuchinger B, Fellingner M, König D, Waldhoer T, Lesch OM, et al. Alcohol-Related Mortality in the WHO European Region: Sex-Specific Trends and Predictions. *Alcohol Alcohol*. 2019; 54(6): 593-8. DOI 10.1093/alcalc/agz063
43. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España, EDADES 2019/20. Madrid; 2021 [citado el 20 de marzo de 2021]. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019-20_Informe_EDADES.pdf
44. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2020 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid;

- 2020 [citado el 20 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/>
45. Stone AL, Becker LG, Huber AM, Catalano RF. Review of risk and protective factors of substance use and problem use in emerging adulthood [Internet]. Vol. 37, *Addictive Behaviors*. *Addict Behav*. 2012; 37(7): 747-75. DOI 10.1016/j.addbeh.2012.02.014.
46. Pierce RC, Fant B, Swinford-Jackson SE, Heller EA, Berrettini WH, Wimmer ME. Environmental, genetic and epigenetic contributions to cocaine addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43(7): 1471-80. DOI 10.1038/s41386-018-0008-x.
47. Zehra A, Burns J, Liu CK, Manza P, Wiers CE, Volkow ND, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2018; 13(4): 438-52. DOI 10.1007/s11481-018-9782-9.
48. Dick DM. The genetics of addiction: Where do we go from here? *J Stud Alcohol Drugs*. 2016; 77(5): 673-5. DOI 10.15288/jsad.2016.77.673.
49. Verhulst B, Neale MC, Kendler KS. The heritability of alcohol use disorders: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med*. 2015; 45(5): 1061-72. DOI 10.1017/S0033291714002165.
50. Verweij KJH, Zietsch BP, Lynskey MT, Medland SE, Neale MC, Martin NG, et al. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: A meta-analysis of twin studies. *Addiction*. 2010; 105(3): 417-30. DOI 10.1111/j.1360-0443.2009.02831.x.
51. Crist RC, Reiner BC, Berrettini WH. A review of opioid addiction genetics. *Curr Opin Psychol*. 2019; 27: 31-5. DOI 10.1016/j.copsyc.2018.07.014.

52. Cabana-Domínguez J, Roncero C, Pineda-Cirera L, Palma-Álvarez RF, Ros-Cucurull E, Grau-López L, et al. Association of the PLCB1 gene with drug dependence. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 10110. DOI 10.1038/s41598-017-10207-2.
53. Zhou H, Sealock JM, Sanchez-Roige S, Clarke TK, Levey DF, Cheng Z, et al. Genome-wide meta-analysis of problematic alcohol use in 435,563 individuals yields insights into biology and relationships with other traits. *Nat Neurosci.* 2020; 23(7): 809–18. DOI 10.1038/s41593-020-0643-5.
54. Johnson EC, Demontis D, Thorgeirsson TE, Walters RK, Polimanti R, Hatoum AS, et al. A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder. *The Lancet Psychiatry.* 2020; 7(12): 1032–45. DOI 10.1016/S2215-0366(20)30339-4.
55. Cabana-Domínguez J, Shivalikanjli A, Fernández-Castillo N, Cormand B. Genome-wide association meta-analysis of cocaine dependence: Shared genetics with comorbid conditions. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2019; 94: 109667. DOI 10.1016/j.pnpbp.2019.109667.
56. Liu M, Jiang Y, Wedow R, Li Y, Brazel DM, Chen F, et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nat Genet.* 2019; 51(2): 237–44. DOI 10.1038/s41588-018-0307-5.
57. Sanchez-Roige S, Palmer AA, Clarke TK. Recent Efforts to Dissect the Genetic Basis of Alcohol Use and Abuse. *Biol Psychiatry.* 2020; 87(7): 609–618. DOI 10.1016/j.biopsych.2019.09.011.
58. Agrawal A, Verweij KJH, Gillespie NA, Heath AC, Lessov-Schlaggar CN, Martin NG, et al. The genetics of addiction: a translational perspective. *Transl Psychiatry.* 2012; 2(7): e140. DOI 10.1038/tp.2012.54.

59. Browne CJ, Godino A, Salery M, Nestler EJ. Epigenetic Mechanisms of Opioid Addiction. *Biol Psychiatry.* 2020; 87(1): 22–33. DOI 10.1016/j.biopsych.2019.06.027. p. 22–33.
60. Gowen AM, Odegaard KE, Hernandez J, Chand S, Koul S, Pendyala G, et al. Role of microRNAs in the pathophysiology of addiction. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2021; 12(3): e1637. DOI 10.1002/wrna.1637.
61. Werner CT, Altshuler RD, Shaham Y, Li X. Epigenetic Mechanisms in Drug Relapse. *Biol Psychiatry.* 2021; 89(4): 331–8. DOI 10.1016/j.biopsych.2020.08.005.
62. Feltenstein MW, See RE, Fuchs RA. Neural Substrates and Circuits of Drug Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021; 11(4): a039628. DOI 10.1101/cshperspect.a039628.
63. EL Rawas R, Amaral IM, Hofer A. Social interaction reward: A resilience approach to overcome vulnerability to drugs of abuse. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020; 37: 12–28. DOI 10.1016/j.euroneuro.2020.06.008.
64. Coëffec A. Big five-factor contributions to addiction to alcohol. *Encephale.* 2011; 37(1): 75–82. DOI 10.1016/j.encep.2010.03.006.
65. Maremmani AGI, Pani PP, Rovai L, Bacciardi S, Maremmani I. Toward the identification of a specific psychopathology of substance use disorders. *Front Psychiatry.* 2017; 8: 68. DOI 10.3389/fpsy.2017.00068.
66. LaSpada N, Delker E, East P, Blanco E, Delva J, Burrows R, et al. Risk taking, sensation seeking and personality as related to changes in substance use from adolescence to young adulthood. *J Adolesc.* 2020; 82: 23–31. DOI 10.1016/j.adolescence.2020.04.011

67. Quinn PD, Harden KP. Differential changes in impulsivity and sensation seeking and the escalation of substance use from adolescence to early adulthood. *Dev Psychopathol.* 2013; 25(1): 223-39. DOI: 10.1017/S0954579412000284
68. Cruise KE, Becerra R. Alexithymia and problematic alcohol use: A critical update. *Addict Behav.* 2018; 77: 232-46. DOI 10.1016/j.addbeh.2017.09.025.
69. Thorberg FA, Young RMD, Sullivan KA, Lyvers M. Alexithymia and alcohol use disorders: A critical review. *Addict Behav.* 2009; 34(3): 237-45. DOI 10.1016/j.addbeh.2008.10.016
70. Levis SC, Mahler S V., Baram TZ. The Developmental Origins of Opioid Use Disorder and Its Comorbidities. *Front Hum Neurosci.* 2021; 15: 601905. DOI 10.3389/fnhum.2021.601905.
71. Krause-Utz A, Erol E, Brousianou AV., Cackowski S, Paret C, Ende G, et al. Self-reported impulsivity in women with borderline personality disorder: The role of childhood maltreatment severity and emotion regulation difficulties. *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation.* 2019; 6: 6. DOI 10.1186/s40479-019-0101-8
72. Schaefer LM, Hazzard VM, Smith KE, Johnson CA, Cao L, Crosby RD, et al. Examining the roles of emotion dysregulation and impulsivity in the relationship between psychological trauma and substance abuse among women with bulimic-spectrum pathology. *Eat Disord.* 2021; 1-16. DOI 10.1080/10640266.2021.1891370 -16.
73. Ortal S, van de Glind G, Johan F, Itai B, Nir Y, Iliyan I, et al. The Role of Different Aspects of Impulsivity as Independent Risk Factors for Substance Use Disorders in Patients with ADHD: A Review. *Curr Drug Abuse Rev.* 2015; 8(2): 119-33. DOI 10.2174/1874473708666150916112913.

74. Herman AM, Duka T. Facets of impulsivity and alcohol use: What role do emotions play?. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 106: 202-16. DOI 10.1016/j.neubiorev.2018.08.011.
75. Herman AM, Pilcher N, Duka T. Deter the emotions: Alexithymia, impulsivity and their relationship to binge drinking. *Addict Behav Rep.* 2020; 12: 100308. DOI 10.1016/j.abrep.2020.100308.
76. Robles-Martínez M, García-Carretero MÁ, Rahola JG, Rodríguez-Cintas L, Palma-Álvarez RF, Abad AC, et al. Relationship between craving and impulsivity in patients with alcohol dependence with or without dual disorders in an outpatient treatment center: A descriptive study. *Actas Esp Psiquiatr.* 2019; 47(3): 88-96.
77. Lyvers M, Jamieson R, Thorberg FA. Risky Cannabis Use is Associated with Alexithymia, Frontal Lobe Dysfunction, and Impulsivity in Young Adult Cannabis Users. *J Psychoactive Drugs.* 2013; 45(5): 394-403. DOI 10.1080/02791072.2013.844525
78. Whitesell M, Bachand A, Peel J, Brown M. Familial, Social, and Individual Factors Contributing to Risk for Adolescent Substance Use. *J Addict.* 2013; 2013:1-9. DOI 10.1155/2013/579310
79. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal.* 2017; 2(8): e356-66. DOI 10.1016/S2468-2667(17)30118-4
80. Abu Y, Roy S. Prenatal opioid exposure and vulnerability to future substance use disorders in offspring. *Exp Neurol.* 2021; 339: 113621. DOI 10.1016/j.expneurol.2021.113621
81. Maina G, Ogenchuk M, Gaudet S. Living with parents with problematic substance use: Impacts and turning points. *Public Health Nurs.* 2021; In Press. DOI 10.1111/phn.12888

82. Arria AM, Mericle AA, Meyers K, Winters KC. Parental substance use impairment, parenting and substance use disorder risk. *J Subst Abuse Treat.* 2012;43(1):114-22. DOI 10.1016/j.jsat.2011.10.001
83. Saunders JB. Substance use and addictive disorders in DSM-5 and ICD 10 and the draft ICD 11. *Curr Opin Psychiatry.* 2017; 30(4): 227-37. DOI 10.1097/YCO.0000000000000332.
84. Grant JE, Chamberlain SR. Expanding the definition of addiction: DSM-5 vs. ICD-11. *CNS Spectr.* 2016; 21(4): 300-3. DOI 10.1017/S1092852916000183.
85. Degenhardt L, Bharat C, Bruno R, Glantz MD, Sampson NA, Lago L, et al. Concordance between the diagnostic guidelines for alcohol and cannabis use disorders in the draft ICD-11 and other classification systems: analysis of data from the WHO's World Mental Health Surveys. *Addiction.* 2019; 114(3): 534-52. DOI 10.1111/add.14482.
86. Bough KJ, Pollock JD. Defining Substance Use Disorders: The Need for Peripheral Biomarkers. *Trends Mol Med.* 2018; 24(2): 109-20. DOI 10.1016/j.molmed.2017.12.009.
87. Murthy P, Mahadevan J, Chand PK. Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2019; 32(4): 293-9. DOI 10.1097/YCO.0000000000000510.
88. Balhara YPS, Kuppili PP, Gupta R. Neurobiology of Comorbid Substance Use Disorders and Psychiatric Disorders: Current State of Evidence. *J Addict Nurs.* 2017; 28(1): 11-26. DOI 10.1097/JAN.0000000000000155
89. Lalanne L, Lutz PE, Trojak B, Lang JP, Kieffer BL, Bacon E. Medications between psychiatric and addictive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016; 65: 215-23. DOI 10.1016/j.pnpbp.2015.10.009.

90. Fantuzzi C, Mezzina R. Dual diagnosis: A systematic review of the organization of community health services. *Int J Soc Psychiatry.* 2020; 66(3): 300-10. DOI 10.1177/0020764019899975.
91. National Institute on Drug Abuse. Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide [Internet]. Rockville, MD; 2018 [citado el 11 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov>
92. World Health Organization. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. World Health Organization, United Nation Office on Drugs and Crime, editors. Geneva; 2020 [citado el 11 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/international-standards-for-the-treatment-of-drug-use-disorders>
93. Quednow BB, Herdener M. Human pharmacology for addiction medicine: From evidence to clinical recommendations. *Prog Brain Res.* 2016; 224: 227-50. DOI 10.1016/bs.pbr.2015.07.017.
94. Rice D, Corace K, Wolfe D, Esmaeilisaraji L, Michaud A, Grima A, et al. Evaluating comparative effectiveness of psychosocial interventions adjunctive to opioid agonist therapy for opioid use disorder: A systematic review with network meta-analyses. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0244401. DOI 10.1371/journal.pone.0244401
95. Ray LA, Meredith LR, Kiluk BD, Walthers J, Carroll KM, Magill M. Combined Pharmacotherapy and Cognitive Behavioral Therapy for Adults With Alcohol or Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open.* 2020; 3(6): e208279. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.8279
96. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (9): CD005031. DOI 10.1002/14651858.CD005031.pub4

97. Grau-López L, Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Bachiller D, Rodríguez-Cintas L, et al. Risk factors for relapse in drug-dependent patients after hospital detoxification. *Adicciones*. 2012; 24(2): 115-22.
98. Brorson HH, Ajo Arnevik E, Rand-Hendriksen K, Duckert F. Drop-out from addiction treatment: A systematic review of risk factors. *Clin Psychol Rev*. 2013; 33(8): 1010-24. DOI 10.1016/j.cpr.2013.07.007.
99. Ritter A, Cameron J. A review of the efficacy and effectiveness of harm reduction strategies for alcohol, tobacco and illicit drugs. *Drug Alcohol Rev*. 2006; 25(6): 611-24. DOI 10.1080/09595230600944529
100. Magill M, Ray L, Kiluk B, Hoadley A, Bernstein M, Scott Tonigan J, et al. A meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for alcohol or other drug use disorders: Treatment efficacy by contrast condition. *J Consult Clin Psychol*. 2019; 87(12): 1093-105. DOI 10.1037/ccp0000447
101. Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A Systematic Review on the Use of Psychosocial Interventions in Conjunction with Medications for the Treatment of Opioid Addiction. *J Addict Med*. 2016;10(2):93-103. DOI 10.1097/ADM.0000000000000193
102. McHugh RK, Hearon BA, Otto MW. Cognitive behavioral therapy for substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2010; 33(3): 511-25. DOI 10.1016/j.psc.2010.04.012
103. Tatar O, Abdel-Baki A, Tra C, Mongeau-Pérusse V, Arruda N, Kaur N, et al. Technology-based psychological interventions for young adults with early psychosis and cannabis use disorder: a qualitative study of patient and clinician perspectives (Preprint). *JMIR Form Res*. 2021; 5(4): e26562. DOI 10.2196/26562

104. Klein JW. Pharmacotherapy for Substance Use Disorders. *Med Clin North Am*. 2016; 100(4): 891-910. DOI 10.1016/j.mcna.2016.03.011
105. Shen WW. Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. *Neuropsychopharmacology Reports*. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2018; 38(3): 105-116. DOI 10.1002/npr2.12028.
106. Barral C, Ros-Cucurull E, Roncero C. Prescripción " off-label " en patología dual off-label prescription in dual diagnosis. *Rev Patol Dual*. 2014; 1(3): 10.
107. Reyes-Huerta HE, Vacio Á, Pedroza F, Salazar M, Martínez K. The Recovery from Alcohol Consumption: Analysis of the Construct of Relapse. *Int J Psychol Res (Medellin)*. 2018; 11(1): 70-82. DOI 10.21500/20112084.3252
108. Xie H, McHugo GJ, Fox MB, Drake RE. Substance abuse relapse in a ten-year prospective follow-up of clients with mental and substance use disorders. *Psychiatr Serv*. 2005; 56(10): 1282-7. DOI 10.1176/appi.ps.56.10.1282
109. Melemis SM. Relapse Prevention and the Five Rules of Recovery. *Yale J Biol Med*. 2015; 88(3): 325-32.
110. Sifneos PE. The Prevalence of 'Alexithymic' Characteristics in Psychosomatic Patients. *Psychother Psychosom*. 1973; 22(2-6): 255-62. DOI 10.1159/000286529
111. Goerlich KS. The multifaceted nature of alexithymia - A neuroscientific perspective. *Front Psychol*. 2018; 9: 1614. DOI 10.3389/fpsyg.2018.01614
112. López-Muñoz F, Pérez-Fernández F. A History of the Alexithymia Concept and Its Explanatory Models: An Epistemological Perspective [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Psychiatry*. *Front Psychiatry*. 2020; 10: 1026. DOI 10.3389/fpsyt.2019.01026.

113. Taylor GJ, Bagby RM. Examining Proposed Changes to the Conceptualization of the Alexithymia Construct: The Way Forward Tilts to the Past. *Psychother Psychosom*. 2021; 90(3): 145-155. DOI 10.1159/000511988
114. Luminet O, Nielson KA, Ridout N. Cognitive-emotional processing in alexithymia: an integrative review. *Cogn Emot*. 2021; 35(3): 449-487. DOI 10.1080/02699931.2021.1908231
115. Taylor GJ, Bagby RM. New Trends in Alexithymia Research. *Psychother Psychosom*. 2004; 73(2): 68-77. DOI 10.1159/000075537
116. Karukivi M. Development of alexithymic personality features. *World J Psychiatry*. 2014; 4(4): 91-102. DOI 10.5498/wjp.v4.i4.91
117. Hiirola A, Pirkola S, Karukivi M, Markkula N, Bagby RM, Joukamaa M, et al. An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia over 11 years in a Finnish general population. *J Psychosom Res*. 2017; 95: 81-7. DOI 10.1016/j.jpsychores.2017.02.007
118. Tolmunen T, Heliste M, Lehto SM, Hintikka J, Honkalampi K, Kauhanen J. Stability of alexithymia in the general population: An 11-year follow-up. *Compr Psychiatry*. 2011; 52(5): 536-41. DOI 10.1016/j.comppsy.2010.09.007
119. Thorberg FA, Young RMD, Sullivan KA, Lyvers M, Tyssen R, London ED, et al. A Longitudinal Mediation Study on the Stability of Alexithymia among Alcohol-Dependent Outpatients in Cognitive-Behavioral Therapy. *Psychol Addict Behav*. 2016; 30(1): 64-72. DOI 10.1037/adb0000135
120. de Haan HA, van der Palen J, Wijdeveld TGM, Buitelaar JK, De Jong CAJ. Alexithymia in patients with substance use disorders: State or trait? *Psychiatry Res*. 2014; 216(1): 137-45. DOI 10.1016/j.psychres.2013.12.047

121. Bagby RM, Taylor GJ, Parker JDA. The twenty-item Toronto Alexithymia scale-II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res*. 1994; 38(1): 33-40. DOI 10.1016/0022-3999(94)90006-x
122. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. The 20-Item Toronto Alexithymia Scale: IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures. *J Psychosom Res*. 2003; 55(3): 277-83. DOI 10.1016/s0022-3999(02)00601-3
123. Kindler S, Schwahn C, Terock J, Mksoud M, Bernhardt O, Biffar R, et al. Alexithymia and temporomandibular joint and facial pain in the general population. *J Oral Rehabil*. 2019;46(4):310-20. DOI 10.1111/joor.12748
124. Maaranen P, Tanskanen A, Honkalampi K, Haatainen K, Hintikka J, Viinamäki H. Factors Associated with Pathological Dissociation in the General Population. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2005; 39(5): 387-94. DOI 10.1080/j.1440-1614.2005.01586.x
125. Sequeira AS, Silva B. A Comparison Among the Prevalence of Alexithymia in Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures, Epilepsy, and the Healthy Population: A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics*. 2019; 60(3): 238-245. DOI 10.1016/j.psym.2019.02.005
126. Obeid S, Akel M, Haddad C, Fares K, Sacre H, Salameh P, et al. Factors associated with alexithymia among the Lebanese population: Results of a cross-sectional study. *BMC Psychol*. 2019; 7(1): 80. DOI 10.1186/s40359-019-0353-5.
127. Kinnaird E, Stewart C, Tchanturia K. Investigating alexithymia in autism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2019;55:80-89. DOI 10.1016/j.eurpsy.2018.09.004
128. Mattila AK, Salminen JK, Nummi T, Joukamaa M. Age is strongly associated with alexithymia in the general population.

- J Psychosom Res. 2006; 61(5): 629-35. DOI 10.1016/j.jpsychores.2006.04.013
129. Kokkonen P, Karvonen JT, Veijola J, Läksy K, Jokelainen J, Järvelin MR, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of alexithymia in a population sample of young adults. *Compr Psychiatry*. 2001; 42(6): 471-6. DOI 10.1053/comp.2001.27892
130. Karvonen JT, Veijola J, Kokkonen P, Läksy K, Miettunen J, Joukamaa M. Somatization and alexithymia in young adult Finnish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005; 27(4): 244-9. DOI 10.1016/j.genhosppsy.2005.04.005
131. Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamäki H. Depression is strongly associated with alexithymia in the general population. *J Psychosom Res*. 2000; 48(1): 99-104. DOI 10.1016/s0022-3999(99)00083-5
132. Franz M, Popp K, Schaefer R, Sitte W, Schneider C, Hardt J, et al. Alexithymia in the German general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008; 43(1): 54-62. DOI 10.1007/s00127-007-0265-1
133. El Rasheed AH. Alexithymia in Egyptian substance abusers. *Subst Abus [Internet]*. 2001; 22(1): 11-21. DOI 10.1080/08897070109511442
134. Mangelli L, Semprini F, Sirri L, Fava GA, Sonino N. Use of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research (DCPR) in a community sample. *Psychosomatics*. 2006;47(2):143-6. DOI 10.1176/appi.psy.47.2.143
135. Shibata M, Ninomiya T, Jensen MP, Anno K, Yonemoto K, Makino S, et al. Alexithymia is associated with greater risk of chronic pain and negative affect and with lower life satisfaction in a general population: The Hisayama study. *PLoS One*. 2014; 9(3): e90984. DOI 10.1371/journal.pone.0090984

136. Ochoa de Alda I. La importancia de la imagen corporal, la alexitimia, la autoestima y los estilos de crianza en jóvenes. *Rev Estud Juv*. 2009; (84): 106-24.
137. Sánchez-García M, Martínez-Sánchez F, Van der Hofstadt CJ. [Alexithymia and experimentally induced emotion recognition in people with somatizations]. *Psicothema*. 2011;23(4):707-12.
138. Hemming L, Taylor P, Haddock G, Shaw J, Pratt D. A systematic review and meta-analysis of the association between alexithymia and suicide ideation and behaviour. *J Affect Disord*. 2019; 254: 34-48. DOI 10.1016/j.jad.2019.05.013.
139. O'Driscoll C, Laing J, Mason O. Cognitive emotion regulation strategies, alexithymia and dissociation in schizophrenia, a review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2014; 34(6): 482-95. DOI 10.1016/j.cpr.2014.07.002.
140. Westwood H, Kerr-Gaffney J, Stahl D, Tchanturia K. Alexithymia in eating disorders: Systematic review and meta-analyses of studies using the Toronto Alexithymia Scale. *J Psychosom Res*. 2017; 99: 66-81. DOI 10.1016/j.jpsychores.2017.06.007.
141. Ścigała DK, Zdankiewicz-Ścigała E, Bedyńska S, Kokoszka A. Psychometric Properties and Configural Invariance of the Polish - Language Version of the 20-Item Toronto Alexithymia Scale in Non-clinical and Alcohol Addict Persons. *Front Psychol*. 2020; 11: 1241. DOI 10.3389/fpsyg.2020.01241.
142. Meza-Concha N, Arancibia M, Salas F, Behar R, Salas G, Silva H, et al. Towards a neurobiological understanding of alexithymia. *Medwave*. 2017; 17(04): e6960-e6960. DOI 10.5867/medwave.2017.04.6960
143. Miquel M, Gil-Miravet I, Guarque-Chabrera J. The Cerebellum on Cocaine. *Front Syst Neurosci*. 2020;14: 586574. DOI 10.3389/fnsys.2020.586574.

144. Bermond B, Oosterveld P, Vorst HCM. Measures of Alexithymia. In: *Measures of Personality and Social Psychological Constructs*. Elsevier Inc.; 2015. p. 227-56.
145. Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res*. 1994; 38(1): 23-32. DOI 10.1016/0022-3999(94)90005-1
146. Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. Twenty-five years with the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *J Psychosom Res*. 2020;131:109940. DOI 10.1016/j.jpsychores.2020.109940
147. Parker JDA, Taylor GJ, Bagby RM. The 20-Item Toronto Alexithymia Scale: III. Reliability and factorial validity in a community population. *J Psychosom Res*. 2003; 55(3): 269-75. DOI 10.1016/s0022-3999(02)00578-0
148. Martínez-Sánchez F. [The Spanish version of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)]. *Clínica y Salud*. 1996;7(1):19-32.
149. Meganck R, Vanheule S, Desmet M. Factorial validity and measurement invariance of the 20-item Toronto alexithymia scale in clinical and nonclinical samples. *Assessment*. 2008; 15(1): 36-47. DOI 10.1177/1073191107306140
150. Páez D, Martínez-Sánchez F, Velasco C, Mayordomo S, Fernández, Itziar, Blanco A. [Validez psicométrica de la escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20): un estudio transcultural]. *Boletín Psicol*. 1999;63:55-76.
151. Carnovale M, Taylor GJ, Parker JDA, Sanches M, Bagby RM. A bifactor analysis of the 20-item Toronto Alexithymia Scale: Further support for a general alexithymia factor. *Psychol Assess*. 2021; In Press. DOI 10.1037/pas0001000
152. Besharat MA. Assessing reliability and validity of the Farsi version of the Toronto Alexithymia Scale in a sample of

- substance-using patients. *Psychol Rep*. 2008;102(1):259-70. DOI 10.2466/pr0.102.1.259-270
153. Cleland C, Magura S, Foote J, Rosenblum A, Kosanke N. Psychometric properties of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) for substance users. *J Psychosom Res*. 2005; 58(3): 299-306. DOI 10.1016/j.jpsychores.2004.11.002
154. Thorberg FA, Young RMD, Sullivan KA, Lyvers M, Hurst C, Connor JP, et al. A confirmatory factor analysis of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) in an alcohol-dependent sample. *Psychiatry Res*. 2010; 178(3): 565-7. DOI 10.1016/j.psychres.2009.09.015
155. Henning C, Crane GA, Taylor RN, Parker JDA. Emotional Intelligence: Relevance and Implications for Addiction. *Curr Addict Reports*. 2021; 8(1): 28-34. DOI 10.3109/10826080903567855
156. Greene D, Boyes M, Hasking P. The associations between alexithymia and both non-suicidal self-injury and risky drinking: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020; 260: 140-66. DOI 10.1016/j.jad.2019.08.088.
157. Honkalampi K, Koivumaa-Honkanen H, Lehto SM, Hintikka J, Haatainen K, Rissanen T, et al. Is alexithymia a risk factor for major depression, personality disorder, or alcohol use disorders? A prospective population-based study. *J Psychosom Res*. 2010; 68(3): 269-73. DOI 10.1016/j.jpsychores.2009.05.010
158. Saladin ME, Santa Ana EJ, Larowe SD, Simpson AN, Tolliver BK, Price KL, et al. Does alexithymia explain variation in cue-elicited craving reported by methamphetamine-dependent individuals? *Am J Addict*. 2012; 21(2): 130-5. DOI 10.1111/j.1521-0391.2011.00214.x
159. Thorberg FA, Young RMD, Hasking P, Lyvers M, Connor JP, London ED, et al. Alexithymia and Alcohol Dependence: The

- Roles of Negative Mood and Alcohol Craving. *Subst Use Misuse*. 2019; 54(14): 2380–6. DOI: 10.1080/10826084.2019.1650773
160. Thorberg FA, Hasking P, Huang YL, Lyvers M, Young RMD, Connor JP, et al. The Influence of Alexithymia on Alcohol Craving, Health-Related Quality of Life and Gender in Alcohol-Dependent Outpatients. *J Psychoactive Drugs*. 2020; 52(4): 366–76. DOI 10.1080/02791072.2020.1762022
161. Evren C, Evren B, Dalbudak E. Alexithymia and personality dimensions in relation to depression and anxiety in male alcohol-dependent inpatients. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2009; 13(1): 3–10. DOI 10.1080/13651500801932660
162. Speranza M, Corcos M, Stéphan P, Loas G, Pérez-Díaz F, Lang F, et al. Alexithymia, Depressive Experiences, and Dependency in Addictive Disorders. *Subst Use Misuse*. 2004; 39(4): 551–79. DOI 10.1081/ja-120030058
163. Dorard G, Bungener C, Phan O, Edel Y, Corcos M, Berthoz S. Is alexithymia related to cannabis use disorder? Results from a case-control study in outpatient adolescent cannabis abusers. *J Psychosom Res*. 2017; 95: 74–80. DOI 10.1016/j.jpsychores.2017.02.012
164. De Rick A, Vanheule S. Alexithymia and DSM-IV personality disorder traits in alcoholic inpatients: A study of the relation between both constructs. *Pers Individ Dif*. 2007; 43(1): 119–29.
165. Evren C, Cinar O, Evren B. Relationship of alexithymia and dissociation with severity of borderline personality features in male substance-dependent inpatients. *Compr Psychiatry*. 2012; 53(6): 854–9. DOI 10.1016/j.comppsy.2011.11.009
166. Murrie B, Lappin J, Large M, Sara G. Transition of Substance-Induced, Brief, and Atypical Psychoses to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020; 46(3): 505–516. DOI 10.1093/schbul/sbz102

167. Van Der Velde J, Swart M, Van Rijn S, Van Der Meer L, Wunderink L, Wiersma D, et al. Cognitive alexithymia is associated with the degree of risk for psychosis. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0124803. DOI 10.1371/journal.pone.0124803
168. Loas G, Fremaux D, Otmani O, Lecercle C, Delahousse J. Is alexithymia a negative factor for maintaining abstinence? A follow-up study. *Compr Psychiatry*. 1997; 38(5): 296–9. DOI 10.1016/s0010-440x(97)90063-8
169. Stasiewicz PR, Bradizza CM, Gudleski GD, Coffey SF, Schlauch RC, Bailey ST, et al. The relationship of alexithymia to emotional dysregulation within an alcohol dependent treatment sample. *Addict Behav*. 2012; 37(4): 469–76. DOI 10.1016/j.addbeh.2011.12.011
170. Evren C, Dalbudak E, Durkaya M, Cetin R, Evren B. Interaction of life quality with alexithymia, temperament and character in male alcohol-dependent inpatients. *Drug Alcohol Rev*. 2010; 29(2): 177–83. DOI 10.1111/j.1465-3362.2009.00135.x
171. Thorberg FA, Young RM, Lyvers M, Connor JP, Tyssen R, Landheim AS, et al. Loss of self-control over drinking and the relationship of alexithymia to quality of life in alcohol-dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 146: e4.
172. Daigre C, Grau-López L, Rodríguez-Cintas L, Ros-Cucurull E, Sorribes-Puertas M, Esculies O, et al. The role of dual diagnosis in health-related quality of life among treatment-seeking patients in Spain. *Qual Life Res*. 2017; 26(12): 3201–9. DOI 10.1007/s11136-017-1668-4
173. Lumley MA, Neely LC, Burger AJ. The assessment of alexithymia in medical settings: Implications for understanding and treating health problems. *J Pers Assess*. 2007; 89(3): 230–46. DOI 10.1080/00223890701629698
174. Ziółkowski M, Gruss T, Rybakowski JK. Does alexithymia in male alcoholics constitute a negative factor for maintaining

- abstinence? *Psychother Psychosom.* 1995; 63(3-4): 169-73. DOI 10.1159/000288955
175. Keller DS, Carroll KM, Nich C, Rounsaville BJ. Alexithymia in Cocaine Abusers: Response to Psychotherapy and Pharmacotherapy. *Am J Addict.* 1995; 4(3): 234-44.
176. Junghanns K, Tietz U, Dibbelt L, Kuether M, Jurth R, Ehrental D, et al. Attenuated salivary cortisol secretion under cue exposure is associated with early relapse. *Alcohol Alcohol.* 2005; 40(1): 80-5. DOI 10.1093/alcalc/agh107
177. De Haan HA, Joosten EAG, Wijdeveld AGM, Boswinkel PB, Van Der Palen J, De Jong CAJ. Cognitive behavioural treatment is as effective in high-as in low-scoring alexithymic patients with substance-related disorders. *Psychother Psychosom.* 2011; 80(4): 254-5. DOI 10.1159/000322030
178. De Haan HA, Schellekens AFA, Van Der Palen J, Verkes RJ, Buitelaar JK, De Jong CAJ. The level of alexithymia in alcohol-dependent patients does not influence outcomes after inpatient treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2012; 38(4): 299-304. DOI 10.3109/00952990.2012.668597
179. Morie KP, Nich C, Hunkele K, Potenza MN, Carroll KM. Alexithymia level and response to computer-based training in cognitive behavioral therapy among cocaine-dependent methadone maintained individuals. *Drug Alcohol Depend.* 2015; 152: 157-63. DOI 10.1016/j.drugalcdep.2015.04.004
180. Parolin M, Miscioscia M, De Carli P, Cristofalo P, Gatta M, Simonelli A. Alexithymia in young adults with substance use disorders: Critical issues about specificity and treatment predictivity. *Front Psychol.* 2018; 9: 645. DOI 10.3389/fpsyg.2018.00645
181. Estévez A, Jauregui P, Macía L, López-González H. Gambling and Attachment: The Mediating Role of Alexithymia in Adolescents and Young Adults. *J Gambl Stud.* 2020; In Press. DOI 10.1007/s10899-020-09965-y

182. Romero-Martínez Á, Vitoria-Estruch S, Moya-Albiol L. Emotional and autonomic dysregulation in abstinent alcoholic men: An idiosyncratic profile? *Alcohol.* 2019; 77: 155-62. DOI 10.1016/j.alcohol.2019.01.007
183. Lo C. Cultural Values and Alexithymia. *SAGE Open.* 2014; 4(4): 215824401455511.
184. Kokkevi A, Hartgers C. EuropASI: European Adaptation of a Multidimensional Assessment Instrument for Drug and Alcohol Dependence. *Eur Addict Res.* 1995; 1(4): 208-10.
185. Sánchez-Hervás E, Secades-Villa R, José Santonja Gómez F, Zacarés Romaguera F, García-Rodríguez O. Addictive Severity in Cocaine Addicts Measured with the EuropASI: Differences between Composite Scores and Severity Ratings. *Am J Addict.* 2009; 18(5): 375-8. DOI 10.3109/10550490903077952
186. Roncero C, Barral C, Rodríguez-Cintas L, Pérez-Pazos J, Martínez-Luna N, Casas M, et al. Psychiatric comorbidities in opioid-dependent patients undergoing a replacement therapy programme in Spain: The PROTEUS study. *Psychiatry Res.* 2016; 243: 174-81. DOI 10.1016/j.psychres.2016.06.024
187. De Haan HA, Joosten EAG, De Haan L, Schellekens AFA, Buitelaar JK, Van Der Palen J, et al. A family history of alcoholism relates to alexithymia in substance use disorder patients. *Compr Psychiatry.* 2013; 54(7): 911-7. DOI 10.1016/j.comppsy.2013.03.021
188. Pombo S, Da Costa NF, Ismail F, Cardoso JMN, Figueira ML. Alexithymia and alcohol dependence: Do different subtypes manifest different emotion regulations? *Addict Res Theory.* 2015; 23(3): 187-95.
189. Visted E, Vøllestad J, Nielsen MB, Schanche E. Emotion regulation in current and remitted depression: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychol.* 2018; 9: 756 . DOI 10.3389/fpsyg.2018.00756

190. Saarijärvi S, Salminen JK, Toikka TB. Alexithymia and depression: A 1-year follow-up study in outpatients with major depression. *J Psychosom Res.* 2001; 51(6): 729-33. DOI 10.1016/s0022-3999(01)00257-4
191. Ebert DD, Hopfinger L, Bockting CLH, Berking M. Emotion Regulation Protects Against Recurrence of Depressive Symptoms Following Inpatient Care for Major Depressive Disorder. *Behav Ther.* 2017; 48(6): 739-49. DOI 10.1016/j.beth.2017.03.003
192. Nkam I, Langlois-Thery S, Dollfus S, Petit M. [Alexithymia in negative symptom and non-negative symptom schizophrenia] . *Encephale.* 1997; 23(5): 358-63.
193. Henry JD, Bailey PE, Von Hippel C, Rendell PG, Lane A. Alexithymia in schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010; 32(8): 890-7. DOI 10.1080/13803391003596462
194. Todarello O, Porcelli P, Grilletti F, Bellomo A. Is alexithymia related to negative symptoms of schizophrenia? A preliminary longitudinal study. *Psychopathology.* 2005; 38(6): 310-4. DOI 10.1159/000088919
195. Pozza A. The role of aberrant salience and alexithymia in psychotic experiences of non-treatment-seeking adolescent immigrants compared with natives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 2057-61. DOI 10.2147/NDT.S213393
196. Roncero C, Daigre C, Grau-López L, Barral C, Pérez-Pazos J, Martínez-Luna N, et al. An international perspective and review of cocaine-induced psychosis: A call to action. *Subst Abus.* 2014; 35(3): 321-7. DOI 10.1080/08897077.2014.933726
197. Albein-Urios N, Verdejo-Román J, Soriano-Mas C, Asensio S, Martínez-González JM, Verdejo-García A. Cocaine users with

- comorbid Cluster B personality disorders show dysfunctional brain activation and connectivity in the emotional regulation networks during negative emotion maintenance and reappraisal. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23(12): 1698-707. DOI 10.1016/j.euroneuro.2013.04.012
198. Li S, Zhang B, Guo Y, Zhang J. The association between alexithymia as assessed by the 20-item Toronto Alexithymia Scale and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res;* 2015; 227: 1-9. DOI 10.1016/j.psychres.2015.02.006
199. Sagar R, Talwar S, Desai G, Chaturvedi S. Relationship between alexithymia and depression: A narrative review. *Indian J Psychiatry.* 2021; 63(2): 127.
200. Thorberg FA, Lyvers M. Negative Mood Regulation (NMR) expectancies, mood, and affect intensity among clients in substance disorder treatment facilities. *Addict Behav.* 2006; 31(5): 811-20. DOI 10.1016/j.addbeh.2005.06.008
201. Stewart SH, Zvolensky MJ, Eifert GH. The relations of anxiety sensitivity, experiential avoidance, and alexithymic coping to young adults' motivations for drinking. *Behav Modif.* 2002; 26(2): 274-96. DOI 10.1177/0145445502026002007
202. Oquendo MA, Baca García E, Graver R, Morales M, Montalvan V, Mann J. Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *Eur J Psychiatry.* 2001; 15(3): 147-55.
203. Dickman SJ. Functional and dysfunctional impulsivity: Personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol.* 1990; 58(1): 95-102. DOI 10.1037//0022-3514.58.1.95
204. Shishido H, Gaher RM, Simons JS. I don't know how I feel, Therefore I act: Alexithymia, Urgency, And alcohol problems. *Addict Behav.* 2013; 38(4): 2014-7. DOI 10.1016/j.addbeh.2012.12.014

205. Gori A, Craparo G, Caretti V, Giannini M, Iraci-Sareri G, Bruschi A, et al. Impulsivity, alexithymia and dissociation among pathological gamblers in different therapeutic settings: A multisample comparison study. *Psychiatry Res.* 2016; 246: 789-95. DOI 10.1016/j.psychres.2016.10.046
206. Laudet AB. The case for considering quality of life in addiction research and clinical practice. *Addict Sci Clin Pr.* 2011; 6(1): 44-55.
207. Chalana H, Kundal T, Gupta V, Malhari AS. Predictors of Relapse after Inpatient Opioid Detoxification during 1-Year Follow-Up. *J Addict.* 2016; 2016: 1-7. DOI 10.1155/2016/7620860
208. Schermelleh-Engel K, Moosbrugger H, Müller H. Evaluating the fit of structural equation models: tests of significance and descriptive goodness-of-fit measures. *Methods Psychol Res Online.* 2003;8:23-74.
209. Batista-Foguet JM, Coenders G, Alonso J. Análisis factorial confirmatorio. Su utilidad en la validación de cuestionarios relacionados con la salud. *Med Clin (Barc).* 2004; 122(S1): 21-7.
210. Müller J, Bühner M, Ellgring H. Is there a reliable factorial structure in the 20-item Toronto Alexithymia Scale? A comparison of factor models in clinical and normal adult samples. *J Psychosom Res.* 2003; 55(6): 561-8. DOI 10.1016/s0022-3999(03)00033-3
211. Bressi C, Taylor G, Parker J, Bressi S, Brambilla V, Aguglia E, et al. Cross validation of the factor structure of the 20-item Toronto Alexithymia Scale: An Italian multicenter study. *J Psychosom Res.* 1996; 41(6): 551-9. DOI 10.1016/s0022-3999(96)00228-0
212. Loas G, Corcos M, Stephan P, Pellet J, Bizouard P, Venisse JL, et al. Factorial structure of the 20-item Toronto Alexithymia Scale confirmatory factorial analyses in nonclinical and clinical samples. *J Psychosom Res.* 2001; 50(5): 255-61. DOI 10.1016/s0022-3999(01)00197-0

213. First M, Gibbon M. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). In: Hilsenroth M, Segal D, editors. *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment, Vol 2, Personality Assessment.* Hoboken NJ: John Wiley & Sons Inc; 2004. p. 134-43.
214. Kajanoja J, Scheinin NM, Karukivi M, Karlsson L, Karlsson H. Is antidepressant use associated with difficulty identifying feelings? A brief report. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2018; 26(1): 2-5. DOI 10.1037/pha0000165
215. Speranza M, Loas G, Guilbaud O, Corcos M. Are treatment options related to alexithymia in eating disorders? Results from a three-year naturalistic longitudinal study. *Biomed Pharmacother.* 2011; 65(8): 585-9. DOI 10.1016/j.biopha.2010.01.009

