



**Centro de Neurociencias de Cuba**

**Tesina del Diplomado**  
**en**  
**Neurociencias**

*EVALUACIÓN DE LA AGREGACION FAMILIAR DE POSIBLES MARCADORES  
ENDOFENOTÍPICOS PARA LA DEPENDENCIA ALCOHÓLICA.*

AUTORA: Dra. Amaray Cabrera Muñoz

TUTOR: Dr.C Antonio Jesús Caballero Moreno

ASESOR: Dr.C Raúl Mendoza Quiñones

PROCOLO DE INVESTIGACIÓN  
DIPLOMADO INTRODUCCIÓN A LAS NEUROCIENCIAS

LA HABANA, 2018

## Introducción

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se producen 3,3 millones de muertes en el mundo debido al consumo nocivo de alcohol (1). Este consumo no solo perjudica a la salud, provoca además problemas económicos y sociales de gran magnitud. La prevalencia a nivel mundial varía de una región a otra siendo Europa el continente de mayor consumo per cápita seguido de las Américas. En Cuba la prevalencia de alcoholismo, considerando la suma de abuso y dependencia, supera el 5% en mayores de 15 años, cifra relativamente moderada; pero los patrones de consumo inadecuados y la proporción de bebedores de riesgo es cercana de 30% (2).

La dependencia alcohólica, como la mayoría de los trastornos mentales, posee una etiología multifactorial donde factores biológicos, psicológicos y sociales interaccionan con una vulnerabilidad genética previa. La heredabilidad del consumo de alcohol se ha estimado en un 35% al 40%, mediante estudios de gemelos, pudiendo ser incluso mayor en las mujeres (3). La concordancia entre gemelos monozigóticos y dizigóticos es 2:1, es decir el doble entre gemelos monozigóticos o idénticos, que son los que comparten la totalidad de su dotación genética. No obstante, al constituir una enfermedad compleja el factor genético no está dado por la alteración de un solo gen, sino que está determinada por cambios en varios genes con alelos de varios loci, que presentan un efecto aditivo entre sí, dando lugar finalmente a una gradación continua del rasgo fenotípico(4). En este contexto poder identificar endofenotipos estables, o sea, rasgos o alteraciones cuya presencia indica un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad, constituye un paso de avance en el estudio de su etiología. El uso de endofenotipos ofrece algunas ventajas entre las que se pueden citar: permite disminuir el tamaño de la muestra requerido porque aumenta el número de individuos útiles para el estudio; permite una mejor definición del fenotipo por 3 razones: reflejan mejor el efecto de los genes implicados, al ser la manifestación más próxima de la vulnerabilidad, son medidas cuantitativas más que cualitativas y están basados en observaciones experimentales.(5) Para el caso de la dependencia alcohólica, la amplitud de la onda P300 de los potenciales evocados, determinados atributos psicomotores, la conducta externalizadora, determinada

configuración de los enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol, la respuesta a determinadas hormonas tras la administración de alcohol y sobretodo el nivel de respuesta y de balanceo, tras la administración de varias consumiciones de alcohol, han sido estudiados como marcadores de vulnerabilidad.(6)

Otro aspecto relevante son las alteraciones neuropsicológicas, en especial de las funciones ejecutivas, descrita por algunos autores, como previas al consumo de alcohol(7,8)Ello se ha considerado como un factor predisponente o de vulnerabilidad a padecer problemas derivados de dicho consumo, aunque no existen concordancia en los resultados obtenidos por los diferentes autores.(7,9) En Cuba pocos estudios se han llevado a cabo sobre la disfunción ejecutiva en alcohólicos y ninguno de ellos evalúa su papel como posibles endofenotipos, teniendo en cuenta que para ello estas alteraciones deben cumplir los criterios de: Especificidad, Estabilidad, Heredabilidad, Asociación familiar, Cosegregación y Plausibilidad clínica y biológica.

Dicho esto consideramos que realizar investigaciones en este campo es una estrategia favorable de aproximación a la comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes en esta enfermedad, buscando simplificar el panorama para lograr resultados más precisos y proponemos desarrollar una investigación para evaluar si alteraciones específicas de las funciones ejecutivas cumplen los criterios de asociación con la enfermedad, asociación familiar y estabilidad como pasos para identificar un posible endofenotipo.

## **PROBLEMA CIENTÍFICO**

### Situación Problema

La necesidad de desarrollar estudios para determinar endofenotipos potenciales para la dependencia alcohólica.

Problema: ¿Qué alteraciones de la función ejecutiva constituyen posibles endofenotipos cognitivos para la dependencia alcohólica?

Objeto: Alteraciones de la función ejecutiva.

Campo: Endofenotipos cognitivos en la dependencia alcohólica.

Objetivo general: Determinar si las alteraciones en la capacidad de planificación, las alteraciones de memoria de trabajo y el déficit en el control inhibitorio cumplen con criterios importantes para ser considerados endofenotipo para la Dependencia Alcohólica.

Objetivos específicos:

1. Evaluar el criterio de asociación con la enfermedad de las alteraciones en la capacidad de planificación, la memoria de trabajo y el control inhibitorio.
2. Evaluar el criterio de asociación familiar en las alteraciones en la capacidad de planificación.
3. Evaluar el criterio de asociación familiar en las alteraciones en la memoria de trabajo.
4. Evaluar el criterio de asociación familiar del déficit en el control inhibitorio.
5. Evaluar el criterio de estabilidad de las alteraciones en la capacidad de planificación, la memoria de trabajo y el control inhibitorio en los pacientes.

Hipótesis: Las alteraciones en la capacidad de planificación, la memoria de trabajo y el control inhibitorio constituyen posibles endofenotipos cognitivos para la Dependencia alcohólica pues cumplen con el criterio de plausibilidad clínica y biológica, asociación familiar y estabilidad.

Novedad: Se proponen posibles nuevos endofenotipos cognitivos para facilitar el estudio de las bases genéticas de la dependencia alcohólica en la población cubana.

## **ESTADO DE LA TEMÁTICA A INVESTIGAR:**

### **1. Dependencia al Alcohol.**

#### **1.1 Concepto, Vías de establecimiento y criterios diagnósticos para el Alcoholismo.**

El concepto de alcoholismo ha seguido una progresión histórica en la que cada autor ha señalado un aspecto relevante del fenómeno.

En 1976 la Organización Mundial de la Salud definió el alcoholismo a través del Síndrome de Dependencia Alcohólica: "un estado psíquico y habitualmente también físico resultado del consumo de alcohol, caracterizado por una conducta y otras respuestas que siempre incluyen compulsión para ingerir alcohol de manera continuada o periódica, con objeto de experimentar efectos psíquicos o para evitar las molestias producidas por su ausencia.(10)

La dependencia al alcohol al igual que al resto de las sustancias psicoactivas se puede establecer mediante uno o varios de los mecanismos denominados vías patogenéticas.(11) Estas son:

1. Vía socio-cultural: depende de las pautas de consumo de los macro o micro-grupos.
2. Vía hedónica: relacionada con la búsqueda excesiva del placer.
3. Vía asertiva: orientada al incremento de la seguridad personal.
4. Vía evasiva: persigue la "solución" de situaciones de tensión.
5. Vía Sintomática: existe una afección precedente que desempeña una función nada despreciable en el establecimiento de la drogadicción.

En cuanto a los criterios operativos para identificar los comportamientos anormales ante el alcohol es importante que estos se manifiesten de forma

consistente y que integren el estilo de vida de la persona por un período mayor de 2 meses. Se definen cuatro criterios(12)

1. Criterio de cantidad y frecuencia: este criterio se cumple cuando el sujeto consume tres o más veces a la semana el equivalente de una botella de bebida fuerte (ron, coñac, vodka) o una botella de vino, o cinco medias botellas de cerveza por día de consumo, cantidades que representan aproximadamente unos 90 a 100 gramos de alcohol en 24 horas, o cuando excede 12 estados de embriaguez ligera en el transcurso de un año.

2. Criterio de nocividad o tóxico: Se cumple cuando se establecen los efectos dañinos del alcohol tanto en el nivel biológico (gastritis, pancreatitis, hepatitis, polineuritis), como en el psicológico (depresión, ansiedad, culpabilidad, disforia), en el social (pérdida reiterada de empleos, separaciones, divorcios o arrestos) y en el espiritual (la vida deja de tener sentido para el paciente).

3. Criterio de esclavitud: Se cumple cuando el sujeto pierde progresivamente su libertad de decidir ante el consumo de alcohol, es decir si lo ingiere o no, y en el caso de hacerlo, hasta cuándo y cuánto tomar. En la práctica, la pérdida de libertad ante el alcohol se manifiesta en tres formas básicas: a) pérdida del control (no puede detenerse una vez iniciado el consumo); b) incapacidad de abstenerse (no puede pasar más de 2 días sin beber); c) necesidad cotidiana de alcohol, el sujeto necesita la ingestión del toxico para desarrollar sus diferentes actividades y responsabilidades o para no tener síntomas de abstinencia.

4. Criterio de Etiquetado: Este criterio puede ser de escasa utilidad clínica cuando expresa juicios de valor distorsionados por factores subjetivos. Tiene, en la práctica, dos modalidades: a) el aloetiquetado, que expresa la valoración de amigos y familiares sobre el patrón de consumo y b) el autoetiquetado, de mucho mayor valor por expresar crítica de enfermedad; aspecto excepcional en las primeras etapas de las toxicomanías.

A diferencia del resto de los comportamientos nocivos la dependencia alcohólica cumple con todos los criterios anteriormente establecidos.

## **2. Función ejecutiva:**

## 2.1 Concepto y componentes.

La función ejecutiva explicada por algunos autores como la función directiva, gerencial y rectora del cerebro, es más bien un conjunto de funciones que incluyen aspectos muy variados de la programación y ejecución de las actividades cerebrales (13). Se define como un grupo de habilidades cognoscitivas cuyo objetivo principal es facilitar la adaptación del individuo a situaciones nuevas y complejas yendo más allá de conductas habituales y automáticas, por lo que la alteración de estas puede limitar su capacidad para mantener una vida independiente y productiva, aún si otras habilidades cognoscitivas se encuentren intactas (14).

El término “funciones ejecutivas” fue acuñado por Lezak para referirse a un conjunto de capacidades implicadas en la formulación de metas, en la planificación para su logro y en la ejecución de la conducta de un modo eficaz.

Entre los subprocesos se pueden citar: velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, fluidez verbal fonológica y semántica, inhibición o control de la interferencia, abstracción o razonamiento analógico, flexibilidad cognitiva, planificación y toma de decisiones (9,15)

Luria (1973) fue el primer autor que conceptualizó el síndrome disejecutivo, cuando refirió que pacientes con afectación frontal presentaban problemas de iniciativa y de motivación, se mostraban incapaces de plantear metas y objetivos y no diseñaban planes de acción en aras a lograr el objetivo deseado. (16)

## 2.2 Alteraciones de las funciones ejecutivas en la Dependencia Alcohólica.

En estudios referentes a déficits neuropsicológicos en el alcoholismo las funciones ejecutivas han tenido un papel preponderante. El síndrome disejecutivo, aunque no patognomónico de la dependencia alcohólica, ha sido ampliamente explicado en relación a esta entidad. Este se ha caracterizado por dificultades para:

a) centrarse en una tarea y finalizarla sin un control externo; b) establecer nuevos repertorios conductuales y utilizar estrategias operativas; c) mantener una conducta flexible y creativa, con una evidente falta de flexibilidad cognitiva;



y d) anticipar las consecuencias de su comportamiento, lo que provoca una mayor impulsividad e incapacidad para posponer una respuesta (aspecto crucial en la comprensión de las conductas adictivas). Al igual que en los estudios referentes a las alteraciones de memoria, las investigaciones dedicadas a las funciones ejecutivas intentan esclarecer cuales procesos específicos se encuentran afectados (8).

En la literatura se ha descrito que entre el 33 y el 75% de los alcohólicos presentan déficit cognitivos, la mayor parte de tipo leve-moderado, afectando a funciones como la solución de problemas, fluencia verbal, inhibición de respuestas, razonamiento abstracto, procesos visoperceptivos, aprendizaje y memoria.(17) Un estudio llevado a cabo en 2009 en un grupo de 27 pacientes dependientes a alcohol y cocaína mostró una afección importante de la planificación, la abstracción, la inhibición de respuestas irrelevantes, la flexibilidad mental, la generación de conceptos, los ensayos mentales y el reconocimiento del logro, así como una persistencia de estas alteraciones luego de largo periodo de abstinencia (18).

El estudio de las funciones ejecutivas ha adquirido relevancia en aquellos grupos que se dedican al tratamiento de las adicciones. El deterioro de las funciones ejecutivas se ha asociado, en el contexto de la rehabilitación de los pacientes adictos, a un menor porcentaje de finalización del tratamiento y a un mayor índice de recaídas. <sup>11</sup> Varios estudios han puesto de manifiesto la importancia del estado neuropsicológico sobre los índices de retención en los programas de tratamiento. Paradójicamente, los tratamientos de elección en las adicciones utilizan estrategias que requieren de un adecuado funcionamiento de estas funciones (por ejemplo, desarrollo de estrategias de afrontamiento, entrenamiento en solución de problemas o búsqueda activa de actividades alternativas e incompatibles con el consumo de sustancias). (19)

### **3. Endofenotipos:**

#### **3.1 Concepto de endofenotipo:**

Se entiende por endofenotipo, la expresión observable o medible de la vulnerabilidad para la enfermedad, que es transmitida de forma hereditaria y que constituye una condición necesaria, pero no suficiente, para que estos fenotipos clínicos se presenten (20)

Los estudios de endofenotipos en Psiquiatría se iniciaron en relación con la esquizofrenia. Esta idea fue planteada por primera vez por Gottesman y Shields, en 1973, quienes definieron el concepto de endofenotipo como “fenotipos intermedios identificables, mediante mediante una prueba química o una observación microscópica”. Los mismos autores advirtieron que el concepto de endofenotipo se basa en un trabajo sobre la evaluación y biología de los insectos, publicados en 1966 (20,21)

El endofenotipo aparece, así como una variable intermedia entre la relación del gen y la aparición del fenotipo clínico observable. La idea es que, cada uno de los fenotipos clínicos actuales, se compone de varios (o múltiples), endofenotipos. Esto permitiría, hipotéticamente, establecer la identificación de los genes responsables de provocar la vulnerabilidad para la aparición de determinadas patologías de manera más sencilla. (21)

El término de marcador biológico, ha sido empleado como sinónimo de endofenotipo. Sin embargo, es necesario precisar las relaciones que existe entre estos términos. Los marcadores biológicos que se consideran Endofenotipos son los que cumplen con determinados criterios que se exponen a continuación (20,22). Por lo que, es posible afirmar que no todos los marcadores biológicos son Endofenotipos.

## **2.2 Criterios para evaluar los Endofenotipos:**

Múltiples autores han aportados criterios para la definición de un endofenotipo, partiendo de los criterios que introducen Gottesman y cols.

Dentro de estos autores se encuentran Gur y cols (2007) los cuales plantearon los 5 criterios que se exponen a continuación y serán los empleados para el desarrollo de esta investigación.

Criterios según Gur y cols. (23)

I. Asociación con la enfermedad: los pacientes deben diferenciarse significativamente en el rendimiento de tareas con respecto de la población normal con valores del tamaño del efecto de moderado a grande.

II. Estabilidad o independencia del estado clínico: el marcador debe ser observable independientemente de los síntomas del paciente, el estado clínico o etapa de la enfermedad. La estabilidad puede cuantificarse a través de:

-evidencia de que las alteraciones en los pacientes no se deben a los medicamentos:

a) comportamiento similar entre los pacientes tratados y los no tratados.

b) comportamiento similar entre los pacientes tratados comparados con los que nunca han recibido tratamiento farmacológico

c) evidencia de falta correlación entre el rendimiento y los medicamentos

-evidencia de que las alteraciones se observaron independientemente del estado de la enfermedad, es decir que los pacientes en cualquier fase de la enfermedad muestren patrones similares de deterioro.

III. Asociación familiar: Se encuentra en familiares de primer grado no afectados en mayor proporción que la población general, por lo que se pueden observar pequeños a moderados tamaños del efecto entre los familiares biológicos y los controles comunitarios.

IV. Plausibilidad clínica y biológica: el endofenotipo debe estar relacionado con algunos de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para la enfermedad.

V. Heredabilidad: Mediante el cálculo de la heredabilidad es posible acercarnos al propósito de determinar qué tanto aporta el componente genético y qué tanto el componente ambiental en la expresión de los fenotipos multifactoriales. Por tanto podemos calcular la heredabilidad ( $h^2$ ) como la proporción entre la varianza del componente genético y la varianza total del fenotipo.

Un método para el estudio de la heredabilidad es el que se realiza a través de los estudios de gemelos.

### **2.3 El uso de Endofenotipos en el estudio de la Dependencia Alcohólica.**

Como habíamos abordado anteriormente la dependencia alcohólica es el resultado de una compleja interacción entre alteraciones a nivel de los genes y el ambiente.

En esta línea de pensamiento se han desarrollado estudios epidemiológicos, clínicos y básicos para investigar una variedad de características relacionadas con el alcohol como potenciales endofenotipos de la dependencia de alcohol. Estos incluyen fenotipos relacionados con el metabolismo del alcohol, mediciones fisiológicas y endocrinas, neuroimágenes, electrofisiología, personalidad, conducta para beber y respuestas para señales para el alcohol y derivadas del alcohol.(6, 24,25)

Uno de los primeros estudios realizados encontró una reducción de la amplitud de la Onda P 300 obtenida de una tarea Visual Oddball no solo en pacientes con dependencia alcohólica en comparación con el control sino también en hijos de alcohólicos sin exposición previa a la sustancia.(26) La baja respuesta al alcohol también ha sido propuesta como endofenotipo. Se estima que el 40% de los hijos de alcohólicos tiene una baja respuesta al alcohol, y estudios prospectivos han demostrado que puede ser un predictor de desarrollo futuro de los trastornos por consumo de alcohol.(27,28,29) En 2008 Rangaswamy y Porjesz demostraron, mediante el empleo Potenciales Relacionados a Eventos, que alteraciones de los registros electroencefalográficos durante diferentes estados cognitivos compartían focos genéticos con el diagnóstico de alcoholismo.(30)

## **Diseño Metodológico**

**Clasificación de la investigación:** Estudio caso control con pacientes con diagnóstico de dependencia alcohólica ingresados en el servicio de Deshabitación Rogelio Paredes del Hospital Psiquiátrico de La Habana en el período de septiembre 2018- septiembre 2020.

**Población objeto de estudio:** Se incluirán 60 sujetos con diagnóstico de dependencia alcohólica que constituirá el caso propósito. Por cada caso se estudiarán 3 familiares de primera línea (padres, hermanos o hijos) no concordantes con el diagnóstico de dependencia alcohólica. Además, se constituirá un grupo control de 90 sujetos sanos, concordantes en edad y nivel educacional con el grupo de pacientes.

### **Criterios de inclusión y exclusión:**

Los probando incluidos serán sujetos con dependencia alcohólica, según los criterios del Glosario Cubano-3(11), que en el momento del estudio se encuentren ingresados para deshabitación en la Sala Rogelio Paredes y libres de tratamiento con sustancias que interfieren con la neuro-cognición.

Se excluirán los pacientes con dependencia conjunta a otras sustancias u otra patología asociada que pueda interferir en la cognición del sujeto (esquizofrenia paranoide, retraso mental, demencia, traumatismo craneal, etc.)

Además, se excluirán los familiares y controles que presentaban algún síntoma o enfermedad psiquiátrica, enfermedades neurológicas, historia de traumatismo o lesión cerebral de cualquier etiología, consumo de drogas o medicamentos

que afecten las funciones cognitivas, consumo de neurolépticos y defectos corporales motores.

### **Deontología:**

Teniendo en cuenta los acuerdos contenidos en la Declaración de Hawai II, aprobados por la Asamblea General de la Asociación Mundial de Psiquiatría en Viena, Austria en junio de 1983, se tomará consentimiento informado en el que se tendrá en cuenta el carácter voluntario, la confidencialidad y la posibilidad de retirarse de la investigación siempre que lo desearan los participantes.

### **Procedimientos y etapas de la investigación.**

Al ingreso de los sujetos al servicio se realizará una primera entrevista para conocer su disposición y la de sus familiares de participar en el estudio, de ser afirmativa se recogerán los consentimientos informados de cada miembro. Igualmente se llenará una planilla de recolección de datos para pacientes confeccionada para la investigación donde se exponen todos los datos sociodemográficos y clínicos de interés para el estudio, así como una lista de síntomas y enfermedades para los familiares.

### ***Evaluación cognitiva***

Tanto a los pacientes familiares y controles se les aplicara el MOCA (31) como prueba de tamizaje de la función cognitiva global de cada grupo. Posteriormente se procederá a evaluar mediante las pruebas neuropsicológicas seleccionadas las funciones cognitivas de interés en los 3 grupos en diferentes sesiones de trabajo. Para los sujetos enfermos esta evaluación se llevará a cabo en 2 momentos: al ingreso y pasados 2 meses, lo cual nos permitirá evaluar el criterio de estabilidad para los posibles endofenotipos.

#### *1. Evaluación de la capacidad de planificación.*

Los procesos de planificación de la conducta se pueden dividir clínicamente en tres procesos relativamente independientes: establecimiento del plan,

mantenimiento del plan mientras funciona y adaptación o cambio del plan cuando no funciona (relacionado con la flexibilidad cognitiva).

Para evaluar esta capacidad vamos a emplear la prueba **Torre de Hanoi**.(14)

Esta prueba consiste en tres estacas de madera, en una de ellas se insertan tres fichas circulares, la primera pieza es la más grande y va por debajo de las otras, la segunda es un poco más pequeña y la siguiente es aún más pequeña. El objetivo es llevar esta configuración de pirámide a la estaca del extremo opuesto. La prueba tiene 2 reglas: sólo se puede mover una ficha a la vez y una ficha más pequeña nunca puede estar debajo de una más grande. Deberá realizarse en el menor número de movimientos posibles.

En esta prueba se van a medir el tiempo empleado, el número de pasos que fueron necesarios para su realización, así como el número de errores dados por el incumplimiento de las reglas.

## *2. Evaluación de la memoria de trabajo.*

Se refiere a la capacidad de mantener la información mentalmente mientras trabajamos con ella o la actualizamos. Para la evaluación de la memoria de trabajo vamos a emplear la prueba de **Dígitos en regresión**.(14) Se pide al sujeto que repita en orden inverso una serie de 8 números que se le han mencionado. Posteriormente se le pide que ordene estos números de menor a mayor. Para ambos casos se registran el número de errores cometidos.

## *3. Evaluación del control inhibitorio.*

La inhibición de respuestas automáticas hace referencia a la capacidad para no responder, motora o cognitivamente, a distractores en circunstancias en las que provocan una respuesta dominante, pero errónea, con el objeto de ofrecer una respuesta no dominante (controlada), pero correcta.

Para evaluar esta capacidad vamos a emplear el **Test de colores y palabras(Stroop)**.(14) Esta prueba consiste en presentar al paciente 3 series de palabras impresas: una condición control que se compone de letras en negro, una condición congruente en la que el color y la palabra coinciden (la palabra es el nombre del color en que está impresa) y por último una condición

incongruente en la que el color y la palabra no coinciden y el sujeto debe enunciar el color de la tinta y no la palabra escrita. Para cada serie se emplean 45 segundos y se registran el número de palabras que el entrevistado fue capaz de leer en ese tiempo.

### **Procesamiento estadístico.**

Los datos recogidos se analizarán y procesarán por medio del paquete estadístico STATISTICA, versión 7 (Stat Soft, Inc. 2004)

Los datos están compuestos por variables cuantitativas y cualitativas y se analizarán utilizando estadística descriptiva y tests paramétricos.

Para describir a los sujetos participantes en el estudio, se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes.

Las diferencias de las medias en el tiempo de ejecución de la prueba, así como en el número de errores entre los grupos estudiados serán evaluadas con el Modelo General Lineal (GLM), mediante el empleo ANOVAS para muestras independientes. Se calculará el estadígrafo "d" de Cohen para medir el tamaño del efecto de las diferencias entre los grupos estudiados.

Las variables edad y la escolaridad se tuvieron en cuenta como covariables para este análisis.

En todo el procesamiento se utilizó un nivel de significación menor a 0.05, ( $p < 0.05$ ). Los resultados se expresarán en cuadros y gráficos estadísticos.



## Resultados Parciales

Se incluyeron 10 sujetos con diagnóstico de Dependencia Alcohólica que se encontraban ingresados en el Servicio de Adicciones al momento de la evaluación. Este grupo se caracterizó por una edad promedio de 47.8 años, con un promedio de 10 años de consumo de alcohol. El grupo control estuvo conformado por 10 sujetos con edad promedio de 45.8 años.

Ambos grupos junto al grupo de familiares fueron sometidos a la aplicación del test MoCA para el despistaje de la función cognitiva global. El 100 % de los pacientes evaluados obtuvieron una puntuación por debajo del punto de corte con un promedio de 21.4 puntos con 2.9 DE. En la tabla 1 se muestran los resultados por ítems y se comparan con los controles.

Ítems	Casos		Controles	
	Media	DE	Media	DE
Trazo	0,52	0,5	0,8	0,42
Cubo	0,66	0,5	0,77	0,46
Reloj	2,53	0,5	2,66	0,5
Identificación	2,51	0,48	2,88	0,33
Memoria	1,52	1,54	3,77	0,66

Span de dígitos	1,44	0,52	1,88	0,33
Letra A	0,56	0,54	0,97	0,18
Serie 7	2,22	1,09	2,89	0,41
Repetición de frases	1,5	0,72	1,83	0,37
Fluidez verbal	0,55	0,52	0,87	0,34
Abstracción	0,77	0,83	1,83	0,43
Orientación	5,55	0,72	5,99	0,11

### 1. Evaluación de la *capacidad de planificación*.

Se aplicó a los sujetos de los tres grupos el test de la torre de Hanoi midiendo en cada caso el tiempo que necesitaron para completar la tarea, el número de pasos empleados así como la cantidad de errores cometidos por incumplimiento de las reglas explicadas. En la tabla 3 se recogen los resultados de la prueba donde se puede observar que tanto los pacientes como los familiares emplearon más tiempo para realizar la tarea que los controles, así como un mayor número de pasos y cometieron mayor números de errores por incumplimiento de las reglas.

	Sujetos con dependencia		Familiares		Controles		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Tiempo empleado (min)	2,98	2,24	1,81	0,81	0,98	0,56	< 0.001
# de pasos	16,10	7,04	9,8	4,31	7,6	1,34	< 0.001
Errores cometidos	2	1,41	1,87	1,12	0,62	0,51	< 0.001

Mediante el empleo ANOVAS para muestras independientes se encontró que existían diferencias significativas entre los grupos para las 3 variables estudiadas ( $p < 0.001$ ). Al realizar un test de comparación múltiple para conocer que grupos eran diferentes se encontró que los grupos que diferían eran los casos y los controles, no encontrándose diferencias significativas entre los familiares y los controles.

## **Discusión**

Analizaremos según los resultados obtenidos si alteraciones en la capacidad de planificación cumple con los criterios para ser considerado un endofenotipo de la Dependencia alcohólica.

1. Asociación con la enfermedad: se cumple ya que vemos que los pacientes poseen un rendimiento menor que los controles en la prueba aplicada con un mayor número de errores y la necesidad de emplear más tiempo para su culminación. Estas diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

Estos resultados coinciden con los de otros autores que plantean que los pacientes alcohólicos muestran déficits ejecutivos con respecto a los controles y dentro de las funciones afectadas citan la capacidad de inhibir respuestas automáticas (7). Mientras que García Moreno(32) observó un rendimiento menor que los controles de las jóvenes con consumo de alcohol durante el fin de semana, otros autores por el contrario no encontraron diferencias significativas entre los controles y alcohólicos empleando la misma prueba, el test de STROOP.(8) Estos mecanismos se ha relacionado incluso con marcadores como la Onda P300 postulándose que a menor amplitud de esta menor es la eficiencia de los mecanismos de inhibición.(33) Las perseveraciones tanto en pruebas motoras como verbales son uno de los rasgos esenciales del síndrome disejecutivo.(34)

2. Estabilidad o independencia del estado clínico: el marcador debe ser observable independientemente de los síntomas del paciente, el estado clínico o etapa de la enfermedad.

Todos los pacientes que fueron evaluados tenían un tiempo de abstinencia similar (1 semana como promedio) por lo que no es posible evaluar si existen diferencias en el rendimiento de la prueba teniendo en cuenta la etapa de la enfermedad.

Este criterio va a ser evaluado posteriormente en el mismo grupo de pacientes al concluir su rehabilitación.

La literatura revisada plantea que las alteraciones de las funciones ejecutivas en sujetos con Dependencia alcohólica puede encontrarse hasta un año después de abandonado el consumo lo que pudiera apoyar el cumplimiento de este criterios. (34)

### 3. Asociación familiar

Si bien los familiares incluidos en el presente estudio presentaron un rendimiento menor que los controles en la prueba aplicada estas diferencias no fueron estadísticamente significativas al comparar de manera independiente ambos grupos. Estos resultados pueden deberse al tamaño de la muestra.

En la literatura se plantean que los antecedentes familiares corresponden con la heredabilidad o la vulnerabilidad genética al consumo de alcohol y a las alteraciones cognitivas y emocionales generadas por la presencia de una desregulación de los centros cerebrales de la recompensa y de los procesos ejecutivos. (35)

Otros estudios han evidenciado que hijos de alcohólicos muestran mayor tendencia a buscar la novedad, a tomar riesgos y a presentar conductas internalizantes y externalizantes, respecto a controles sin estos antecedentes. Desde el punto de vista de la neuroimagen funcional, se ha descrito en este grupo una mayor activación en la ínsula anterior izquierda y en el giro frontal inferior derecho asociada a impulsividad. (36)

### 4. Plausibilidad clínica y biológica:

El compromiso cerebral asociado al alcoholismo, es especialmente marcado en córtex cerebral frontal, hipotálamo, hipocampo y cerebelo, áreas relacionadas funcionalmente con los procesos cognitivos. (37,38) Según algunos autores los pacientes alcohólicos presentan concentraciones más bajas de GABA en el córtex prefrontal, evaluado mediante resonancia magnética espectroscópica. Asociado a esto el consumo crónico de alcohol provoca una disminución de la Dopamina y de los Recetores D2 en las sinapsis del estriado y del lóbulo frontal lo que se cree guarda relación con una mayor vulnerabilidad hacia las recaídas y un mayor craving en los pacientes alcohólicos. Desde el punto de vista estructural el alcohol ha sido la principal sustancia de abuso donde se han descrito los cambios más llamativos e importantes a nivel de la neuroimagen

estructural. El consumo crónico de alcohol produce pérdida de volumen cerebral, describiéndose la atrofia más prominente a nivel de los lóbulos frontales, hipocampo y cerebelo.(39)

Otros estudios señalan la hipofunción del lóbulo frontal como un factor de riesgo y no como una consecuencia del alcoholismo, que se asocia además con otros rasgos presentes en los pacientes adictos como son el pobre control de impulsos y los trastornos de personalidad.(32)

La programación/planeación de las acciones tiene su sustrato anatómico a nivel de la corteza frontal dorsolateral. Este circuito se relaciona con actividades puramente cognitivas como la memoria de trabajo, la atención selectiva, la formación de conceptos o la flexibilidad cognitiva.(40)

Teniendo en cuenta los diferentes estudios realizados en el campo de la neuropsicología y las neurociencias referente a la relación entre las bases biológicas del alcoholismo y el sustrato anatómico de las funciones ejecutivas podríamos plantear que las alteraciones en la planificación cumplen con el criterio de plausibilidad clínica y biológica.

##### 5. Heredabilidad:

La mayoría de estudios sobre los antecedentes familiares de alcoholismo, estudios de adopción y también de gemelos apoyan la hipótesis de que el alcoholismo es una enfermedad que tiene una influencia genética significativa y que los factores hereditarios pueden tener incluso relación con la cantidad y la frecuencia con que se consume. Se considera que los factores genéticos explicarían el 49% de la variancia en el riesgo para la dependencia del alcohol y que pueden influir sobre su velocidad de progresión. Los estudios de gemelos han encontrado una mayor concordancia entre los gemelos idénticos, y los de adopción una mayor prevalencia de alcoholismo entre los hijos adoptados de padre alcohólico. Dos tipologías sobre el alcoholismo distribuyen a los pacientes en dos grupos, con un supuesto mayor componente gético en los que pertenecen al tipo II de Cloninger o tipo B de Babor.

Realizar la evaluación de este criterio requiere de diseños metodológicos y muestras diferentes, que se preveen realizar con posterioridad como parte de este proyecto.

## Conclusiones Parciales

Las alteraciones en la capacidad de planificación cumplen con los criterios de asociación con la enfermedad y de plausibilidad clínica y biológica no así con el criterio de asociación familiar.

Los criterios de estabilidad y heredabilidad no fueron evaluados.

## Recomendaciones

Incrementar la muestra tanto para el grupo de pacientes como familiares y controles.

Calcular el estadígrafo "d" de Cohen para medir el tamaño del efecto de las diferencias entre los grupos estudiados.

Evaluar los criterios los criterios de estabilidad y heredabilidad para las alteraciones de la capacidad de planificación.

Evaluar todos los criterios para las alteraciones en la memoria de trabajo y el control inhibitorio, que son considerados candidatos para posibles endofenotipos en la Dependencia alcohólica.

## Bibliografía

1. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Alcoholismo. Estadísticas Mundiales. Factográfico salud [Internet]. 2017 Feb;3(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2017/02/factografico-de-salud-febrero-20172.pdf>
2. Informe del MINSAP. *Vigilancia de factores de riesgo de Enfermedades Cónicas no transmisibles en población mayor de 15 años. 1995-2010.* Ministerio de Salud Pública, Cuba, 2010 [Boletín impreso]
3. Pereiro Gómez C. (editor). *Manual de Adicciones para Médicos Especialistas en Formación.* España: Socidrogalcohol; 2010. [Libro Digital] Disponible en: <http://www.psiquiatria.com/bibliopsiquis/handle/10401/1252>
4. Organización Mundial de la Salud. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. Washington, D.C: OPS, © 2005. ISBN 92 75 32579 0
5. Miranda, A y col. El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, vol. XXXII, núm. 3, 2003, pp. 237-248 Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80632302>
6. Lisa M. Hines L, Lara MA, Hutchison K, Tabakoff B. Alcoholism: the dissection for endophenotypes *Dialogues Clin Neurosci.* 2005; 7:153-163. Disponible en: <http://www.dialogues-cns.org>

7. Landa N, Fernández-Montalvo J, Tirapu J. Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo: una revisión sobre la afectación de la memoria y las funciones ejecutivas. ADICCIONES. 2004; 16(1):41-52. ISSN 0214-4840 [Revista Digital] Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=853209>
8. Landa N y col. Alteraciones neuropsicológicas en alcohólicos: un estudio exploratorio. ADICCIONES. 2006, 18(1): 49-60 ISSN 0214-4840 [Revista Digital] Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1959568>
9. José Rafael Escalona JF, Ricardo D, Benítez T, Vázquez O. Las Funciones Ejecutivas en Pacientes Alcohólicos. (Municipio Gibara, Holguín, Cuba). Psicol. Am. Lat. 2011; 21 ISSN 1870-350X. [Revista Digital] Disponible en: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/psilat/n21/a03.pdf>
10. Jiménez MÁ, Pascual F, Flórez G, Contel M. Alcoholismo: Guías Clínicas Socidrogalcohol basadas en la evidencia científica. 2da ed. Barcelona: Socidrogalcohol; 2008. [Formato impreso]
11. Colectivo de Autores. Tercer Glosario Cubano de Psiquiatría. Hospital Psiquiátrico de la Habana. 2001 [Formato impreso]
12. González R. Clínica Psiquiátrica Básica Actual. Editorial Ciencias Médicas. Reimpresión 2010 [Formato impreso]
13. Lopera F. Funciones Ejecutivas: Aspectos Clínicos. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, Abril 2008, Vol.8, No.1, pp. 59-76.
14. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el diagnóstico neuropsicológico [Internet]. 2012; Disponible en: [http://www.coedu.usf.edu/zalaquett/hab/Ardila%20 Ostrosk Guia para el Diagnostico Neuropsicologico.pdf](http://www.coedu.usf.edu/zalaquett/hab/Ardila%20Ostrosk%20Guia%20para%20el%20Diagnostico%20Neuropsicologico.pdf)
15. Rebollo M.A, Montiel S. Atención y funciones ejecutivas. REV NEUROL 2006; 42 (2): S3-S7. [Revista Digital] Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/web/42s02/us02s003.pdf>
16. Rojo-Mota G, Pedrero-Pérez EJ, Ruiz-Sánchez de León J.M, Llanero-Luque M, Puerta-García C. Cribado neurocognitivo en adictos a sustancias: la evaluación cognitiva de Montreal. Rev Neurol 2013; 56:



- 129-36. [Revista Digital] Disponible en: <http://bvsalud.org/portal/resource/en/ibc-109727> [citado 30-1-2014]
17. Pascual F, Guardia J, Pereiro C, Bodes J. (editores). Alcoholismo. Guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol. 3 ed. Madrid: SANED; 2013. ISBN: 978-84-96835-72-6 [Formato impreso]
18. Serrani D. Evaluación Neuropsicológica de Drogodependientes Duales a Alcohol y Cocaína en Periodo Avanzado de Abstinencia. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 2009; 9(1): 93-113 [Revista Digital] Disponible en: <http://www.neurociencias.udea.edu.co>
19. Ruiz-Sánchez de León JM, Pedrero- Pérez EJ, Rojo-Mota G, Llanero-Luque M, Puerta-García C. Propuesta de un protocolo para la evaluación neuropsicológica de las adicciones. Rev Neurol 2011; 53: 483-93. [Revista Digital] Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5308/bg080483.pdf>
20. Gottesman, I., Gould, T. (2003). Reviews and Overviews, the Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. American Journal of Psychiatry, 160, 636- 645.
21. Gottesman II. Family and twin strategies as a head start in defining prodrome and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. Schizophr Res 2001; 51(1):93-102.
22. De Geus EJ. Introducing genetic psychophysiology. Biol Psicol 2002; 61(1-2):1-10.
23. Gur RE, Nimgaonkar VL, Almasy L, Calkins ME, Ragland JD, Pogue-Geile MF, Kanes S, Blangero J, Gur RC (2007b). Neurocognitive Endophenotypes in a Multiplex Multigenerational Family Study of Schizophrenia. Am J Psychiatry, 164, 813-819.
24. Ray LA., MacKillop James., Monti PM. Subjective Responses to Alcohol Consumption as Endophenotypes: Advancing Behavioral Genetics in Etiological and Treatment Models of Alcoholism. Alcohol Clin Exp Res. 2015 November ; 39(11): 2143–2153. doi:10.1111/acer.12859.
25. Salvatore J E., Gottesman I I., Dick D M. Endophenotypes for Alcohol Use Disorder: An Update on the Field Curr Addict Rep. 2015 March ; 2(1): 76–90. doi:10.1007/s40429-015-0046-y.

26. Begleiter, H., Porjesz, B., Bihari, B., Kissin, B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 1984, 225: 1493- 1496.
27. Pollock VE. Meta-analysis of subjective sensitivity to alcohol in sons of alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1534-1538.
28. Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J, Tsuang J, Hesselbrock V, Bucholz K. Response to alcohol in daughters of alcoholics: a pilot study and a comparison with sons of alcoholics. *Alcohol Alcohol*. 2000;35:242-248.
29. Schuckit MA, Tsuang JW, Anthenelli RM, Tipp JE, Nurnberger JI Jr. Alcohol challenges in young men from alcoholic pedigrees and control families: a report from the COGA project. *J Stud Alcohol*. 1996;57:368-377.
30. Rangaswamy M., Porjesz B. Uncovering genes for cognitive (dys)function and predisposition for alcoholism spectrum disorders: A review of human brain oscillations as effective endophenotypes. *Brainresearch*1235(2008)153–171
31. Rojo-Mota G, Pedrero-Pérez EJ, Ruiz-Sánchez de León JM, Llanero-Luque M, Puerta-García C. Cribado neurocognitivo en adictos a sustancias: la evaluación cognitivade Montreal. *Rev Neurol* 2013;56: 129-36.
32. García-Moreno LM; Expósito J; Sanhueza C; Angulo MT. Actividad prefrontal y alcoholismo de fin de semana en jóvenes. *ADICCIONES*. 2008; 20(3): 271-280. ISSN 0214-4840
33. Quesada-Martínez ME. Y col. 85 Características del electroencefalograma cuantitativo y trastornos cognitivos en pacientes alcohólicos. *Revista de Neurología* 2007; 44(2): 81-88 [Revista Digital] Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4402/bc0281.pdf>
34. Kopera M. Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol*, 2012; 46: 665-671 [Revista Digital] Disponible en: [www.elsevier.com/10.1016/j.alcohol.2012.04.005](http://www.elsevier.com/10.1016/j.alcohol.2012.04.005)
35. Funciones ejecutivas y antecedentes familiares de alcoholismo en adolescentes Acosta Barreto MR, Juárez Acosta F, Cuartas Arias M. *Pensamiento Psicológico*, Vol 16, No 1, 2018, pp. 57-68 doi:10.11144/Javerianacali.PPSI16-1.feaf

36. Balogh, K. N., Mayes L. C. y Potenza, M. N. Risk-taking and Decision-making in Youth: Relationships to Addiction Vulnerability. *Journal of Behavioral Addictions*, 2(1), 1-16. doi:10.1556/JBA.2.2013.1.1
37. Calvo BH. Alcohol y neuropsicología. *Trastornos Adictivos* 2003; 5 (3):256-68. [Revista Digital] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575097303701184>
38. Pedrero Pérez EJ, Ruiz Sánchez De León JM, Verdejo García A, Llanero Luque M, Ambrosio Flores E (editores). *Neurociencia y Adicción*; Sociedad Española de Toxicomanías, España, 2011 ISBN: 978-84-615-0572-2 [Formato impreso]
39. Pérez-Rial S, Ortiz S, Manzanares J. Neurobiología de la dependencia alcohólica. *Trastornos Adictivos*. 2003;5(1):4-12 [Revista Digital] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575097303701007>
40. Tirapu-Ustárroz J, Muñoz-Céspedes JM. *Memoria y funciones ejecutivas*. *REV NEUROL* 2005; 41 (8): 475-484. ISSN 0210-0010 [Revista Digital] Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1328608>