



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA 'RAMÓN DE LA FUENTE'

Desarrollo de un modelo de Criterios de Dominio para Investigación (*Research Domain Criteria, RDoC*) sobre la abstinencia, el control y la pérdida del control del consumo de alcohol

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

Edén Cristian Sánchez Rosas

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes
Instituto Nacional de Psiquiatría 'Ramón de la Fuente'

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dra. María Elena Medina-Mora
Instituto Nacional de Psiquiatría 'Ramón de la Fuente'
Dra. Corina Benjet Miner
Instituto Nacional de Psiquiatría 'Ramón de la Fuente'
Dr. Gerhard Heinze Martin
Facultad de Medicina, UNAM

Ciudad Universitaria, CD. MX. Enero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	5
ANTECEDENTES	6
Epidemiología de los trastornos por uso de alcohol	6
Clasificaciones diagnósticas de los TUA: ventajas y limitaciones.....	8
Neurobiología de los TUA: Retos para su estudio	9
Criterios de Dominio para Investigación (<i>Research Domain Criteria, RDoC</i>) en psiquiatría	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
Diversidad de las conductas de consumo del alcohol	12
Deterioro del control en el consumo del alcohol.....	15
a) Dominio relevante a la abstinencia:	19
b) Dominio relevante al control:.....	19
c) Dominio relevante al deterioro del control:.....	20
d) Propuesta de las unidades de análisis.....	20
e) Propuesta de modelo RDoC para la abstinencia, el control y la pérdida del control del consumo de alcohol	21
ESTADO DEL ARTE	23
Puntos a destacar	23
JUSTIFICACIÓN	25
OBJETIVOS	26
General.....	26
Específicos: Etapa 1	26
Específicos: Etapa 2	26
HIPÓTESIS	27
General: Estudio 1.	27
Específicas: Estudio 1.....	27
General: Estudio 2	27
Específicas: Estudio 2.....	28
METODOLOGÍA GENERAL	28
Metodología del Estudio 1	28
a) Diseño del Estudio 1.....	28

b)	Participantes del Estudio 1	29
c)	Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación.....	29
d)	Variables del Estudio 1	29
e)	Instrumentos de evaluación clínica empleados del Estudio 1	30
f)	Procedimiento del Estudio 1.....	32
g)	Análisis de los datos del Estudio 1	32
h)	Consideraciones éticas del Estudio 1	33
	Metodología del Estudio 2	33
a)	Diseño del Estudio 2.....	33
b)	Participantes del Estudio 2	34
c)	Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación del Estudio 2	34
d)	Variables del Estudio 2	34
e)	Instrumentos de evaluación del Estudio 2	35
f)	Procedimiento del Estudio 2.....	37
g)	Análisis de los datos del Estudio 2	38
h)	Consideraciones éticas del Estudio 2	39
	RESULTADOS DEL ESTUDIO 1	40
	Características demográficas y antecedentes familiares	40
	Selección del Modelo de Clases Latentes	41
	Características demográficas y antecedente familiar de alcoholismo entre Clases	42
	Comparación de la Apetencia (<i>craving</i>) y de la Gravedad del Consumo entre Clases.....	42
	Comparación de la Percepción del Deterioro del Control del Consumo entre Clases.....	43
	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 1	45
	RESULTADOS DEL ESTUDIO 2	50
	Características demográficas y antecedentes familiares	50
	Selección del Modelo de Clases Latentes	51
	Análisis de Variables de Consumo entre Clases.....	52
a)	Análisis del constructo de Respuesta al Daño Potencial del dominio de Sistemas de Valencia Negativa con la sub-escala de ansiedad-rasgo del Inventario de Rasgo-Estado de Ansiedad entre Clases	53
b)	Análisis del constructo de Control Cognitivo del dominio de Sistemas Cognitivos evaluado con los tests cognitivos entre Clases.....	54
c)	Análisis del constructo de Aprendizaje de la Recompensa del dominio de Sistemas de Valencia Positiva evaluado con los factores de craving de la Escala de Consumo Obsesivo-Compulsivo de la Bebida entre Clases.....	54
	DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 2.....	57

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 2.....	63
BIBLIOGRAFÍA	64
ANEXOS.....	71
Anexo 1. Definición conceptual de los dominios y constructos del RDoC	71
Anexo 2. Cuadros de resumen las comparaciones entre sujetos con el modelo de 3 clases que tuvo el segundo mejor ajuste estadístico.	73

INTRODUCCIÓN

Es un hecho innegable que el empleo del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) no solo ha hecho más confiable la elaboración de diagnósticos clínicos en las enfermedades mentales, sino que también representa un punto de referencia para la investigación de los trastornos mentales. Sin embargo, también es cierto que se han documentado puntos de desacuerdo entre las áreas clínica y de investigación (Insel et al., 2010). Un ejemplo son las consecuencias relacionadas al consumo del alcohol, puesto que estas representan una amplia gama de condiciones y muchos profesionales de la salud e investigación sólo prestan atención a los casos más graves (i.e. pacientes con enfermedad hepática relacionada al alcohol o la dependencia en sí). Es así que al enfocarse particularmente en el extremo de mayor gravedad del espectro de consecuencias se cuenta con una visión parcial que no representa necesariamente el panorama completo de cómo el alcohol tiene influencia en la salud de la población (Hasin, Hatzenbuehler, Keyes, & Ogburn, 2006).

Es importante reiterar además que la definición de las categorías diagnósticas de los trastornos mentales, incluyendo al trastorno por uso de alcohol (TUA), se ha basado en consensos clínicos, en los que, si bien son reconocidos los importantes hallazgos de las investigaciones en neurociencias, estos no son tomados en consideración como elementos para la clasificación nosológica. En el otro sentido, se puede afirmar que los diagnósticos apoyados en la presencia de signos y síntomas apenas han contribuido a conocer con algún detalle los mecanismos subyacentes de la disfunción asociada a los trastornos (Insel et al., 2010; Morris & Cuthbert, 2012).

Actualmente no existe un consenso claro sobre el uso de los clasificadores de enfermedad en psiquiatría. Para intentar alcanzar esta meta, el *National Institute of Mental Health* (NIMH) de los Estados Unidos propuso el proyecto de Criterios de Dominio para Investigación (*Research Domain Criteria, RDoC*), que ofrece crear un marco de investigación sobre la fisiopatología, especialmente para la genómica y las neurociencias, que además, en el futuro intentará contribuir con información para los sistemas de clasificación (Insel et al., 2010; NIMH, 2013)

Aunque los sistemas de clasificación para las enfermedades mentales representan una guía para ayudar a los clínicos a describir y diagnosticar la conducta y los síntomas de los pacientes, así como proveer un lenguaje común dirigido a orientar la mejor atención que se pueda brindar a ellos, también han mostrado grandes limitaciones para mejorar la comprensión de la heterogeneidad clínica de los mismos trastornos. Por lo tanto, consideramos relevante retomar la propuesta del NIMH para analizar el efecto de algunos rasgos psicobiológicos probablemente subyacentes al consumo del alcohol basado en la propuesta de Criterios de Dominio para Investigación (Kupfer, 2013; Ledford, 2013). Cabe destacar que, durante la elaboración de este proyecto, no tenemos conocimiento de ninguna propuesta que desarrolle un modelo de RDoC sobre los factores implicados en la abstinencia, el control y la pérdida del control del consumo de alcohol en México.

ANTECEDENTES

Epidemiología de los trastornos por uso de alcohol

Los trastornos por uso de sustancias (TUS) representan uno de los principales problemas de salud pública de nuestra época. La información epidemiológica de diversos países ha mostrado altas tasas de prevalencia de los TUA (Blazer, 1996; D. S. Hasin, Stinson, Ogburn, & Grant, 2007; NIAAA, 2006), y se reconoce que el uso excesivo de alcohol es uno de los principales factores de riesgo para enfermarse con asociación a más de 200 enfermedades y lesiones clasificadas en la CIE (World Health Organization, 2018). Sin embargo, los daños relacionados y la dependencia no son entidades estáticas, más bien, la salud de los individuos se mueve constantemente dentro de un espectro amplio de conductas de consumo (NIAAA, 2006).

En la región de las Américas, por ejemplo, esta condición se encuentra dentro de las primeras 20 causas de años de vida perdidos por discapacidad (*disability-adjusted life years, DALYs*) con 3.23% del total de DALYs, según los Informes sobre la Situación Mundial del Alcohol y la Salud más recientes, en particular el consumo de alcohol, está relacionado con 3 millones de muertes cada

año, lo que representa el 5.3% del total de muertes alrededor del mundo (World Health Organization, 2014; World Health Organization, 2018). En nuestro país, este fenómeno de salud ha afectado gradualmente sin distinción de género, incidiendo principalmente en adolescentes, en situación urbana y rural, y de prácticamente todas las regiones (Medina Mora et al., 2003; Secretaría de Salud, 2012; INPRFM, CONADIC, SSA, 2014; INPRFM, INSP, CONADIC, SSA, 2016-2017).

Si bien desde la perspectiva de las categorías nosológicas los trastornos por uso de alcohol representan una unidad, es claro que a nivel individual el consumo de alcohol se manifiesta dentro de un amplio continuum que va desde la primera copa que es consumida hasta la dependencia a la sustancia.

El poder identificar a sub-poblaciones con el mayor riesgo para desarrollar problemas relacionados con el alcohol es de vital importancia ya que abre la posibilidad de orientar estrategias hacia la prevención e intervención temprana. Es en este sentido que dos variables deben ser consideradas con prioridad; la prevalencia de abstemios y la edad de inicio del consumo. En el primer caso, el dato es relevante si se considera que entre menos número de consumidores de alcohol haya menor será la proporción de consecuencias sociales asociadas; en tanto que para la segunda, la investigación y los datos empíricos han hecho evidente que las personas que comienzan a beber a una edad más temprana tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar problemas con uso del alcohol a lo largo de la vida (Anderson, Gual, 2008; Stockwell & Chikritzhs, 2000).

En México, el reporte de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT) ha mostrado una proporción relativamente estable de abstemios cercana al 23% entre 2001 y 2016. En tanto la prevalencia de consumo diario de alcohol y consumo consuetudinario se incrementó al pasar de 0.8 a 2.9% y de 5.4 a 8.5%, respectivamente. De igual forma, la proporción de sujetos que inició el consumo de alcohol antes de los 17 años se mantuvo por arriba del 50% entre la ENA del 2011 y la ENCODAT del 2016 (Secretaría de Salud, 2012; INPRFM, INSP, CONADIC, SSA, 2016-2017).

Clasificaciones diagnósticas de los TUA: ventajas y limitaciones

Uno de los objetivos principales de los sistemas de clasificación diagnóstica en psiquiatría ha sido poder establecer fronteras más claras entre las categorías, que a su vez proporciona un lenguaje común y mejor comunicación entre los profesionales de la salud y la población general. Aún en la actualidad hay muchas probabilidades que entre dos o más diagnósticos exista un traslape de síntomas que puede dificultar realizar un diagnóstico preciso, con un margen de posibilidades de interferir en la elección apropiada del tratamiento (Young, Winstanley, Brady, & Hall, 2017).

El DSM de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) y la CIE elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son las dos clasificaciones más conocidas. Estos sistemas de clasificación han permitido tener definiciones claras de los trastornos al ofrecer criterios específicos y observables. Por otra parte, la alta concordancia entre estas clasificaciones sustenta el hecho de que a pesar de tener algunas diferencias en sus criterios, ambas están basados en un mismo o similar constructo diagnóstico (Hasin et al., 2006).

Si bien existe evidencia considerable sobre la confiabilidad y la validez de los diagnósticos de TUA definidos en el DSM y en la CIE, ambas clasificaciones han mostrado dificultades para contrarrestar los posibles errores diagnósticos producto de la diversidad en las formas de consumo. Por lo tanto, en las ediciones más recientes de estas clasificaciones se intentó acercar el diagnóstico a un sistema dimensional, ya sea constituyendo una sola categoría con tres niveles de gravedad (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013), o a través del establecimiento de otras categorías para estadios de uso anterior al abuso y dependencia (World Health Organization, 2020).

Además, aún hay preguntas que siguen sin respuesta y que requieren investigación adicional. Por ejemplo, algunas de las características que hasta hace poco definían al alcoholismo en el DSM-IV-TR

tienen sus antecedentes en los primeros conceptos de esta enfermedad (e.g. problemas legales), los cuales se basan más en puntos de vista sociales que en hallazgos en la investigación científica.

Por lo tanto, debe considerarse que con el aumento de los conocimientos científicos la definición de una enfermedad debe caracterizar su naturaleza de manera proximal a los factores causales tanto como sea posible (Li, Hewitt, & Grant, 2007). Esto es particularmente aplicable a los trastornos mentales, ya que en las últimas décadas se han hecho extraordinarios avances en el campo de la neurobiología, las ciencias cognitivas y otras áreas afines, lo cual genera un aceptable optimismo sobre las posibilidades que esto ofrece.

Es importante mencionar que el grupo de trabajo organizado por la APA en 2007 para reevaluar las hasta ese entonces categorías de abuso y dependencia a sustancias, incluyendo al alcohol, consideró incluir el empleo de posibles biomarcadores para el diagnóstico (e.g. polimorfismos genéticos o los datos obtenidos del análisis de imágenes cerebrales). Sin embargo, argumentó, por ejemplo, que el tamaño del efecto individual de las variantes genéticas asociadas sigue siendo muy discreto, además de mostrar una pobre consistencia entre grupos étnicos. Argumentos similares se pueden aplicar a las anomalías estructurales y funcionales asociadas a los TUS que se traslapan claramente con los hallazgos en otros trastornos mentales o a las pruebas de detección de diversas moléculas detectables en orina, sangre y cabello que se han considerado como posibles biomarcadores del TUS, pero que muestran poca especificidad y una ventana de tiempo limitada para su utilidad. (Brien et al., 2013). En suma, el uso de biomarcadores aún no cuenta con los requisitos básicos de especificidad y sensibilidad necesarios para ser aplicados como elementos adyuvantes o menos como prueba diagnóstica para los TUS (incluyendo al TUA), por lo que será necesario continuar realizando investigación más específica (Brien et al., 2013; Hasin et al., 2006).

Neurobiología de los TUA: Retos para su estudio

Como se mencionó anteriormente, los avances en la investigación neurobiológica han revelado algunas bases importantes y la complejidad de varios procesos subyacentes a la adicción. Por ejemplo, en relación al consumo compulsivo de alcohol se ha mostrado la participación de eventos de adaptación neuroquímica en diversas áreas del cerebro que participan en la homeostasis emocional (i.e. corteza prefrontal, área tegmental ventral, hipotálamo, núcleo *accumbens* y *locus coeruleus*). Es claro que algunas de estas adaptaciones neuroquímicas (e.g. en los sistemas GABAérgico, opioide, dopaminérgico, serotoninérgico y en el glutamatérgico) relacionados al efecto de reforzamiento de una sustancia parecen resultar en estados motivacionales relevantes al desarrollo de la dependencia. Asimismo, es bien conocido que el alcohol también es un fuerte modulador del sistema de estrés, por lo que la desregulación en este sistema inducida por el consumo excesivo de alcohol ha sido sugerida como otra alteración relacionada al desarrollo de la dependencia y a la posibilidad de presentar recaídas (Koob, 2014; Koob & Le Moal, 2006). Aún reconociendo el aporte de estos importantes avances, no hemos logrado comprender la complejidad de los factores relacionados con el desarrollo final de un TUA. Es por ello que algunos expertos han sugerido la imperiosa necesidad de redireccionar los clásicos estudios de los circuitos de recompensa en la base del cerebro, hacia la búsqueda de un repertorio más amplio de áreas y de niveles más altos de funciones cerebrales, como son: los procesos de memoria, de cognición y de regulación de emocional (Leshner, 1999).

En resumen, si bien el enfoque '*locacionista*' ha sido útil para generar algunos conocimientos precisos sobre varios aspectos (neuro) biológicos de la adicción, es claro que se requieren nuevos marcos conceptuales para entender la complejidad subyacente a lo que se ha denominado como "*un trastorno bio-conductual por excelencia*"; esto es un trastorno profundamente relacionado con vulnerabilidad psico-social y genética (Koob, 2001).

Criterios de Dominio para Investigación (*Research Domain Criteria, RDoC*) en psiquiatría

En la actualidad, la psiquiatría se sitúa detrás de otras áreas de la medicina cuando se comparan entre ellas los intentos por construir vías que lleven hacia una mejor precisión diagnóstica. Esto no

resulta extraño dada la complejidad de los procesos mentales asociados a la aparición de los trastornos. Fue por ello que a principios de la década pasada en los Institutos Nacionales de Salud Mental se planteó la necesidad de generar un nuevo sistema de clasificación para la investigación de los trastornos que reflejara los avances en la genética, las neurociencias y las ciencia de la conducta (Cuthbert & Insel, 2013), de tal manera que, basada en la profundidad del conocimiento científico eventualmente pueda ayudar a mejorar los métodos de diagnóstico y tratamiento, a esta se le denominó como proyecto de Criterios de Dominio para Investigación (*Research Domain Criteria, RDoC*, por sus siglas en inglés) en psiquiatría (Kirmayer & Crafa, 2014; NIMH, 2013).

De acuerdo a sus principios, los proyectos de RDoC son divergentes con los enfoques actuales de diagnóstico y deben seguir tres postulados (NIMH, 2013):

1. Los RDoC son concebidos como un sistema dimensional en un intervalo entre normal y anormal. Éste enfoque permite el abordaje del problema y, a su vez, establecer puntos de corte para la definición y la forma de la patología (por ejemplo; leve, moderada y grave).
2. Los RDoC no consideran a las categorías diagnósticas actuales, pues el intento será generar nuevas clasificaciones derivadas de las neurociencias básicas y conductuales. En vez de partir de definir una enfermedad y buscar las bases neurobiológicas, los RDoC inician con el entendimiento actual de las relaciones entre el cerebro y la conducta, y las asocia con un fenómeno clínico.
3. En los proyectos RDoC se emplearán unidades de análisis para el estudio de los constructos a evaluar. Es decir, se usarán herramientas como: imágenes cerebrales, medición de variables fisiológicas, observación de la conducta, e incluso el auto-reporte de síntomas. De hecho, los RDoC han sido desarrollados con la meta explícita de permitir a los investigadores elegir una variable independiente y una o varias unidades de análisis.

Cabe destacar que con base en la propuesta original de los RDoC se han planteado en los últimos años algunas novedosas líneas de investigación. Por ejemplo, Nusslock & Alloy (2017) sugieren que la hiposensibilidad a la recompensa estaría relacionada con los déficits motivacionales observados en la anhedonia, y en sentido opuesto, que la hipersensibilidad a la recompensa se relacionaría con grupos de síntomas hipo/maniacos. Otra propuesta ha sido la asociación del constructo de amenaza

aguda con las respuestas de defensa observadas en los trastornos de ansiedad (Hamm et al., 2016; Zoellner & Foa, 2016). Finalmente, también se ha sugerido que los déficits en el control cognitivo en pacientes con síntomas afectivos de elevación de ánimo podrían ser el reflejo de alteraciones en la sincronía neuronal (Fröhlich, Sellers, & Cordle, 2015).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diversidad de las conductas de consumo del alcohol

Muy pocos estudios han examinado la historia natural del uso de las sustancias psicoactivas y sus variables asociadas, es decir, de la historia del proceso de transición entre el uso inicial de una sustancia y el desarrollo posterior del TUS. Es un hecho que muchos de los datos relevantes sobre el tema se han recabado de forma transversal, lo que ha generado una falta de precisión y en algunos casos confusión entre las características asociadas al uso ocasional *versus* el consumo recurrente, o entre los elementos ligados al uso recreacional *versus* el consumo problemático. Entre los pocos datos al respecto, sobresale un análisis prospectivo realizado con datos de la encuesta *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* en el cual se evaluó la transición del *no-usage* al *uso no-problemático* (o asintomático), y del *uso asintomático* al *uso problemático* (o sintomático), con algunas variables clínicas (Compton et al., 2013). El trabajo documentó que entre los *no-usuarios* de cualquier sustancia en la medición basal, la transición al *uso asintomático* y *sintomático* tuvo una fuerte asociación con variables psicosociales y con la presencia de psicopatología depresiva y de personalidad. Asimismo, si bien la transición del *uso asintomático* hacia el *uso sintomático* también estuvo asociada con las mismas variables (aunque de manera menos importante), fue más probable en quienes iniciaron el uso de las sustancias antes de los 14 años o entre quienes usaron sustancias más adictivas (Compton et al., 2013).

▪ **Cuadro 1.**

Transición en el consumo de alcohol en seguimiento a 3 años

	No uso (%)	Uso asintomático (%)	Uso problemático (%)
No uso de alcohol	36	20	20
Bebedores de bajo riesgo	39	36	31
Bebedores de riesgo	19	33	30
TUA	6	15	18

El Cuadro 1 ilustra los valores de transición de uso del alcohol obtenidos de ese análisis. Se puede observar entre aquellos que durante la evaluación inicial se identificaron como *no-usuarios* el 36% conservó su estatus luego de 3 años de seguimiento, en tanto que el 40% de los sujetos restantes tuvieron una transición hacia el *uso asintomático y sintomático*. Asimismo, se pudo determinar que entre quienes fueron bebedores de bajo riesgo, el 39% cambió a *no-usuario*, y el 36 y 31% cambiaron hacia el *uso asintomático y sintomático*, respectivamente. Finalmente, en el sentido inverso a quienes se les detectó inicialmente como bebedores de riesgo, sólo el 19.5% abandonó el consumo, pero el 33% se mantuvo como *usuario asintomático* y el 30% se convirtió a *usuario problemático*. Además, en quienes en la entrevista inicial obtuvieron un diagnóstico de algún TUA, solo el 6% suspendió el consumo, siendo que la mayor proporción conservó el estado de usuario *asintomático y problemático* con valores de 15 y 18%, respectivamente (Compton et al., 2013).

Estos resultados hacen suponer la presencia de un tipo de gradiente de vulnerabilidad en el que para aquellos individuos *no-usuarios*, la probabilidad de agravar su consumo sería relativamente baja, mientras que para los usuarios considerados inicialmente con riesgo (incluyendo al riesgo bajo) las posibilidades de agravar el consumo serían mayores; además que, para los sujetos con diagnóstico inicial de un TUA, estos en su mayoría mantendrían un *uso problemático* de las sustancias.

Cabe destacar que algunas variables relacionadas con la transición fueron semejantes a las reportadas en otros estudios (e.g. presencia de trastornos de ansiedad y del ánimo, pobreza, otros

problemas de salud e historia familiar de consumo de sustancias) (Compton et al., 2013; Harrington, Robinson, Bolton, Sareen, & Bolton, 2011). En nuestro país, Benjet y cols. (2013) mostraron que existía un aumento significativo en el riesgo de acceso al alcohol, uso, abuso y dependencia al alcohol asociado a variables psicosociales como conducta criminal en los padres, violencia familiar, abuso sexual, número de adversidades y trastornos mentales. Específicamente, la conducta criminal en los padres o la pérdida de uno de ellos se relacionó con la transición entre uso de alcohol hacia el abuso o dependencia.

Por lo tanto, otro de los objetivos de la investigación sobre los TUS debería ser profundizar en el entendimiento de los mecanismos neurobiológicos que median la transición del no-uso al uso ocasional, del uso controlado a la pérdida del control y de los comportamientos asociados a la búsqueda y el consumo, y de las recaídas crónicas que frecuentemente ocurren a pesar de haber podido mantenerse una abstinencia prolongada (APA, 2014).

En este sentido debemos destacar que un marco de referencia que ha provisto amplias fuentes de conocimiento para el estudio del reforzamiento positivo y negativo del uso del alcohol es la conceptualización que las sustancias adictivas comparten ciertas similitudes clínicas con los trastornos del control de los impulsos (TCI) y los trastornos del espectro obsesivo-compulsivos (TeOC) (Koob & Le Moal, 2006). Por ejemplo, en el caso de los TCI, estos se caracterizan por un aumento en la sensación de tensión o activación previa antes de llevar a cabo el acto impulsivo, así como la experimentación de placer, gratificación o bienestar en el momento de llevar a cabo el acto; por todo ello, los TCI han sido ampliamente asociados con mecanismos de reforzamiento positivo. En contraste, los TeOC están caracterizados por un estado de ansiedad y estrés previo al acto de una conducta repetitiva, el cual se alivia al realizarla; por lo tanto, esta conducta ha sido asociada con mecanismos de reforzamiento negativo y automaticidad de los comportamientos (Koob, 2001).

Según la teoría de Koob y Le Moal (2006), el colapso de los ciclos de impulsividad y compulsividad generaría un ciclo adictivo compuesto por tres estados: uno de ingesta fuerte (*binge*)/intoxicación, otro de supresión del consumo/afecto negativo y un tercero de preocupación/anticipación

(craving), en el que en las etapas tempranas dominaría la impulsividad, mientras que una combinación de impulsividad y compulsividad predominaría en las etapas más tardías. Estos tres estados a su vez son conceptualizados como interactuantes, volviéndose gradualmente más intensos y generando finalmente un estado patológico entendido como la dependencia a las sustancias. Por lo tanto, la transición entre uso ocasional y la dependencia estaría íntimamente relacionada con fenómenos de neuroplasticidad en diferentes áreas del cerebro relacionadas con estos elementos impulsividad y de compulsividad, y podrían tener mayores niveles de alteración funcional en sujetos vulnerables o en aquellos que tengan niveles de funcionamiento particularmente vulnerable en momentos específicos del desarrollo (Koob, 2001).

Finalmente, es importante subrayar que la transición que ocurre entre los 'escalones' de uso limitado, uso controlado, pérdida de control y el uso compulsivo del alcohol en la dependencia no ha tenido un marco conceptual que una la brecha entre ellos. Una hipótesis que pudiera emplearse para explorarlo es que la adicción no sólo implica cambios en los sustratos neuronales de reforzamiento positivo, sino también en los otros sistemas de neuro-adaptación que son reclutados, en particular en los dominios cognitivos, de recompensa y de estrés para producir cambios en los sistemas motivacionales. Estos cambios conducirían hacia un estado alostático que hace que el organismo sea vulnerable a una espiral de angustia y a la patología de la adicción (Koob, 2001).

Deterioro del control en el consumo del alcohol

Como se mencionó anteriormente, uno de los síntomas centrales que caracterizan a una adicción es el uso compulsivo de una sustancia (Koob & Le Moal, 2006). En el caso del alcohol, esta característica ha logrado ser mejor definida para su estudio como fenómeno de 'deterioro del control', es decir, un fracaso en la intención consciente de limitar la cantidad de consumo en una situación dada o de mantenerse en abstinencia (Heather, 1993; Leeman, 2014). En este contexto, el fenómeno de deterioro del control se reconoce actualmente dentro de la CIE y en el DSM en cuatro de los once criterios que se utilizan para realizar el diagnóstico de un TUA, lo cual resalta su

importancia clínica. Estos son: 1) incapacidad para controlar la ingesta de una sustancia, 2) usar la sustancia por periodos más prolongados de lo que originalmente se propone la persona, 3) tener intentos infructuosos para suspender el consumo, y 4) deseo intenso o impulso por consumir (craving) (Hasin, 2006; Brien, 2013).

Si bien a estas alteraciones conductuales en el control de consumo se les puede identificar de manera relativamente sencilla en la práctica clínica, no resulta igualmente fácil evaluarlas en la investigación, ya que entre los usuarios fuertes del alcohol existen sesgos de memoria para identificar si previo al inicio del consumo habían decidido beber hasta un cierto nivel, si una vez que habían iniciado el consumo en algún momento decidieron detenerse, e incluso si la alteración del control existía previo a que los sujetos iniciaran el uso del alcohol en su vida (Edwards, 1977; Leeman, 2012; Leeman, 2014).

Aún con las limitaciones antes referidas, se han identificado algunos mecanismos psicobiológicos sobre los que posiblemente subyacen las alteraciones en la capacidad de limitar el uso de esta sustancia. Para ilustrar este punto, en el Cuadro 2 se destacan algunos estudios que han asociado el deterioro del control con alteraciones en funciones cognitivas como el control inhibitorio (Bowley, 2013; Sion, 2017; Gan, 2014), la memoria episódica y explícita (Carabia, 2017; Blume, 2005), la toma de decisiones (Kim, 2011), e incluso con adaptaciones cognitivas relacionadas al deseo de consumo, también llamado craving (Repunte-Canonigo, 2015) cuando se compara a pacientes con dependencia al alcohol contra sujetos sanos.

Una consideración de fondo sobre la capacidad de poner un límite en el consumo del alcohol es definir si esta característica es estable o si varía a lo largo del tiempo, o si esta alteración en la capacidad de mantener el control del consumo sólo se encuentra en las personas con dependencia al alcohol. Por lo tanto, una implicación principal para definir el concepto de deterioro del control es la posibilidad de discriminar entre usuarios de alcohol patológicos y no patológicos (Heather, 1993).

Es así como nuestra propuesta para la exploración de la posible estructura dimensional del control del consumo de alcohol (Ver la Figura 1) incluye el análisis de 3 elementos: a) la abstinencia, b) el control y c) la pérdida del control. Estos se explican a continuación haciendo mención de los dominios dentro de la matriz del RDoC que les sirven como marco conceptual.

Cuadro 2.

Estudios que han empleado pruebas cognitivas para la evaluación de sujetos con TUA

Autor/Año	Diseño	Prueba	Población	Objetivo	Resultados
Blume AW 2005	Descriptivo	WMS-R, COWAT, RFFT y WCST	n=117 AA y DA	Evaluar las implicaciones de memoria y FE en la motivación y en el cambio de conducta de consumo.	Los hallazgos indicaron que los procesos de memoria explícita (memoria verbal y recuperación) pueden tener utilidad prediciendo las etapas de preparación al cambio.
Kim YT 2011	Comparativo	IGT , GDT y WCST	n=23 DA n=21 CS	Investigar el origen neuropsicológico de la toma de decisión alterada ante incertidumbre.	Los pacientes mostraron peores rendimientos en las tres pruebas comparado con los controles. Los hallazgos sugieren que la disfunción ejecutiva dificulta la estimación de las alternativas originando un retardo en la transición de ambiguo a riesgoso en IGT.
Cunha PJ 2010	Comparativo	FAB, DF, DB, SCWT y WCST	n=30 TUS n=32 CS	Comparar la confiabilidad de un instrumento neuropsicológico breve para detección de alteraciones en FE .	El grupo TUS mostró alteración en 3 de los 6 dominios cognitivos evaluados con la batería de instrumentos; razonamiento abstracto, programación motora y flexibilidad cognitiva.
Nowa- kowska K 2007	Comparativo	SADD, MAST, IDB, N- back y WCST	n=88 DA n=30 CS	Evaluar funciones cognitivas asociadas a actividad de CPF e intensidad de síntomas depresivos .	Alteraciones en memoria de trabajo y FE en sujetos con DA, independiente a abstinencia temprana o prolongada. Los hallazgos no se correlacionaron con la intensidad de los síntomas depresivos.
Corral M 2003	Comparativo	WAIS-R, RAVLT, JOL y WCST	n=12 HDFD n=10 CS	Evaluar habilidades verbales y visoespaciales en niños con alta densidad familiar de DA.	Los niños HDFD tienen las mismas habilidades verbales que los CS, pero muestran menor mejoría en la WCST que los CS con la maduración.
Ratti MT 2002	Comparativo	MMPI, DF, DB, SCWT y WCST	n=22 DA n=22 CS	Identificar alteraciones en FE, específicamente en funciones relacionadas al lóbulo frontal.	Se observó alteración en un amplio grupo de dominios ejecutivos, excepto en el SCWT, en pacientes con DA.

Claves. FE (Funciones Ejecutivas), WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised), COWAT (Controlled Oral Word Association Test), RFFT (Ruff Figural Fluency Test), WCST (Wisconsin Card Sorting Test), IGT (Iowa Gambling Task), GDT (Game of Dice Task), DF (Digits Forward), DB (Digits Backward), SCWT (Stroop Color Word Test), FAB (Frontal Assessment Battery)

a) Dominio relevante a la abstinencia:

Consideramos que el estudio de un constructo dentro el dominio de Sistemas de Valencia Negativa de los RDoC sería útil para evaluar aspectos relacionados con la prevención del consumo inicial del alcohol; este constructo sería la **Respuesta al daño potencial**, definido como la activación de sistemas cerebrales ante un potencial daño que puede ser inclusive distante, ambiguo o incierto, lo que generaría una respuesta conductual de evaluación del riesgo o vigilancia. Sobre este constructo se puede decir que el conjunto de disparadores de la respuesta de miedo puede ir desde una reacción innata a un miedo condicionado, y desde un miedo en fases a un miedo sostenido. Además, las respuestas pueden ser moduladas por procesos cognitivos y experiencias previas de consumo de alcohol en pares y en familiares (Litten et al., 2015; NIMH, 2013).

b) Dominio relevante al control:

El abordaje cognitivo del control del consumo intentaría establecer relaciones, o mejor aún, los mecanismos que posiblemente median este constructo con funciones mentales como el aprendizaje, la memoria, y la toma de decisiones. Algunos estudiosos de las ciencias cognitivas han postulado como mecanismo hipotético que la operación de ciertas funciones mentales se sustentan en los sistemas de procesamiento de información que controlan la adquisición y la manipulación de la misma y la traducen en actos (conductas) (Tiffany, 1999; Tiffany & Conklin, 2000). En referencia al alcohol, un escenario de consumo habitual incluiría, por ejemplo, *memorias* específicas y *expectativas* positivas sobre el consumo, dificultad en la *concentración* y en la *toma de decisiones* sobre el consumo, *atención* a estímulos relacionados al alcohol, *interpretaciones* de las reacciones fisiológicas y *conductas automáticas* (de Wildt et al., 2005).

Dentro del dominio de Sistemas Cognitivos de los RDoC se incluye al constructo de **Control cognitivo**, definido como el sistema modulador de la operación de otros sistemas emocionales al servicio de una conducta dirigida a una meta (NIMH, 2013), el cual consideramos que podría modular el control del consumo del alcohol.

c) Dominio relevante al deterioro del control:

Como se mencionó anteriormente, una sustancia de abuso como el alcohol incide en sistemas neuroquímicos que forman parte de los circuitos del sistema de recompensa, estos circuitos incluyen a redes dopaminérgicas y de péptidos opioides que tiene distribución de proyecciones a diferentes sitios cerebrales. El sistema dopaminérgico del cerebro medio tiene un papel crítico no sólo en la recompensa y actividad motora, sino también en otras funciones de orden superior, incluyendo a la cognición y a la memoria (Volkow & Baler, 2014; Volkow, Fowler, Wang, Swanson, & Telang, 2007).

Existen múltiples fuentes de reforzamiento superpuestos en un ciclo adictivo que pueden contribuir al uso compulsivo, el abuso y la adicción a una sustancia. El reforzamiento positivo ocurre cuando la exposición a una sustancia aumenta la probabilidad de presentar una respuesta para obtener la misma sustancia otra vez; el reforzamiento negativo en contraste ocurre cuando se alivia un estado aversivo preexistente o por el alivio de un estado aversivo generado por la misma sustancia. Los reforzadores positivos y negativos secundarios se obtienen a través del condicionamiento, esto es, una función cognitiva (Koob, 2001).

En el dominio de Sistemas de Valencia Positiva de los RDoC se definió un constructo cuyas características podrían relacionarse con el consumo excesivo de alcohol, este es el denominado **Aprendizaje de la recompensa**, conceptualizado como el proceso por el cual un organismo adquiere información sobre los estímulos, acciones y contextos que predicen resultados positivos, y sobre como modificar el comportamiento cuando una recompensa novedosa surge o cuando los resultados son mejores de lo esperado (NIMH, 2013).

d) Propuesta de las unidades de análisis

Como se define en la propuesta original, la matriz de RDoC permite que dentro de la dimensión observable de una conducta se pruebe la asociación de las unidades de análisis y los constructos específicos. Por lo tanto, dependiendo de la pregunta de investigación se puede elegir cuáles unidades de análisis se usarán para la evaluación de la variable dependiente y los constructos que serán considerados como variables independientes (Morris & Cuthbert, 2012). Por ejemplo, en el caso de nuestro proyecto, los constructos de: a) aprendizaje de la recompensa, b) control cognitivo, y c) amenaza potencial serán considerados como variables independientes, y las unidades de análisis seleccionadas se identificaron como los más aproximados para intentar cuantificar estos constructos en una dimensión de deterioro del control que será considerada como la variable dependiente.

Debe subrayarse que un punto importante del Plan Estratégico del NIMH recomienda **delinear el intervalo completo de una dimensión particular**, incluyendo desde pacientes que caerían dentro de los criterios de diagnóstico tradicionales hasta sujetos con una condición “sin especificación” o aún, aquellos en los que la condición aún esté clínicamente ausente (NIMH, 2013), así como el empleo de varias unidades de análisis coherentes con la característica a evaluar para mejorar el poder predictivo (MacNamara & Phan, 2016).

e) Propuesta de modelo RDoC para la abstinencia, el control y la pérdida del control del consumo de alcohol

El problema de la heterogeneidad etiológica y sintomatológica de los pacientes con un TUS es muy conocida; esto puede deberse a que los estudios que dicotomizan a los sujetos en afectados y no-afectados han fallado en capturar la gravedad y distinguir entre los factores psicobiológicos asociados (Kwako, Momenan, Litten, Koob, & Goldman, 2016). Recientemente han surgido propuestas generales de abordajes basados en modelos RDoC sobre las adicciones, por ejemplo, Figue y cols. (2016) sugieren que el fenómeno de compulsividad puede ser evaluado por ciertos constructos de los RDoC (i.e. procesamiento de la recompensa y hábitos) para ayudar a identificar

posibles alteraciones en circuitos cerebrales relacionados al reforzamiento negativo y positivo asociados al riesgo de conductas adictivas. También, otros autores han sugerido que ciertos constructos y sub-constructos específicos del Dominio de Sistemas de Valencia Positiva podrían servir para mejorar la comprensión en la fisiopatología de los trastornos adictivos, es el caso de la respuesta inicial a la recompensa asociada a la respuesta conductual de control de impulsos y conductas adictivas (Yip & Potenza, 2016), así como la alta sensibilidad a los estímulos que generan recompensa que sobrepasan la capacidad de los sistemas de control (Baskin-Sommers & Foti, 2015; Franken & van de Wetering, 2015).

Litten y cols. (2002) sugieren que las áreas subyacentes que deben ser estudiadas con unidades de análisis específicamente relacionadas con el alcohol deben incluir la evaluación de la recompensa, la regulación del afecto, la dominancia de un incentivo, las funciones ejecutivas y procesos sociales. De esta manera el objetivo final de estos modelos RDoC sería el de identificar a los dominios principales subyacentes y los perfiles de vulnerabilidad que incidan sobre el riesgo de desarrollar un TUA (Sher, 2015; Weisner, 2015).

En la figura 1 se muestra un esquema de nuestra propuesta de modelo basado en los Criterios de Dominio para Investigación, RDoC. La franja inferior en el diagrama representa una dimensión completa de la conducta de consumo entre la ausencia del mismo y la pérdida del control. Al interior se definen 3 figuras geométricas que intentan representar la influencia de los dominios de Sistemas de Valencia Negativa para la abstinencia, de Sistemas de Cognitivos para el mantenimiento controlado del consumo y, el dominio de Sistemas de Valencia Positiva en la pérdida del control, respectivamente.

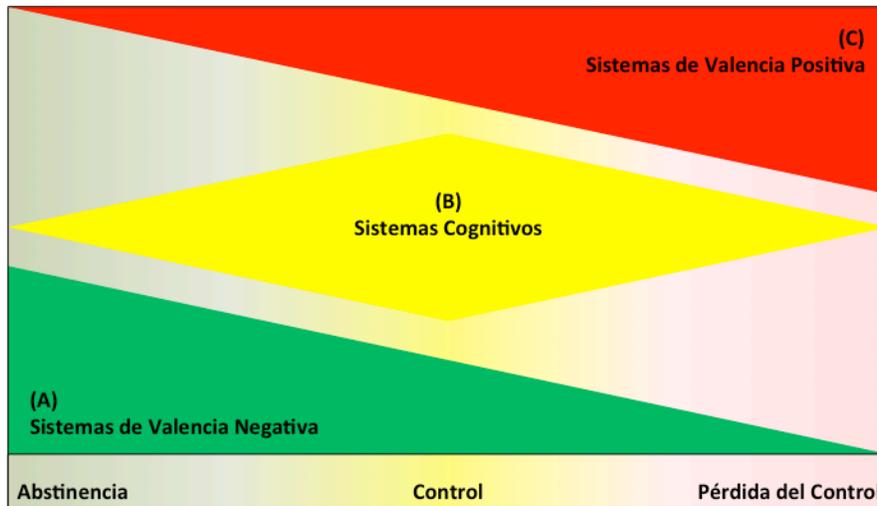


Figura 1. Propuesta de modelo de Criterios de Dominio para la Investigación (RDoC) sobre el consumo de alcohol. Los 3 dominios elegidos se agruparán en: uno principalmente relacionado con la abstinencia (A: Sistemas de Valencia Negativa), y en uno relacionado principalmente con el control (B: Sistemas Cognitivos) y uno relacionado con la pérdida del control en el consumo de alcohol (C: Sistemas de Valencia Positiva). En la parte inferior de la imagen se representa el continuum de consumo (abstinencia-control-pérdida del control).

ESTADO DEL ARTE

Puntos a destacar

- a) El Trastorno por Uso de Alcohol es el tercer trastorno mental más frecuente en México (Medina Mora et al., 2003), actualmente se sabe que representa al 2.2% de la población entre 12 y 65 años, y el 71% de la población en ese mismo grupo de edad alguna vez ha probado al menos una copa de esta sustancia (INPRF, INSP, CONADIC, SSA, 2016-2017). A pesar de los conocimientos sobre los factores psicosociales que explican el proceso de transición entre el uso inicial de esta sustancia y el desarrollo posterior de un TUA, aún se desconocen muchos factores psicobiológicos subyacentes al mismo proceso de cambio en la capacidad para limitar el consumo, asociándose en casos graves a elevados costos, daños a la salud, discapacidad y muerte en la población vulnerable.
- b) Las clasificaciones diagnósticas han aportado un modelo importante de investigación que permite comparar a sujetos con TUA versus sujetos sin el trastorno, y han demostrado tener criterios confiables y válidos para identificar ciertos rasgos característicos de esta categoría de

enfermedad. Sin embargo, con el empleo de las clasificaciones aún hay preguntas que siguen abiertas, por ejemplo, el caso de los casos sub-umbrales que no cumplen los criterios completos para ser diagnosticados pero cuentan con rasgos sub-clínicos que pueden identificar a estos sujetos con riesgo potencial de enfermar sobre el proceso de consumo de alcohol. Para mejorar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades mentales dentro de una condición diagnóstica debemos identificar a los factores genéticos y neurofisiológicos, así como identificar subgrupos de individuos afectados por la misma anomalía (Kaiser & Feng, 2015).

- c) Un modelo de Criterios de Dominio para Investigación (RDoC) basado en los lineamientos del *NIMH* de los E.U. ofrece la posibilidad de colocarnos a la vanguardia en la investigación de la fisiopatología de los Trastornos por Uso de Alcohol al centrar la atención en tres dominios probablemente relacionados a la capacidad de mantener o perder el control del consumo de esta sustancia. Nuestra propuesta toma en cuenta la evidencia creciente sobre las alteraciones del funcionamiento psiconeurobiológico asociado al comportamiento de consumo del alcohol y su capacidad para captar patrones co-ocurrentes de conductas de bebida y de síntomas de psicopatología en una dimensión amplia entre la abstinencia y la pérdida del control del consumo del alcohol.
- d) Para llevar a cabo este proyecto se realizaron dos estudios. Para el desarrollo inicial del modelo de Criterios de Dominio para Investigación (RDoC) se planeó que en el **primer estudio** se usaría información retrospectiva disponible en los expedientes clínicos de pacientes de una clínica especializada en trastornos por uso de alcohol del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM); se elaboró un continuum sobre la capacidad de controlar el consumo de alcohol para probar su asociación con las variables de apetencia (*craving*) y de gravedad del consumo. Por otra parte, en el **segundo estudio** se intentó probar si existe una relación entre algunos factores psicobiológicos de los constructos del RDoC y unidades de análisis para el estudio del continuo de consumo de alcohol, desde consumidores bajos a consumidores fuertes. Para realizar el segundo estudio se obtuvo información prospectiva de usuarios del INPRFM.

JUSTIFICACIÓN

El estudio de los factores relacionados con la abstinencia, el control y la pérdida del control del consumo de alcohol ha sido un reto, entre otras cosas, por la presencia de síntomas compartidos de psicopatología entre las categorías diagnósticas de los TUA (conocidas hasta el DSM-IV-TR como abuso y dependencia al alcohol) o por la naturaleza subjetiva de la descripción del sujeto sobre sus propios síntomas. Hasta el momento, la mayoría de la evidencia clínica y de investigación sobre los TUA se ha basado en entrevistas clínicas e instrumentos de auto-reporte para establecer la ausencia, la presencia y la gravedad de la dependencia al alcohol.

Aún con estas barreras, la información generada por el uso de esas entrevistas e instrumentos ha mostrado una relación entre el consumo fuerte de alcohol (i.e. número de bebidas por día y por semana) y la posibilidad de tener criterios clínicos de dependencia (Dawson et al., 2013; Dawson, Grant, & Li, 2005). Sin embargo, la investigación en adicciones ha mostrado resultados limitados para la comprensión más detallada de la interacción entre los factores que influyen en la transición desde la abstinencia hacia el consumo controlado, o desde el consumo controlado hacia la pérdida del control (Koob, 2001). Por ejemplo, en el caso del consumo fuerte de alcohol, los estudios que han usado la categorización de sub-tipos (tipo 1 *versus* tipo 2; tipo A *versus* tipo B; alfa, beta, gamma, delta y épsilon) no han logrado mostrar avances más profundos en el conocimiento sobre los factores neurobiológicos y funcionales de las transiciones en el consumo de alcohol (Hesselbrock & Hesselbrock, 2006, 2012).

Debido a esto, el desarrollo y la exploración de un modelo que adopte los lineamientos de los RDoC con un abordaje dimensional en vez de categórico podría contribuir a la identificación de posibles factores que influyen en la transición del consumo (e.g. desde la abstinencia hasta la pérdida de control) y podría proporcionar información complementaria en la investigación sobre las conductas de bebida (*drinking*).

OBJETIVOS

General

Desarrollar un modelo de investigación dimensional sobre la abstinencia, el control y la pérdida del control en el consumo del alcohol basado en los lineamientos de los Criterios de Dominio para Investigación (RDoC).

Específicos: Etapa 1

- O1) Identificar si de acuerdo a un modelo dimensional existen diferencias en el número de criterios de deterioro del control en sujetos con consumo fuerte de alcohol.
- O2) Identificar si de acuerdo a un modelo dimensional existen diferencias en la edad, el sexo, la ocupación, el estado civil y el antecedente familiar de consumo fuerte de alcohol entre sujetos con consumo fuerte de alcohol.
- O3) Identificar si de acuerdo a un modelo dimensional existen diferencias en la intensidad de craving en sujetos con consumo fuerte de alcohol.
- O4) Identificar si de acuerdo a un modelo dimensional existen diferencias en la gravedad del consumo en sujetos con consumo fuerte de alcohol.
- O5) Identificar si de acuerdo a un modelo dimensional existen diferencias en la percepción de control en sujetos con consumo fuerte de alcohol.

Específicos: Etapa 2

- O1) Identificar si el constructo de Respuesta al Daño Potencial del dominio de Sistemas de Valencia Negativa tiene mayor influencia en el extremo de abstinencia que en la pérdida del control entre sujetos con uso de alcohol situados a lo largo de un continuo de consumo.
- O2) Identificar si el constructo de Control Cognitivo del dominio de Sistemas Cognitivos tiene mayor influencia en el mantenimiento del control del consumo de alcohol en comparación con los extremos de abstinencia y de pérdida del control entre sujetos situados a lo largo de un continuo de consumo.

O3) Identificar si el constructo de Aprendizaje de la Recompensa del dominio de Sistemas de Valencia Positiva tiene mayor influencia en el extremo de pérdida del control que en el de abstinencia del consumo entre sujetos situados a lo largo de un continuo de uso del alcohol.

HIPÓTESIS

General: Estudio 1.

En una población clínica con consumo de alcohol existen clases latentes que distinguen a los individuos en cuanto a su capacidad de control del consumo, en la gravedad del consumo, en la intensidad de la apetencia (*craving*) y en la percepción de control.

Específicas: Estudio 1.

H1) Se identificarán diferencias en el número de criterios de deterioro del control en sujetos con consumo fuerte de alcohol de acuerdo a un modelo dimensional.

H2) Se identificarán diferencias en la edad, el sexo, la ocupación, el estado civil y el antecedente familiar de problemas con el uso de alcohol en sujetos con consumo fuerte de alcohol de acuerdo a un modelo dimensional.

H3) Se identificarán diferencias en la intensidad de craving en sujetos con consumo fuerte de alcohol de acuerdo a un modelo dimensional.

H4) Se identificarán diferencias en la gravedad del consumo en sujetos con consumo fuerte de alcohol de acuerdo a un modelo dimensional.

H5) Se identificarán diferencias en la percepción de control en sujetos con consumo fuerte de alcohol de acuerdo a un modelo dimensional.

General: Estudio 2

Existirá una relación entre tres dominios del RDoC y las unidades de análisis para el estudio del continuo de consumo de alcohol, desde abstemios hasta consumidores fuertes.

Específicas: Estudio 2

H1) El constructo de respuesta al daño potencial del dominio de Sistemas de Valencia Negativa evaluado con la sub-escala de rasgo de ansiedad del Inventario de Rasgo-Estado de Ansiedad tendrá mayor magnitud del efecto en sujetos con menor consumo de alcohol.

H2) El constructo de Control Cognitivo del dominio de Sistemas Cognitivos evaluado con los test cognitivos tendrá mayor magnitud del efecto en sujetos con consumo moderado de alcohol.

H3) El constructo de Aprendizaje de la Recompensa del dominio de Sistemas de Valencia Positiva evaluado con las dimensiones de craving de la Escala de Consumo Obsesivo-Compulsivo de la Bebida tendrá mayor magnitud del efecto en sujetos con mayor consumo de alcohol.

METODOLOGÍA GENERAL

En este proyecto se realizaron dos estudios relacionados, pero independientes. En el **primer estudio** se llevó a cabo el análisis retrospectivo de instrumentos clínicos ampliamente usados para la evaluación de los sujetos con consumo de alcohol. En ellos se solicitaron en su debida oportunidad datos socio-demográficos, clínicos y los puntajes de la Escala de Consumo-Obsesivo del Alcohol, la Escala de Dependencia al Alcohol, un Inventario de Criterios del DSM y la Escala de Control Deficiente. En el **segundo estudio** se exploró un modelo prospectivo elaborado con tres constructos de tres dominios principales de la matriz RDoC para identificar posibles diferencias entre sujetos con uso de alcohol situados a lo largo de un continuo de consumo, las unidades de análisis fueron por auto-reporte y por el desempeño en tareas cognitivas.

a) Diseño del Estudio 1

El Estudio 1 es descriptivo por el propósito general, de inspección (no experimental) por asignación de la maniobra, transversal por la dirección temporal y homodémico por los componentes del grupo (Feinstein, 1985).

b) Participantes del Estudio 1

Para este estudio se realizó una revisión exhaustiva y se tomó la información de los expedientes clínicos de los sujetos que recibieron tratamiento en el Centro de Ayuda al Alcohólico y sus Familiares del INPRFM durante el año 2012.

En un año-calendario ingresan aproximadamente entre 600 a 700 sujetos para recibir tratamiento en el Centro de Ayuda al Alcohólico y sus Familiares auto identificados como usuarios del alcohol con un problema relacionado al consumo. Solís y cols (2007) reportaron que dos terceras partes de los sujetos que buscan tratamiento en el Centro tienen niveles de dependencia al alcohol moderada a grave, y que más de la mitad de los sujetos identificados inicialmente sin problemas con el alcohol fueron finalmente identificados con algún nivel de dependencia.

c) Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación

Inclusión: Se incluyó a pacientes hombres y mujeres, con edad entre los 30 y 50 años, que fueron atendidos entre enero y diciembre de 2012, y que hayan otorgado su consentimiento para que sus datos pudieran ser usados para investigación clínica.

Exclusión: Información incompleta en los expedientes.

Eliminación: A solicitud del paciente.

Los sujetos incluidos fueron asignados a las diferentes clases latentes de acuerdo a su perfil de respuesta en los tres criterios de deterioro del control del DSM-IV-TR, la ubicación de los sujetos en cada clase representó la variable dependiente. Para la evaluación de las diferencias en la severidad del craving se compararon los factores de intención de la conducta, pensamientos y sentimientos de la Escala de Consumo Obsesivo Compulsivo del Alcohol, la gravedad del consumo del alcohol evaluado por la Escala de Dependencia al Alcohol y la percepción de eficacia en el control del consumo evaluado por la Escala de Control Deficiente; todas estas representaron variables independientes al nivel del consumo de los sujetos. (Ver la Figura 2).

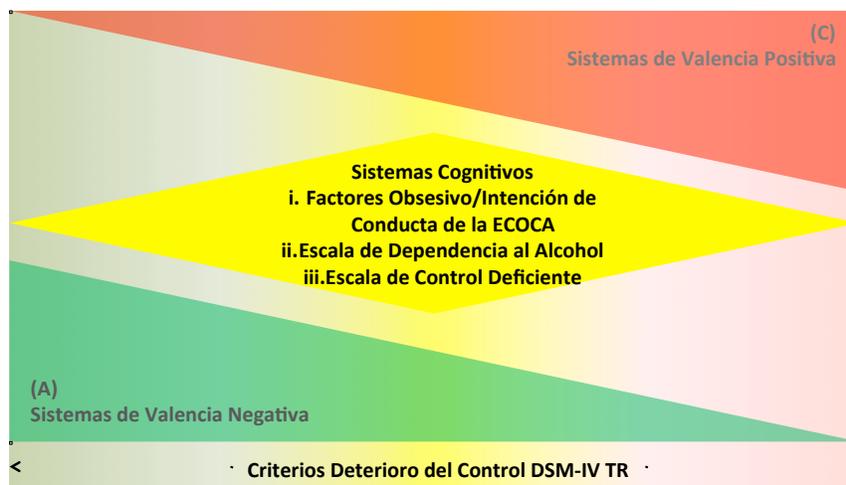


Figura 2. Desarrollo inicial del modelo de RDoC sobre el consumo de alcohol. El dominio sobre el control en el consumo de alcohol (C: Sistemas Cognitivos) se estudiará mediante el análisis de los factores Obsesivo y de Intención de la Conducta de la ECOCA, la Escala de Dependencia al Alcohol y la Escala de Control Deficiente. En la parte inferior de la imagen se representa el Listado de Criterios del DSM-IV TR de deterioro del control en dependencia al alcohol como supuesto de continuum.

e) Instrumentos de evaluación clínica empleados del Estudio 1

1. La **Escala de Componente Obsesivo-Compulsivo del Alcohol (ECOCA)** ha mostrado un uso práctico en investigación sobre dependencia al alcohol pues varios estudios han demostrado su utilidad como predictor de recaídas durante el tratamiento para lograr la abstinencia; asimismo, los puntajes durante un periodo de consumo solo explican el 20% de la varianza, indicando que puede actuar como medida del 'estado de la enfermedad' en sujetos con

alcoholismo. Además, la ECOCA es una herramienta útil para evaluación del *craving* que en sentido estricto puede valorarse con solo 5 (los ítems 1, 2, 4, 5 y 13) de los 14 ítems (tipo Likert, en escala de 0-4 puntos) según un análisis factorial y cuenta con valores de confiabilidad muy buenos (consistencia interna 0.86 y test-retest 0.80-0.85) (Anton, Moak, & Latham, 1995, de Wildt et al., 2005). Una consideración final a destacar es el hecho de que este instrumento clinimétrico se tradujo y validó en nuestra población (Cordero, Solís, Cordero, Torruco, & Cruz-Fuentes, 2009).

2. La **Escala de Dependencia al Alcohol** (EDA) considera a la dependencia como un continuum, con diferentes niveles en función del grado de afectación en cada una de las áreas de funcionamiento de los individuos; tiene 25 ítems tipo Likert (0-3 puntos) y puede alcanzar una puntuación total de 75 puntos. Estudios previos reportan la validez de la EDA como un instrumento de diagnóstico (a partir de 13 puntos) y de tamizaje (a partir de 8 puntos). Ha mostrado tener valores de sensibilidad de 0.77-0.83, especificidad de 0.69. La validación en México mostró resultados de consistencia interna global elevada: 0.96 (Solís et al., 2007).
3. El **listado de los criterios del DSM-IV TR de deterioro del control de la categoría de dependencia al alcohol** es un instrumento que posee la capacidad de identificar la presencia de los tres criterios con mayor validez para la evaluación del deterioro del control, es decir: a) el aumento en la cantidad y duración del consumo, b) deseo de dejar de tomar sin poder lograrlo, y c) intentos repetidos de limitar o suspender el consumo (Leeman et al., 2014).
4. La **Escala de Control Deficiente** (ECD) es un instrumento desarrollado para evaluar dimensionalmente la percepción individual de alteraciones en el control del consumo del alcohol, cabe destacar que el instrumento puede diferenciar a los usuarios de alcohol respecto al grado en el que estos intentan ejercer control sobre el consumo, el grado en el que logran tener éxito en el control y sobre las creencias que tienen sobre su capacidad para controlar la bebida, tiene valores de consistencia interna con un alfa de Cronbach de 0.89,

0.94 y 0.95 en las tres sub-escalas y coeficientes de confiabilidad test-retest de 0.77, 0.94 y 0.96, respectivamente (Heather, Tebbutt, Mattick, & Zamir, 1993).

f) Procedimiento del Estudio 1

Se solicitó mediante los procedimientos administrativos estándar del INPRF el acceso a los expedientes de los pacientes que recibieron atención en el Centro de Ayuda al Alcohólico y sus Familiares en el intervalo de tiempo mencionado. Para lograr la mayor homogeneidad en la información capturada de los expedientes clínicos, se obtuvieron los datos socio-demográficos y de los siguientes instrumentos clínicos; a) Escala de Consumo Obsesivo-Compulsivo del Alcohol, b) Escala de Dependencia al Alcohol, c) Escala de Control Deficiente y d) Listado de Criterios DSM-IV TR para Dependencia al Alcohol. Estos cuatro instrumentos clínicos fueron usados en la rutina de atención en los pacientes que recibieron atención en el Centro entre enero y diciembre del año 2012.

La información socio-demográfica, de los antecedentes heredo-familiares de un trastorno por uso de alcohol y de los instrumentos de evaluación clínica mencionados se capturó en una base de datos hasta su análisis.

g) Análisis de los datos del Estudio 1

Para el Estudio 1 se conformó un grupo de pacientes consumidores fuertes de alcohol que recibieron tratamiento en el Centro de Ayuda al Alcohólico y sus Familiares del INPRF. Con el paquete estadístico Mplus-6 se realizó un análisis para identificar perfiles de clases latentes (LCA) dentro de la muestra total de sujetos. Para realizar este análisis se usaron los tres criterios de deterioro del control del DSM-IV-TR referidos anteriormente. Se probaron modelos de dos, tres y cuatro clases, y se analizaron los siguientes criterios de bondad de ajuste, definidos por sus nombres en inglés como: *adjusted-Bayesian information criteria* (aBIC), *Akaike information criteria* (AIC), *Bayesian*

information criteria (BIC), *bootstrapped likelihood ratio test* (BLRT), *Lo-Mendell-Rubin test* (LMR), entropía, y el *Vuong-Lo-Mendell-Rubin test* (VLMR). Para determinar el modelo con el mejor ajuste se consideraron los criterios sugeridos por Nylund KL y cols. (2007), es decir, se seleccionó el modelo con el valor más bajo de BIC y de aBIC, el valor más alto de entropía y un valor de significancia de BLRT con una $p < 0.05$.

Posteriormente se usaron las pruebas de Chi-cuadrada y de análisis de varianza con el paquete estadístico SPSS para identificar diferencias en las variables demográficas, el antecedente familiar de trastorno por uso de alcohol, el nivel de apetencia (*craving*), la gravedad del consumo de alcohol y la percepción de la alteración del control de consumo de alcohol entre las clases identificadas en el modelo de LCA seleccionado. El valor de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

h) Consideraciones éticas del Estudio 1

Los sujetos que fueron aceptados para recibir atención en el Centro de Ayuda al Alcohólico y sus Familiares decidieron otorgar de forma voluntaria su consentimiento para que la información clínica recabada pudiera ser utilizada para investigación clínica posterior. Se garantizó la confidencialidad en la información obtenida y de la identidad de cada uno de los participantes. El Comité de Ética del INPRFM dio su aprobación para la revisión de los expedientes y extracción de los datos.

Metodología del Estudio 2

a) Diseño del Estudio 2

El segundo estudio consiste en un diseño descriptivo por el propósito general, de inspección (no experimental) por asignación de la maniobra, transversal por la dirección temporal y homodémico por los componentes del grupo (Feinstein, 1985).

b) Participantes del Estudio 2

Para este segundo estudio se reclutaron sujetos que acudieron como pacientes o acompañantes de pacientes de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría, a quienes se les preguntó si habían tenido experiencias de consumo de alcohol. Debido a que en este segundo estudio se buscó establecer una gama amplia de consumo que incluyera a sujetos desde aquellos que se definieran como abstemios hasta consumidores fuertes, se realizó un extenso trabajo de campo en las salas de espera de la consulta externa que facilitara dentro de lo posible alcanzar este propósito.

c) Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación del Estudio 2

Inclusión: Se incluyeron sujetos del sexo masculino, con edad entre los 30 y 50 años, que otorgaron su consentimiento para participar en la investigación.

Exclusión: Participantes que se encontraran en estado de intoxicación al alcohol u otra sustancia, o de síndrome de abstinencia al alcohol u otra sustancia, presencia de deterioro neurológico clínicamente observable, y que la información que se obtenga de las evaluaciones no sea suficiente.

Eliminación: Que los sujetos retiraran el consentimiento para su participación en el proyecto.

d) Variables del Estudio 2

Los sujetos incluidos en el Estudio 2 fueron asignados a clases latentes de acuerdo a su perfil de respuesta en el instrumento *Cognitive Lifetime Drinking History*. La ubicación de los sujetos en cada clase representa la variable dependiente.

Para la evaluación del constructo de Respuesta al Daño Potencial del Dominio de Sistemas de Valencia Negativa, del constructo de Control Cognitivo del Dominio de Sistemas Cognitivos y del constructo de Aprendizaje de la Recompensa del Dominio de Sistemas de Valencia Positiva se usaron los puntajes del Inventario de Rasgo/Estado de Ansiedad, el resultado de la ejecución en los Test de Clasificación Dimensional de Tarjetas y de Atención y Control Inhibitorio de Flanker, y los puntajes de los factores de intención de la conducta, pensamientos y sentimientos de la Escala de Consumo

Obsesivo-Compulsivo del Alcohol, respectivamente. En este caso, los perfiles de respuesta individual representaron las variables independientes al nivel del consumo de los sujetos. (Ver la Figura 3)

e) Instrumentos de evaluación del Estudio 2

1. **Historial de Consumo de Alcohol a lo Largo de la Vida** (*Cognitive Lifetime Drinking History, CLDH*). Este instrumento contempla la medición del consumo del alcohol a lo largo de la vida en relación a la variabilidad en la cantidad, la frecuencia, el volumen y variables cognitivas asociadas a los cambios en el patrón de consumo del alcohol. Estos datos se utilizan para estimar los cambios en el patrón de consumo de alcohol de por vida. En la población general su aplicación toma cerca de 12 minutos y en población con alcoholismo toma alrededor de 20 minutos (DE 7) (Russell et al., 1997; Sobell & Sobell, 2004; Sullivan, Fama, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2002). Como se explicó en los antecedentes, la posibilidad de explorar las trayectorias de consumo de alcohol a lo largo de la vida y los factores que hayan influido en ellos serán útiles para lograr una mayor comprensión de la historia natural del consumo del alcohol.
2. **Listado de Comprobación de Síntomas - 90 - Revisado** (*Symptom Checklist-90-Revised, SCL-90-R*). El SCL-90-R ha sido usado como instrumento de tamizaje en la identificación de posibles casos clínicos psiquiátricos. Está construido con 90 reactivos que se contestan en escala tipo Likert de cinco puntos de distrés, que van desde “no del todo” (cero puntos) hasta “extremadamente” (cuatro puntos). Este instrumento se elaboró con la finalidad de evaluar una amplia gama de características psicopatológicas, tanto en población clínica como en la población general. Siete de las nueve dimensiones del instrumento mostraron coeficientes de alfa de Cronbach que van desde bueno a excelente (0.70-0.96) (Cruz Fuentes, López, Blas, González, & Chávez, 2005). La aplicación de este instrumento toma relevancia por la posible participación de los síntomas de psicopatología como co-variables en la estimación

individual del consumo de alcohol a lo largo de la vida y en el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas.

3. **Inventario de Rasgo/Estado de Ansiedad** mide dos dimensiones de ansiedad: el estado (que se refiere a cómo se siente el sujeto en ese momento) y el rasgo (cómo se siente generalmente). Es un instrumento auto-aplicable y la duración de su aplicación es de 15 minutos aproximadamente. El sujeto debe responder a una de cuatro opciones: casi nunca, algunas veces, frecuentemente y casi siempre para la escala de ansiedad-rasgo; y no, poco, regular y mucho para la escala de ansiedad-estado. Las respuestas se califican con 1, 2, 3 y 4 en los reactivos positivos (a mayor puntuación, mayor ansiedad) y 4, 3, 2 y 1 en los reactivos negativos (a mayor puntuación, menor ansiedad). Cuenta con coeficientes de alfa de Cronbach de 0.85 para la escala de rasgo, 0.89 para la escala de estado y 0.87 en el resultado global (Rojas-Carrasco, 2010).
4. **Test de Clasificación Dimensional de Tarjetas**. Es un método de evaluación presentado por el NIH Toolbox de la flexibilidad cognitiva y de la atención. En una iPad se presentan dos imágenes objetivo que varían a lo largo de dos dimensiones (por ejemplo, forma y color), se pide a los participantes que hagan coincidir una serie de imágenes de prueba bivalentes (por ejemplo, pelotas amarillas y camiones azules) con las imágenes objetivo, primero según una dimensión (por ejemplo, el color) y luego, después de una serie de pruebas, según la otra dimensión (por ejemplo, la forma) (*National Institutes of Health and Northwestern University, 2006-2020; (Heaton, y otros, 2014)*).
5. **Test de Atención y Control Inhibitorio de Flanker**, elaborada por el NIH Toolbox, es una prueba de control inhibitorio y atención que se aplica a través de un iPad que requiere que el participante se concentre en un estímulo particular mientras inhibe la atención a los estímulos simultáneos (*National Institutes of Health and Northwestern University, 2006-2020; Heaton, y otros, 2014*).

6. **Escala de Componente Obsesivo-Compulsivo del Alcohol (ECOCA)** ha mostrado un uso práctico en investigación sobre alcoholismo pues varios estudios han demostrado su utilidad como predictor de recaídas durante el tratamiento para lograr la abstinencia; asimismo, los puntajes durante un periodo de consumo solo explican el 20% de la varianza, indicando que puede actuar como medida del ‘estado de la enfermedad’ en sujetos con alcoholismo. Además, la ECOCA es una herramienta útil para evaluación del *craving* que en sentido estricto puede valorarse con solo 5 de los 14 ítems (tipo Likert, en escala de 0-4 puntos) según un análisis factorial y cuenta con valores de confiabilidad muy buenos (consistencia interna 0.86 y test-retest 0.80-0.85), como consideración final, este instrumento clinimétrico está traducido y validado en nuestra población. (Anton et al., 1995; Cordero et al., 2009; de Wildt et al., 2005).



Figura 3. Exploración del modelo de RDoC sobre el consumo de alcohol. El dominio A se evaluará con el Inventario de Rasgo / Estado de Ansiedad. El dominio B se evaluará con el Test de Clasificación Dimensional de Tarjetas y Test de Atención y Control Inhibitorio de Flanker. Finalmente, el dominio C se evaluará con Factores Obsesivo/Intención de Conducta de la ECOCA. El *SCL-90-R se usará por la posible participación de los síntomas de psicopatología como co-variables en la estimación individual del consumo de alcohol a lo largo de la vida, en el puntaje de los instrumentos clinimétricos y en el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas.

f) Procedimiento del Estudio 2

A los participantes que otorgaron su consentimiento se les brindó una cita *ex profeso* para la evaluación de investigación. Inicialmente se recabaron los antecedentes socio-demográficos, de los

antecedentes heredo-familiares de importancia (antecedentes de enfermedades generales y psiquiátricas, antecedentes de uso o de un trastorno por uso de alcohol u otras sustancias) y se aplicaron los instrumentos de evaluación clínica (Ver el Cuadro 4).

Cuadro 4.

Unidades de análisis para la evaluación del modelo RDoC de consumo de alcohol

Rasgo de Consumo (Dominio / Constructo)	Función Ejecutiva	Área Cerebral Asociada	Prueba / Instrumento
Abstinencia RDoC: Sistemas de Valencia Negativa Constructo: Respuesta al Daño Potencial	NA	NA	Inventario de Rasgo/Estado de Ansiedad
Control RDoC: Sistemas Cognitivos Constructo: Control Cognitivo	Planeación	Corteza Frontal y Pre-frontal	Test de Clasificación Dimensional de Tarjetas
	Toma de decisiones	Corteza Pre-frontal	Test de Atención y Control Inhibitorio de Flanker
Pérdida del Control RDoC: Sistemas de Valencia Positiva Constructo: Aprendizaje de la Recompensa	NA	NA	Escala de Componente Obsesivo-Compulsivo del Alcohol

NA = No aplica.

g) Análisis de los datos del Estudio 2

Para los propósitos del Estudio 2 se conformó un grupo de participantes con consumo de alcohol dentro de una dimensión entre abstemios y consumidores fuertes. Con el paquete estadístico Mplus-6 se realizó un análisis para identificar perfiles de clases latentes (LCA) dentro de la muestra total de sujetos. Para realizar este análisis se usaron las respuestas de edad de inicio del consumo,

presencia de consumo regular, edad de inicio de consumo regular, edad del primer cambio en la intensidad del consumo, edad del segundo cambio en la intensidad del consumo, número de copas al inicio del consumo, número de copas en episodios de consumo sin exceso, y número de copas en episodios de consumo con exceso del instrumento Historial de Consumo de Alcohol a lo Largo de la Vida. Se probaron modelos de dos, tres, cuatro y cinco clases, y se incluyeron los mismos criterios de bondad de ajuste referidos en el Estudio 1. Para determinar el modelo con el mejor ajuste también se consideraron los criterios sugeridos por Nylund KL y cols. (2007), es decir, se seleccionó el modelo con el valor más bajo de BIC y de aBIC, el valor más alto de entropía y un valor de significancia de BLRT con una $p < 0.05$.

Posteriormente se usaron las pruebas de Chi-cuadrada y de análisis de varianza con el paquete estadístico SPSS para identificar diferencias en las variables de antecedente familiar de trastorno por uso de alcohol, las variables de consumo, en los puntajes de la sub-escala de rasgo del Inventario de Rasgo-Estado de Ansiedad, el tiempo de reacción en el Test de Clasificación Dimensional de Tarjetas y Test de Atención y Control Inhibitorio de Flanker, en las sub-escalas de pensamientos, sentimientos e intención de la conducta de la Escala de Consumo Obsesivo-Compulsivo de la Bebida entre las clases identificadas en el modelo de LCA seleccionado. El valor de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

h) Consideraciones éticas del Estudio 2

Los sujetos invitados a participar recibieron toda la información necesaria hasta tener claros los objetivos del proyecto, por lo que aceptaron firmar de forma voluntaria la carta de otorgamiento del consentimiento. Se garantizó la confidencialidad en la información obtenida y de la identidad de cada uno de ellos. No hubo coerción para su participación. Contamos con la aprobación del Comité de Ética del INPRFM para la realización de este segundo estudio.

RESULTADOS DEL ESTUDIO 1

Características demográficas y antecedentes familiares

La muestra de sujetos del Estudio 1 se conformó con la información de 208 sujetos que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Como puede verse en la Cuadro 5, el 86% fueron hombres (n=179), con un promedio de edad de 40 años (DE=8), el 78% se encontraban con alguna ocupación laboral (n=162), tuvieron mayores frecuencias de escolarización en los niveles de secundaria y bachillerato, y el 63% se encontraba con pareja (n=130). Respecto a los antecedentes familiares, el 65% de los sujetos contaba con al menos un familiar con dependencia al alcohol, y a su vez, el 41% de ellos fueron familiares de primer grado (i.e. padres). Es importante mencionar que la severidad general de la dependencia al alcohol en el grupo completo de sujetos tuvo un puntaje promedio de 23.7 (DE=11.4).

Cuadro 5.

Datos Demográficos

		M	DE
Edad		40	8
		n	%
Sexo	Hombre	179	86
	Mujer	29	14
Ocupación	Trabajo remunerado	162	78
Escolaridad	Primaria incompleta	13	6
	Primaria completa	9	4
	Secundaria	81	39
	Bachillerato	44	21
	Carrera Técnica	16	8
	Profesional	38	18
	Posgrado	3	1
Edo. Civil	Con pareja	130	63
Tiene Seguridad Social		49	24
Tiene Familiares con Alcoholismo		136	65
Familiar Afectado	1er grado	86	41
	2o grado	14	7
	3er grado	7	3

Selección del Modelo de Clases Latentes

Al realizar el LCA se identificó que los tres modelos de clases que se probaron mostraron buenos perfiles (Cuadro 6) de acuerdo con los criterios de bondad de ajuste. Si bien el modelo de cuatro clases, en comparación con el de tres, tuvo un valor casi semejante de BIC y de significancia de BLRT, así como un valor más bajo de aBIC y entropía, se eligió el modelo de tres clases de acuerdo a su capacidad de análisis de las variables de apetencia (*craving*), de gravedad del consumo, de intentos de control del consumo y de percepción del control. En el Cuadro 7 se observa la probabilidad de pertenencia de los sujetos a cada clase.

Cuadro 6.

Medidas de Ajuste para el Análisis de Perfiles Latentes

	Número de Clases		
	2	3	4
AIC	3028.7	2959.8	2930.2
BIC	3095.4	3056.6	3057
aBIC	3032.1	2964.7	2936.6
Entropia	0.819	0.815	0.846
VLMR*	0.000	0.036	0.056
LMR*	0.000	0.038	0.059
BLRT*	0.000	0.000	0.000

Nota. aBIC = adjusted-Bayesian information criteria; AIC = Akaike information criterion; BIC = Bayesian information criteria; BLRT = bootstrapped likelihood ratio test; LMR = Lo-Mendell-Rubin test; VLMR = Vuong-Lo-Mendell-Rubin test. *p-values.

Cuadro 7.

Probabilidad de Pertenencia a Clase

	Clases n (%)		
	1	2	3
	47 (22)	97 (46)	64 (30)
1	0.92	0.07	0
2	0.05	0.89	0.04
3	0	0.05	0.94

Nota. Calidad de clasificación: Entropía 0.815

Características demográficas y antecedente familiar de alcoholismo entre Clases

No existieron diferencias estadísticas para el promedio de edad, el sexo y el estado civil de los sujetos entre las tres clases. Sin embargo, se identificó que los sujetos de las Clases 1 y 2 tuvieron más probabilidad de encontrarse trabajando cuando se registró su información en el ingreso al tratamiento, en comparación con la Clase 3. Asimismo, los sujetos incluidos en la Clase 3 tuvieron una mayor probabilidad de tener el antecedente heredo-familiar de problemas con el uso de alcohol respecto a los sujetos de la Clase 1. (Ver el Cuadro 8)

Cuadro 8. Análisis de Variables Sociodemográficas por Clases Latentes

	1 47 (22)	2 97 (46)	3 64 (30)	Estadístico
Edad (años)	41.9	40.7	40.8	NS
Sexo				
Hombres (%)	85	85	89	NS
Ocupación				
Desempleo (%)	11	21	33	Chi2(1-3)=9.0, p=0.00; Chi2(2-3)=3.8, p=0.04
Estado Civil				
Con pareja estable (%)	83	69	62	NS
Familiares con Alcoholismo				
Presente (%)	51	66	75	Chi2(1-3)=7.0, p=0.00

Nota. Los datos se muestran en promedio (M) para la Edad. En Sexo, Ocupación, Estado Civil y Familiares con Alcoholismo se muestran los índices de probabilidad. NS = no significativo

Comparación de la Apetencia (*craving*) y de la Gravedad del Consumo entre Clases

El deseo o impulso intenso por el consumo de alcohol se evaluó usando los ítems de la Escala de Consumo Obsesivo-Compulsivo del Alcohol que miden la intensidad y la duración de los pensamientos, los sentimientos y la intención de la conducta de bebida que se acercan a la descripción del fenómeno de *craving* (de Wildt, 2005). Los promedios del puntaje total entre las tres clases fueron 1.9 (DE=1.7) para la Clase 1, 7.2 (DE=2.3) para la Clase 2, y 14.7 (DE=2.4) para la Clase 3. Este resultado también aplicó para las sub-escalas, como se muestra en el Cuadro 10.

Respecto a la gravedad del consumo evaluado por la Escala de Dependencia al Alcohol, se encontró que los sujetos de la Clase 1 tuvieron un puntaje promedio más bajo, 13.2 (DE=1.5), en comparación con los sujetos de las Clases 2 y 3 que mostraron promedios más altos en los puntajes, con 23.1 (DE=1.0) y 32.2 (DE=1.3), respectivamente, $\text{Chi}^2(1-2-3)=87.6$, $p<0.01$.

Cuadro 10.

Análisis del Craving y la Gravedad de la Dependencia por Clases Latentes

	1 47 (22)	2 97 (46)	3 64 (30)	Estadístico
ECOCA - Craving				
Pensamientos (Pe)*	0.9 (1.1)	3.0 (1.6)	5.7 (1.9)	ANOVA(1-2-3)=217, $p=0.00$
Sentimientos (Se)**	0.4 (0.5)	1.5 (0.8)	3.0 (0.7)	ANOVA(1-2-3)=119, $p=0.00$
Intención de beber (IB)***	0.7 (0.6)	3.2 (1.2)	6.1 (1.4)	ANOVA(1-2-3)=261, $p=0.00$
Escala de Dependencia al Alcohol				
Puntaje Total	13.2 (1.5)	23.1 (1.0)	32.2 (1.3)	$\text{Chi}^2(1-2-3)=87.6$, $p=0.00$

Nota. Los datos se muestran en M (DE). ECOCA = Escala de Componente Obsesivo-Compulsivo del Alcohol. *El Factor Pe representa a los criterios de Pensamientos relacionados con beber sin estar tomando y Frecuencia de pensamientos. **El Factor Se representa al criterio de Tensión por pensamientos relacionados con beber. ***El Factor IB representa al criterio de Intensidad del deseo de querer beber y Esfuerzo para resistirse a los pensamientos de beber.

Comparación de la Percepción del Deterioro del Control del Consumo entre Clases

Se encontraron diferencias importantes en la Escala de Control Deficiente entre las tres clases, específicamente en la sub-escala que evalúa la frecuencia de intentos fallidos para limitar el consumo ($\text{Chi}^2(1-2-3)=41.0$, $p=0.00$). También se observaron diferencias entre las clases respecto a las creencias de los sujetos sobre su incapacidad para controlar aspectos de la bebida, con un puntaje menor en la Clase 1 en comparación a las Clases 2 y 3, $\text{Chi}^2(1-2)=10.4$, $p=0.00$; $\text{Chi}^2(1-3)=13.2$, $p=0.00$. (Ver Cuadro 11)

Cuadro 11.

Análisis de la Percepción del Control por Clases Latentes

	1	2	3	Estadístico
	47 (22)	97 (46)	64 (30)	
Escala de Control Deficiente				
Frecuencia en que las personas intentan limitar el consumo	8.2 (0.8)	9.2 (0.5)	9.4 (0.7)	NS
Frecuencia de intentos fallidos de controlar el consumo	12.2 (1.2)	18.3 (0.7)	21.8 (0.8)	Chi2(1-2-3)=41.0, p=0.00
Creencias sobre la incapacidad para controlar aspectos de la bebida	23.4 (1.4)	29 (0.7)	30.2 (1.1)	Chi2(1-2)=10.4, p=0.00; Chi2(1-3)=13.2, p=0.00

Nota. Los datos se muestran en M (DE). NS = no significativo

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 1

Los resultados del Estudio 1 ejemplifican un intento inicial de abordaje dimensional para la evaluación de ciertas características clínicas relevantes del consumo de alcohol. Para llevarlo a cabo, la muestra originalmente integrada por un 'grupo homogéneo de bebedores fuertes' se disgregó mediante un Análisis de Clases Latentes en 3 sub-categorías mutuamente excluyentes (Lanza ST, 2007). El modelo seleccionado tuvo un buen ajuste estadístico y permitió el análisis comparativo de los síntomas. Se observaron claras diferencias entre las clases y se logró identificar un patrón progresivo de gravedad en las características de: a) la gravedad del consumo, b) la frecuencia de intentos fallidos de controlar el consumo y la percepción de la eficacia para controlar el consumo, y c) la intensidad del fenómeno de craving, las cuales serán analizadas a continuación.

En resumen, la Clase 1 tuvo los menores promedios en los puntajes de apetencia (*craving*), en la gravedad del consumo del alcohol, menor cantidad de intentos fallidos de supresión y mayor percepción de eficacia. La Clase 3 se caracterizó por los puntajes más altos en el apetencia (*craving*), en la gravedad del consumo, en la frecuencia de intentos fallidos y tuvieron menor percepción de eficacia para controlar el consumo. Finalmente, la Clase 2 mostró puntajes intermedios entre las Clases 1 y 3 en las mismas variables.

Respecto a la gravedad del consumo, podemos afirmar que las diferencias observadas entre los tres sub-grupos de consumidores fuertes de alcohol de nuestro estudio podrían no haber sido identificadas si el grupo completo se hubiera descrito solamente a través de un diagnóstico categórico que por consenso definiría a los pacientes en un estadio clínico común, e.g. dependientes al alcohol de acuerdo al DSM-IV-TR o la CIE-10, y excepcionalmente hubiera separado a algunos de ellos como usuarios de alcohol con abuso o consumo perjudicial, o como casos sub-umbrales o no-especificados al no cumplir con ciertos criterios diagnósticos (Insel, 2010).

En este sentido, el grupo de trabajo que revisó y actualizó los criterios para tener una representación unidimensional de la gravedad del TUS en el DSM-5 (dividiendo a los casos en leves, moderados o

graves) recomendó que el mejor arreglo debería ser la cuenta simple del número de criterios diagnósticos presentes en los sujetos al momento de la evaluación debido a que otros marcadores clínicos, incluyendo la cantidad y la frecuencia de consumo, no habían mostrado ventajas para la estratificación de la gravedad (Hasin et al, 2013).

Sin embargo, Castaldelli-Maiaa y colaboradores (2015) han documentado que a pesar de que la adopción de un modelo unidimensional del TUA en el DSM-5 mejora la comprensión de las fronteras clínicas de gravedad (comparado con las categorías previas de abuso, dependencia y casos no-especificados del DSM-IV-TR), otros estudios han mostrado una evidencia sólida de la presencia de diferentes clases de usuarios de alcohol cuando se consideran ciertos marcadores, por ejemplo; el reconocimiento (*endorsement*) de criterios específicos de cantidad y frecuencia de bebida, el patrón de consumo a lo largo de la vida, y la presencia de otros problemas clínicos asociados con el consumo de alcohol. De forma paralela con nuestro hallazgo, otros modelos de clases latentes en los que se analizó la gravedad del TUA usando los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR y el DSM-5 reportaron que podrían identificarse al menos 3 o 4 clases de usuarios de alcohol, distribuidos en: casos no-sintomáticos, casos moderados-graves y casos intermedios con alta probabilidad de reconocimiento (*endorsement*) alternante de criterios de cantidad y frecuencia de consumo (Ko, Martins, Kuramoto, & Chilcoat, 2010; McBride, Teesson, Baillie, & Slade, 2011; Castaldelli-Maiaa, y otros, 2015).

Además, desde hace tiempo se ha sugerido que la definición de la gravedad del TUA alcanzada entre las personas que beben podría explicarse en cierto punto por perfiles psicobiológicos de vulnerabilidad, mediados a su vez por factores descritos hasta la actualidad con limitación, incluyendo: antecedentes hereditarios de alcoholismo, estrés en etapas tempranas de la vida, respuesta biológica al estrés, otra psicopatología añadida simultáneamente, y de metabolismo del alcohol (Hesselbrock & Hesselbrock, 2006).

Por otro lado, describir el fenómeno de deterioro del control es importante debido a su potencial para discriminar a los usuarios de alcohol en más categorías además de solamente en bebedores

patológicos y no-patológicos. Por ejemplo, la estimación personal de la eficacia en el control sobre la bebida y la cantidad de intentos de supresión fallidos ha mostrado una correlación positiva moderada con la gravedad de la dependencia al alcohol (Heather, 1993). Adicionalmente, Leeman y colaboradores (Leeman, Fenton, & Volpicelli, 2007; Leeman, Patock-Peckham, & Potenza, 2012) han descrito que el rasgo de deterioro del control podría representar uno de los signos tempranos del desarrollo de un problema con la bebida (incluso en estadios pre-clínicos), y que podría funcionar como un rasgo con valor predictivo de la gravedad una vez que se ha instaurado el TUA.

Finalmente, consideramos que la identificación de un gradiente de intensidad de la apetencia (*craving*) entre las tres clases de bebedores fuertes también ayudaría a describir una parte de la variabilidad del estado cognitivo asociado al uso excesivo del alcohol. Este resultado es consistente con una evaluación previa de otra cohorte de sujetos de la misma población clínica, en la que se observó una correlación entre la intensidad de la apetencia (*craving*), el diagnóstico categórico de dependencia al alcohol y la gravedad dependencia al alcohol (Cordero, 2009).

Diversos autores han planteado el papel fundamental de la apetencia (*craving*) en la conducta de consumo de alcohol y de otras sustancias (Sayette, 2016). Además, su importancia clínica también esta mejor posicionada toda vez que se incluyó como un nuevo criterio para el diagnóstico del TUA en el DSM-5 (Brien, 2013). Específicamente, se ha subrayado que el *craving* puede afectar negativamente a la capacidad de abstenerse del consumo a pesar de las intenciones de llevarlo a cabo (Kranzler, Mulgrew, Modesto-Lowe, & Burleson, 1999), de tal manera que se ha relacionado profundamente como factor de riesgo para tener recaídas en el consumo y, por consiguiente, se ha considerado como un posible blanco del tratamiento médico.

Por otro lado, si bien el objetivo del DSM-5 es proporcionar un lenguaje clínico y de investigación común, la OMS ha enfatizado que la CIE-11 debe priorizar la utilidad clínica en una mayor gama de entornos, además de contar con aplicabilidad global y de validez científica (Grant & Chamberlain, 2016). Debido a esto propuso simplificar los criterios de diagnóstico, de modo que a diferencia de los seis criterios presentes en la CIE-10, la dependencia de sustancias requiere solamente la

presencia de dos o más de tres criterios en la CIE-11. Uno de ellos está relacionado con el concepto de deterioro del control sobre el uso de las sustancias aunque no se destaca la relación intrínseca con el deseo de consumir la sustancia (*craving*) puesto que no es necesario que este presente este fenómeno clínico para hacer uso del criterio (Saunders, 2017).

Es interesante considerar la relación entre la apetencia (*craving*) y la capacidad de tener o perder el control sobre el consumo de alcohol. Por ejemplo, Wardell y colaboradores (Wardell, Ramchandani, & Hendershot, 2015; Wardell, Le Foll, & Hendershot, 2018) mostraron en paradigmas de auto-administración controlada de alcohol que la intensidad de las respuestas subjetivas al alcohol se asociaban con la motivación (i.e. *craving*) para tener más administración de alcohol, y a su vez, esta variable predecía también el nivel de consumo medido por la concentración de alcohol en el aliento. Adicionalmente identificaron que la asociación entre las respuestas subjetivas y la ingesta de alcohol mediada por la apetencia (*craving*) estaba condicionada por el deterioro del control. En general, esto sugiere que el deterioro del control podría reflejar, en parte, una incapacidad de controlar el consumo en asociación con la presencia de un fuerte deseo o impulso de beber.

En relación con nuestras observaciones y la evidencia asociada, actualmente se ha sugerido con mucha fuerza que se requieren marcos conceptuales más amplios para mejorar la comprensión de la heterogeneidad clínica observada en la adicción al alcohol y a otras sustancias (Satel & Lilienfeld, 2014; Hammer, 2013). En este caso, se ha considerado que si esta heterogeneidad se reorganiza en sub-fenotipos, cada uno con un perfil propio en el inicio, la frecuencia, la intensidad y los cambios en el consumo, además de las motivaciones para beber, de la percepción de consecuencias relacionadas con el alcohol y con bases neurobiológicas singulares, podría ayudar a identificar algunos factores psicobiológicos relacionados con el riesgo de consumo excesivo (Hall, 2015).

En este sentido, algunos investigadores (Litten, 2015; Ray, 2016; Kwako, 2016) han expresado que una alternativa para comprender la influencia de los factores que subyacen al consumo excesivo de alcohol (u otras sustancias) es abarcar un mayor conjunto de características neuropsicobiológicas y clínicas en una muestra dimensional desde bebedores ocasionales hasta bebedores excesivos y

recurrentes, y a partir de esa muestra diversa identificar los sub-fenotipos de riesgo para desarrollar un trastorno por uso de alcohol.

En relación con lo anterior, el proyecto de Criterios de Dominio para Investigación (RDoC) del NIMH propone realizar investigación dimensional para el estudio de la fisiopatología subyacente en los trastornos mentales. El abordaje dimensional de los rasgos psicobiológicos que proponen los RDoC permitiría evaluar la gama completa de variabilidad del fenotipo, que a su vez ayudaría a establecer puntos de corte para definir las características generales de una patología (e.g. rangos con severidad leve, moderada o grave) (Cuthbert, 2014; Insel, Cuthbert & Garvey, 2010).

Consideramos que la aparición de sub-fenotipos clínicos de regulación del consumo podría explicarse por la variabilidad de respuestas cognitivas y de comportamiento asociadas a los efectos del alcohol, y esto a su vez podría explicarse por patrones diferenciales de funcionamiento psiconeurobiológico. En este sentido, nuestro modelo completo basado en los lineamientos de los proyectos de RDoC está orientado a la identificación de los factores que podrían mediar la capacidad de tener control en el consumo del alcohol (Sánchez & Cruz-Fuentes, 2016).

Una importante limitación en el análisis de la información para este Estudio 1 se que se tuvo acceso a la información de pacientes del Centro de Ayuda al Alcohólico y sus Familiares, cuyo foco de atención son consumidores fuertes de alcohol. Por lo tanto, no pueden generalizarse las observaciones en los resultados de craving, severidad del consumo del alcohol, frecuencia de intentos fallidos para suspender el consumo y en la percepción de la eficacia para controlar el consumo a una dimensión completa que incluya a sujetos abstemios o consumidores moderados. Cabe destacar que para intentar enmendar esta limitación se propuso llevar a cabo el Estudio 2 que incluyó a sujetos en una dimensión de consumo de alcohol más amplia. A continuación se muestran los resultados del Estudio 2.

RESULTADOS DEL ESTUDIO 2

Características demográficas y antecedentes familiares

La muestra final del Estudio 2 se conformó con la información de 272 sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión. En el Cuadro 12 puede observarse el análisis descriptivo de la muestra completa; por ejemplo, los participantes tuvieron un promedio de edad de casi 40 años (DE=10), con mayores frecuencias de escolarización en el nivel medio y superior. Respecto a los antecedentes familiares, el 65% (n=181) del grupo tuvo el antecedente familiar de cualquier psicopatología y el 29% (n=80) de ellos tuvo al menos un familiar con problemas relacionados con el alcohol, a su vez, la proporción de familiares de primer grado afectados fue de 33% (n=91).

Cuadro 12.

Análisis de Variables Sociodemográficas y Clínicas Basales

		n=272
		M (DE)
Edad		39.8 (10)
		n (%)
Escolarización Individual	Básica	18 (6.6)
	Media	147 (54)
	Superior	107 (39.3)
Escolarización materna	Básica	126 (46.3)
	Media	99 (36.4)
	Superior	47 (17.2)
Familiares con Psicopatología		181 (66.5)
Familiares con Alcoholismo		80 (29.4)
Familiares de primer grado		91 (33.4)

Selección del Modelo de Clases Latentes

Con el propósito de identificar un posible orden dimensional en los patrones de consumo de alcohol en el grupo completo de participantes nuevamente se empleó un Análisis de Clases Latentes. Las variables que se emplearon para discriminar las posibles clases latentes fueron: edad de inicio del consumo, presencia de consumo regular, edad de inicio de consumo regular, edad del primer cambio en la intensidad del consumo, edad del segundo cambio en la intensidad del consumo, número de copas al inicio del consumo, número de copas en episodios de consumo sin exceso, y número de copas en episodios de consumo con exceso, todas ellas forman parte del cuestionario Historial de Consumo de Alcohol a lo Largo de la Vida. Las respuestas individuales dadas se integraron en una matriz que sirvió para analizar los perfiles de bondad de ajuste en modelos con dos, tres, cuatro y cinco clases (Cuadro 13). Se eligió el modelo que dividió al grupo completo de sujetos en cuatro clases debido a que este mostró los mejores valores de bondad de ajuste de acuerdo a los criterios de Nylund (2007), y con él se observó una capacidad de distribución dimensional de las variables de consumo de alcohol más homogénea en comparación con el resto de los modelos. El Cuadro 14 muestra la probabilidad de pertenencia de los sujetos a cada clase en este modelo.

Cuadro 13.

Criterios para selección del modelo con mejor bondad de ajuste

	Número de Clases			
	2	3	4	5
AIC	15491.9	14950.9	14717.4	14486.9
BIC	15643.3	15167.2	14998.6	14833.1
aBIC	15510.1	14977.0	14751.3	14528.7
Entropia	0.996	0.998	0.983	0.985
VLMR*	0.014	1.000	0.582	1.000
LMR*	0.015	1.000	0.5825	1
BLRT*	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

Nota. aBIC = adjusted-Bayesian information criteria; AIC = Akaike information criterion; BIC = Bayesian information criteria; BLRT = bootstrapped likelihood ratio test; LMR = Lo-Mendell-Rubin test; VLMR = Vuong-Lo-Mendell-Rubin test. *p-values.

Adicionalmente se agregó un Anexo 2 al final del presente documento (Cuadros 17 y 18), en el que se ilustran, para fines de comparación, los resultados del modelo que tuvo el segundo mejor ajuste estadístico (i.e. modelo de tres clases).

Cuadro 14.

Probailidad de Pertenencia a Clase

	Clases n (%)			
	1	2	3	4
	79 (29)	70 (26)	83 (30)	40 (15)
1	1.000	0.000	0.000	0.000
2	0.000	1.000	0.000	0.000
2	0.000	0.000	0.982	0.018
3	0.000	0.000	0.023	0.977

Nota. Calidad de clasificación: Entropía 0.983

Análisis de Variables de Consumo entre Clases

En el Cuadro 15 se observa que las cuatro clases tuvieron un promedio de edad de inicio de consumo muy parecido (Clase 1: 16.5 (DE=0.3); Clase 2: 15.9 (DE=0.7); Clase 3: 15.6 (DE=0.3); y Clase 4: 15.4 (DE=0.4)). Los sujetos de la Clase 2 tuvieron menor probabilidad de tener antecedentes familiares de psicopatología y menor probabilidad de tener consumo regular (definido como el consumo de al menos una vez al mes, por al menos seis meses). Se identificaron datos inconsistentes entre las clases en los indicadores de 'edad de inicio de consumo regular' y de 'edad de primer y segundo cambio en la intensidad del consumo', que consideramos que se debió a la inclusión de estas variables para la formación de los modelos y que, probablemente posterior a su inclusión, generó un error de estimación estadística puesto que también se observó en el análisis en el modelo de tres clases (ver el Cuadro 17 en el Anexo 2). Sin embargo, el modelo de cuatro clases que se usó para este análisis si fue capaz de mostrar las diferencias en los promedios en los indicadores de: 'número de copas al inicio del consumo', de 'número de copas en episodios de consumo sin exceso' y en el 'número de copas en episodios de consumo excesivo' entre las clases. Fue así que se pudieron

observar menores promedios de número de copas en la Clase 2, valores intermedios en las Clases 3 y 4, y mayores promedios en los indicadores de número de copas en la Clase 1.

Cuadro 15.

Análisis de Variables de Consumo por Clases Latentes

	1	2	3	4
	79 (29)	70 (26)	83 (30)	40 (15)
Familiares con Psicopatología *	0.684	0.514	0.793	0.632
Edad de inicio del consumo	16.5 (0.3)	15.9 (0.7)	15.6 (0.3)	15.4 (0.4)
Consumo regular *	0.975	0.371	0.976	0.975
Edad de Inicio de consumo regular	22.9 (0.7)	7.8 (0.7)	17.5 (0.4)	22.6 (0.8)
Edad del primer cambio en la intensidad del consumo	29.6 (0.9)	0 (0)	19.9 (0.5)	31.3 (1.2)
Edad del segundo cambio en la intensidad del consumo	0 (0)	0 (0)	23.9 (0.5)	37.6 (1.5)
Número de copas al inicio	5.6 (0.8)	1.2 (0.3)	4.6 (0.5)	5 (0.6)
Número de copas en episodios sin exceso	11.5 (1.6)	1.7 (0.3)	7.7 (0.7)	8.9 (1.1)
Número de copas en episodios con exceso	26.7 (2.8)	7.9 (2)	19.3 (2.2)	30.8 (3.7)

Nota. Los datos se muestran en promedio (M) y desviación estándar (DE). * Los valores de familiares con psicopatología y Consumo Regular se muestran en valor de probabilidad.

A continuación se compararon los perfiles de respuesta entre clases para los instrumentos clinimétricos y cognitivos de: a) la sub-escala de rasgo de ansiedad del Inventario de Rasgo-Estado de Ansiedad, b) los tiempos de reacción en el Test de Clasificación Dimensional de Tarjetas y en el Test de Atención y Control Inhibitorio de Flanker, y c) los ítems representativos de la presencia/severidad de craving de la Escala de Componente Obsesivo-Compulsivo de la Bebida, para identificar la relación con los constructos del RDoC. Adicionalmente se muestran los valores de las nueve dimensiones de psicopatología del SCL-90.

a) Análisis del constructo de Respuesta al Daño Potencial del dominio de Sistemas de Valencia Negativa con la sub-escala de ansiedad-rasgo del Inventario de Rasgo-Estado de Ansiedad entre Clases

En el Cuadro 16 se pueden observar las diferencias en el puntaje de ansiedad-rasgo. Específicamente se observa que la Clase 2 que anteriormente mostró menor probabilidad de incluir sujetos con consumo regular y menor consumo estimado en el número de copas, también mostró menor severidad en la sub-escala de ansiedad-rasgo comparado con las Clases 1 y 4 ($\chi^2(1-2)=9.6, p=0.00$; $\chi^2(2-4)=4.9, p=0.02$). De igual manera, los sujetos de la Clase 3 que habían mostrado un consumo intermedio en el número de copas, también tuvo los puntajes de severidad intermedia en la sub-escala de rasgo de ansiedad comparado con la Clase 1 ($p=0.02$).

Al realizar el mismo análisis de los valores en un modelo de tres clases se conservaron las diferencias estadísticas entre las clases (ver el Cuadro 18 en el Anexo 2).

b) Análisis del constructo de Control Cognitivo del dominio de Sistemas Cognitivos evaluado con los tests cognitivos entre Clases

Propusimos incluir dos pruebas cognitivas como unidades de análisis para estimar la variabilidad del control cognitivo como posible mediadora de la capacidad para regular el comportamiento de consumo de alcohol, para tal fin se usaron el Test de Clasificación Dimensional de Tarjetas y el Test de Atención y Control Inhibitorio de Flanker. Sin embargo, para ninguna de las dos pruebas se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje entre los sujetos de las cuatro clases del modelo (Ver Cuadro 16). Tampoco para el caso del modelo de tres clases se logró demostrar discriminación entre clases (ver el Cuadro 18 en el Anexo 2).

c) Análisis del constructo de Aprendizaje de la Recompensa del dominio de Sistemas de Valencia Positiva evaluado con los factores de craving de la Escala de Consumo Obsesivo-Compulsivo de la Bebida entre Clases

Respecto al craving evaluado con los factores de pensamientos, sentimientos e intención de la conducta de la Escala de Componente Obsesivo-Compulsivo de la Bebida, identificamos importantes contrastes entre los sujetos de las cuatro clases. En el Cuadro 16 se observa que los sujetos de la

Clase 2 tuvieron menores promedios en el factor de pensamientos en comparación con las Clases 1, 3 y 4 ($p=0.00$), igual que en el factor de sentimientos ($p=0.00$), y en el factor de intención de la conducta ($p=0.00$).

También es importante destacar que los sujetos de la Clase 1, que previamente mostraron los mayores promedios en el número de copas de consumo, tuvieron promedios intermedios en el factor de pensamientos en comparación con los valores menores de la Clase 2 ($p=0.00$) y mayores de las Clases 3 ($p=0.00$) y 4 ($p=0.01$), e igualmente en los factores de sentimientos ($p=0.00$) y de intención de la conducta ($p=0.00$) de la apetencia (*craving*).

Las diferencias observadas en los puntajes de los factores de craving entre los sujetos en el modelo de cuatro clases también se replicó entre los sujetos en el modelo de tres clases (ver el Cuadro 18 en el Anexo 2).

Finalmente, en la parte inferior del Cuadro 16 se resume el análisis de las dimensiones del SCL-90 (somatización, obsesiones, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, fobias, ideación paranoide, y psicoticismo) que nos ayudaron a valorar la posible interacción de síntomas de psicopatología general entre las clases del modelo. En general, también puede observarse que la Clase 2 mostró menores puntajes en todas las dimensiones en comparación con la Clase 1, y en particular hubo diferencias significativas entre la Clase 2 y las Clases 3 y 4 en las dimensiones de somatizaciones, obsesiones, ansiedad, fobias y psicoticismo.

Cuadro 16.

Análisis de Variables Clínicas y Cognitivas por Clases Latentes

		1	2	3	4	Estadístico
		79 (29)	70 (26)	83 (30)	40 (15)	
Ansiedad - Rasgo		2.3 (0.05)	2.0 (0.07)	2.2 (0.05)	2.3 (0.07)	Chi2(1-2) p=0.00; Chi2(1-3) p=0.02; Chi2(2-4) p=0.02
Ansiedad - Estado		2.4 (0.2)	2.4 (0.2)	2.2 (0.3)	2.4 (0.2)	NS
Test Clasificación Dimensional de Tarjetas						
	Puntaje calculado	7.6 (1.3)	7.8 (0.9)	7.65 (1.6)	7.64 (1.3)	NS
	Tiempo de reacción	29.3 (1.5)	27.1 (1.1)	29.2 (1.2)	30.5 (1.5)	NS
Test de Atención y Control Inhibitorio de Flanker						
	Puntaje calculado	7.7 (0.8)	7.8 (0.8)	7.7 (0.9)	7.5 (0.8)	NS
	Tiempo de reacción	18.5 (0.6)	18.6 (0.7)	18.8 (0.7)	19.8 (0.9)	NS
Craving	Pensamientos	1.4 (0.06)	1.2 (0.06)	1.9 (0.1)	1.8 (0.1)	Chi2(1-2) p=0.00; Chi2(1-3) p=0.00; Chi2(1-4) p=0.01; Chi2(2-3) p=0.00; Chi2(2-4) p=0.00
	Sentimientos	1.2 (0.07)	1.02 (0.04)	1.6 (0.09)	1.4 (0.1)	Chi2(1-2) p=0.00; Chi2(1-3) p=0.00; Chi2(2-3) p=0.00; Chi2(2-4) p=0.00
	Intención conductual	1.5 (0.07)	1.3 (0.06)	1.7 (0.07)	1.9 (0.1)	Chi2(1-2) p=0.02; Chi2(1-3) p=0.02; Chi2(1-4) p=0.01; Chi2(2-3) p=0.00; Chi2(2-4) p=0.00
SCL-90	Somatizaciones	1.6 (0.1)	1.4 (0.1)	1.5 (0.1)	1.7 (0.1)	Chi2(2-4) p=0.05
	Obsesiones	2.1 (0.1)	1.7 (0.1)	1.8 (0.1)	2.1 (0.1)	Chi2(1-2-3-4) p=0.04
	Sensibilidad Interpersonal	1.6 (0.1)	1.3 (0.1)	1.5 (0.1)	1.6 (0.1)	Chi2(1-2) p=0.02
	Depresión	1.9 (0.1)	1.5 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.2)	Chi2(1-2) p=0.00
	Ansiedad	1.8 (0.1)	1.4 (0.1)	1.7 (0.1)	1.8 (0.2)	Chi2(1-2) p=0.00; Chi2(2-3) p=0.02; Chi2(2-4) p=0.02
	Hostilidad	1.6 (0.1)	1.3 (0.1)	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	Chi2(1-2) p=0.04
	Fóbias	1.2 (0.06)	1.1 (0.05)	1.3 (0.07)	1.4 (0.2)	Chi2(1-2) p=0.03; Chi2(2-3) p=0.01; Chi2(2-4) p=0.02
	Ideación Paranoide	1.8 (0.1)	1.4 (0.1)	1.6 (0.1)	1.7 (0.2)	Chi2(1-2) p=0.01
	Psicoticismo	1.5 (0.1)	1.2 (0.07)	1.4 (0.08)	1.5 (0.2)	Chi2(1-2) p=0.00; Chi2(2-3) p=0.03; Chi2(2-4) p=0.04
	ISG	1.7 (0.1)	1.3 (0.07)	1.5 (0.08)	1.7 (0.1)	Chi2(1-2) p=0.00; Chi2(2-3) p=0.04; Chi2(2-4) p=0.01

Nota. Los datos se muestran en promedio (M) y desviación estándar (DE).

DISCUSIÓN DEL ESTUDIO 2

En años recientes diversos autores han señalado la importancia (y en cierta medida necesidad) de estudiar la heterogeneidad de las conductas de consumo de alcohol y otras sustancias que se aprecian entre los individuos con una adicción. Se ha postulado que esta heterogeneidad conductual podría entenderse por la participación simultánea, pero diferenciada, de varios mecanismos o circuitos cerebrales, de los cuales en varios casos se tiene evidencia importante de su papel en la ejecución de procesos cognitivos y emocionales subyacentes (Litten, 2015; Kwako, 2016; Ray, 2016).

Más aún, de manera paralela a esa propuesta también se ha planteado el indispensable requerimiento de desarrollar y evaluar modelos alternativos de investigación cuyo punto de contraste sea el análisis de los rasgos de funcionamiento psicobiológico asociados a un fenómeno clínico dentro de un espectro entre lo normal y lo patológico, dejando así de lado la ortodoxa comparación dicotómica de caso-no caso (NIMH, 2013; NIMH, 2020).

Es así que, a diferencia del Estudio 1 en el que se analizó la información de un grupo clínico de bebedores fuertes, en el Estudio 2 se intentó probar si el rasgo de ansiedad, el control cognitivo y la respuesta a la recompensa podrían desempeñar un papel relevante en la capacidad de controlar el consumo de alcohol en individuos a lo largo de un continuum entre no bebedores y bebedores fuertes.

Cabe remarcar que esta aproximación metodológica intentó estar en conformidad con al menos tres de los principios fundamentales de la propuesta de Criterios de Dominio para Investigación, ya que en primer lugar se intentó incluir la variación de una característica tanto como nos fue posible (i.e. conducta de consumo de alcohol) en un rango completo entre lo normal y lo anormal. Asimismo, se trató de identificar una posible asociación entre algunas alteraciones en los mecanismos cognitivos/afectivos funcionales con la aparición y la gravedad del síntoma estudiado (i.e. control del consumo). Por último, se emplearon mediciones de auto-reporte y paradigmas cognitivos como unidades de análisis (Cuthbert & Insel, 2013).

Si bien los sujetos de nuestro estudio tuvieron promedios de edad de inicio de consumo muy semejantes entre las clases (entre los 15.4 y 16.5 años), con el modelo se logró identificar contrastes en la intensidad del consumo entre ellas, definidos aquí de forma arbitraria como: grupo con consumo muy bajo (Clase 2), grupo con consumo bajo (Clase 3), grupo con consumo medio (Clase 4) y grupo con consumo alto (Clase 1). Este hallazgo en conjunto con las probabilidades de tener antecedentes familiares de psicopatología/alcoholismo de cada sub-grupo justificaría intentar llevar a cabo una búsqueda de los factores asociados a la variabilidad en el número de copas que ingirieron cuando empezaron a beber y en los episodios de consumo sin exceso y con exceso.

Tradicionalmente se ha observado que el volumen de alcohol ingerido está asociado con una amplia diversidad de consecuencias para la salud (incluyendo a algunos efectos considerados como benéficos). A pesar de que los indicadores como la cantidad, la frecuencia y la variabilidad del consumo han sido estimados como los tres indicadores más confiables y válidos en los estudios epidemiológicos por su capacidad predictiva en los efectos del alcohol sobre la salud a largo plazo (Rehm, 1998; Sobell & Sobell, 2004), ha sido imposible usarlos en la práctica clínica para identificar un umbral respecto al control o al deterioro del control en la bebida.

El fenómeno de 'deterioro del control', definido como el fracaso en la intención consciente de limitar la cantidad de alcohol en una situación o de mantenerse en abstinencia, ha sido señalado como una de las facetas más relacionadas con el concepto de la adicción. Sin embargo, desde hace mucho tiempo se describió que podría representar un factor independiente debido a que, por un lado, en una proporción de sujetos afectados ésta característica inició más temprano que tarde en el proceso de dependencia (Heather, 1995), y por el otro, se ha identificado que los adultos jóvenes con consumo fuerte tienen más probabilidades de tener más problemas relacionados con la bebida (Leeman, Beseler, Helms, Patock-Peckham, Wakeling & Kahler, 2014; Leeman, Patock-Peckham & Potenza, 2012).

Uno de los objetivos del Estudio 2 fue analizar si el nivel de ansiedad-rasgo, como unidad de análisis del constructo de Respuesta al Daño Potencial del dominio de Sistemas de Valencia Negativa, podría tener una asociación como posible mediador del consumo de alcohol. Esto es debido a que el funcionamiento alto de este rasgo psicobiológico podría desencadenar respuestas de vigilancia y prevención ante la percepción de amenaza en las situaciones de consumo (NIMH, 2020). Sin embargo, nuestro modelo mostró datos en sentido inverso, toda vez que los participantes con consumo muy bajo (Clase 2) tuvieron el menor puntaje de ansiedad comparado con los participantes con consumo medio (Clase 4) y alto (Clase 1), igual que los participantes con consumo bajo (Clase 3) en comparación con los sujetos con consumo alto (Clase 1).

Esta observación hace sentido con la noción clínica de que los individuos que experimentan un mayor reforzamiento subjetivo del alcohol por el alivio del displacer (e.g. tensión o ansiedad) tienen mayor probabilidad de beber más, es decir, *el consumo parece ser la consecuencia de tener ansiedad* en algunos sujetos (Villarosa-Hurlocker & Madson, 2019).

Adicionalmente, ese argumento se apoyaría del modelo teórico que sugiere que existe una asociación entre ciertos rasgos de personalidad de alto orden dependientes de ciertos circuitos cerebrales con la vulnerabilidad para desarrollar una adicción. Por ejemplo, uno de ellos ha sido el rasgo denominado ‘emocionalidad negativa’ que representa una dimensión de sensibilidad a señales de castigo con emociones como ansiedad, enojo, culpa, envidia y ánimo triste, en la que están involucradas estructuras cerebrales como la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal ventromedial y la amígdala. Los individuos con esta característica tienen más probabilidad de responder peor a situaciones de estrés, a que interpreten las situaciones comunes como amenazantes y a mostrar desesperación por frustraciones menores, y en consecuencia la emocionalidad negativa jugaría a favor del consumo (Belcher, Volkow, Moeller, & Ferre, 2014).

Por otro lado, podría ser que estos sistemas emocionales se encuentren relacionados simultáneamente con la actividad de otras funciones psicobiológicas para la ejecución de una conducta. Por ejemplo, tanto en modelos animales (George, et al, 2012) como en estudios en

humanos (Gowin, Sloan, Stangl, Vatsalya, & Ramchandani, 2017), han sido asociadas múltiples funciones cognitivas con la modulación de la preferencia de consumo debido al efecto conjunto que ejercen en el aprendizaje de la recompensa, en las memorias asociadas al consumo y en la toma de decisiones sobre beber o no beber, entre otros (Tiffany, 1999; Tiffany & Conklin, 2000).

Es por esto que consideramos en otro de los objetivos que un constructo del dominio de Sistemas Cognitivos de la matriz de RDoC, denominado Control Cognitivo, podría ser relevante en el estudio de la capacidad para ejercer control sobre el consumo de alcohol toda vez que involucra la actividad de varios procesos, incluyendo: la capacidad de seleccionar una meta, mantener y actualizar las representaciones del objetivo, la supervisión del rendimiento y otras formas de adaptación. La puesta en práctica de estos procesos explicaría el resultado de selección, inhibición o extinción de una conducta (NIMH, 2013).

Sin embargo, al poner a prueba esta variable en nuestro modelo no logramos identificar diferencias en el control cognitivo entre los participantes con consumo de alcohol muy bajo (Clase 2), bajo (Clase 3), medio (Clase 4) y alto (Clase 1). Tanto el Test Clasificación Dimensional de Tarjetas, como el Test de Atención y Control Inhibitorio de Flanker mostraron tiempos de reacción muy semejantes entre las clases de bebedores a pesar de su organización de acuerdo a la cantidad de copas que beben.

Quizás este resultado se puede explicar por la forma de aplicación de las pruebas o por la exactitud en la evaluación del desempeño. Es decir, aunque la aplicación de las pruebas cognitivas del NIH Toolbox a través de un dispositivo electrónico (tableta) se encuentra adecuadamente validada y es confiable, no debe descartarse la importancia de un aplicador experto en las pruebas debido a que este puede tener un papel crítico para asegurar que los participantes entiendan las instrucciones y que realicen el esfuerzo necesario de forma consistente durante la ejecución. Además, es probable que la presencia de un evaluador sea particularmente importante al examinar a personas que puedan tener condiciones cognitivas o emocionales que puedan comprometer la validez de la evaluación (Heaton, et al, 2014).

No obstante el resultado, debe destacarse el importante papel que han mostrado las funciones cognitivas en la regulación del consumo de sustancias. Por ejemplo, por un lado existe una amplia evidencia de la ejecución fisiológica y patológica de funciones ejecutivas como planeación, memoria de trabajo, flexibilidad, control inhibitorio y monitoreo de conductas dirigidas a una meta cuando se realizan comparaciones entre sujetos sanos y sujetos con diagnóstico categórico de dependencia al alcohol (Brion, y otros, 2017; Copersino, 2017), y en otro sentido, también se han estudiado algunas de estas funciones cognitivas en sujetos más como factor de vulnerabilidad que como consecuencia previo al desarrollo de un estado adictivo (Tarter, et al, 2003; Porjesz & Li, 2007; Volkow & Baler, 2014).

Finalmente, debido a que el alcohol es una sustancia que psicofarmacológicamente genera estados de relajación y placer en función de la cantidad y frecuencia de su uso, nuestro tercer objetivo fue asociar al craving como unidad de análisis del constructo de Aprendizaje de la Recompensa del dominio de Sistemas de Valencia Positiva con la variabilidad de consumo de alcohol, puesto que involucra mecanismos de asimilación de información de un estímulo, y de las acciones y contextos que predicen la obtención de reforzamientos positivos/placenteros (NIMH, 2013). Sin embargo, aunque el grupo con consumo de alcohol muy bajo (Clase 2) de nuestro estudio si mostró los menores promedios en los factores de craving en comparación con los grupos de mayor consumo, hubo inconsistencias entre el nivel de consumo y los puntajes de craving de los tres sub-grupos restantes.

Si bien es útil el estudio del craving dentro de una dimensión amplia de consumo de alcohol que incluya a sujetos no afectados, aún es necesario tener mayor información para la comprensión adecuada del papel que desempeña este fenómeno. Litten y colaboradores (2015) explican que el craving, definido de manera sencilla en las clasificaciones diagnósticas como el deseo o impulso intenso por beber, puede ser separado en dos facetas, una es la recompensa (es decir, la conducta de búsqueda inducida directamente por el alcohol o por estímulos relacionados con él), y la otra es el alivio (es decir, la conducta de búsqueda de alcohol provocada por un factor estresante agudo o

un estado de estrés). Adicionalmente se ha sugerido que este fenómeno tiene un papel crucial en la mediación de la predicción de la recompensa por el procesamiento de la información en la corteza prefrontal proveniente de los ganglios basales, que incluiría alteraciones en la codificación de los estímulos y consecuentemente vulnerabilidad para el consumo (Jokisch,, Roser, Juckel, Daum, & Bellebaum, 2014).

Nosotros consideramos que explorar la influencia que tienen, de forma individual o de forma integrada, los factores psiconeurobiológicos que modulan del control del consumo de alcohol a lo largo de una dimensión amplia de consumo mejorará la comprensión del papel que desempeñan en el riesgo de desarrollar un TUA.

Si bien el LCA nos permitió generar sub-grupos de individuos que compartieron algunas semejanzas en el patrón de consumo, también es justo reconocer que no nos ayudó a identificar diferencias sustanciales en los rasgos que propusimos para explicar la variación en el control del consumo del alcohol. McBride y colaboradores (2011) recomiendan que se debe ser consciente que pueden haber retos asociados con la aplicación de los modelos de análisis por factores, de clases latentes o mixtos en el estudio dimensional del diagnóstico de los trastornos por uso de sustancias, incluida la dificultad de identificar un ‘modelo ganador’ cuando se comparan sobre la base de los índices de bondad de ajuste solamente, por ejemplo, los modelos también pueden estimarse dependiendo de las hipótesis que se hagan sobre la estructura de los criterios usados para el diagnóstico o por el tipo de población específica en el que se estudian.

Por lo tanto, aunque sea imperativo buscar perfeccionar el modelamiento de clases en nuestro estudio, ya sea por la selección de variables o por la bondad de ajuste (Lanza & Collins, 2006) es importante remarcar una pregunta válida: ¿existen características dominantes que en el fondo ayudarían a clasificar eficazmente a los sujetos con conductas heterogéneas de consumo, y si es posible, esas características podrían servir también para intentar identificar eficazmente a los sujetos con mayor vulnerabilidad para desarrollar el consumo excesivo de alcohol? (UCLA, 2020).

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 2

Aún existe una considerable brecha de conocimientos con respecto a la comprensión de la heterogeneidad de las conductas de consumo de alcohol y otras sustancias, y en el sentido opuesto también hay mucha información superpuesta sobre algunos mecanismos relacionados con las conductas adictivas. Los enfoques diagnósticos actuales (i.e. CIE y DSM) nos dicen poco sobre la naturaleza específica del trastorno en un individuo determinado y qué componentes subyacentes podrían ser los más relevantes para abordar en el tratamiento.

A pesar de sus limitaciones, el Estudio 2 representó un esfuerzo de investigación importante puesto que incluyó tres rasgos psicobiológicos ampliamente asociados con el fenómeno de consumo de sustancias en un análisis dimensional de la capacidad de ejercer control sobre el alcohol, siguiendo los lineamientos principales del proyecto de Criterios de Dominio para Investigación (RDoC). El desarrollo de proyectos RDoC prometen ser un paso importante en la integración de toda esta información y serán más importantes en tanto puedan incluir a poblaciones más grandes y heterogéneas, así como incluir la mayor cantidad de rasgos implicados en el fenómeno de adicción.

Finalmente, la importancia de identificar rasgos integrados de funcionamiento asociados a las conductas adictivas en modelos dimensionales podría mejorar nuestra capacidad para identificar a pacientes con síntomas tempranos en síndromes complejos/heterogéneos, que a su vez ayuden a sugerir intervenciones selectivas (e.g., diferentes tipos de psicoterapias o medicamentos) de acuerdo a nuestra comprensión de la enfermedad, las comorbilidades y los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría.
- Anderson P, Gual A, C. J. (2008). *Alcohol y atención primaria de la salud*. Washington, D.C.: Biblioteca Sede OPS. Retrieved from http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_atencion_primaria.pdf
- Anton, R. F., Moak, D. H., & Latham, P. (1995). The Obsessive Compulsive Drinking Scale: A Self-Rated Instrument for the Quantification of Thoughts about Alcohol and Drinking Behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01475.x>
- Baskin-Sommers, A., & Foti, D. (2015). Abnormal reward functioning across substance use disorders and major depressive disorder: Considering reward as a transdiagnostic mechanism. *International Journal of Psychophysiology*, *98*(2), 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.01.011>
- Benjet, Borges, Medina-Mora, & Méndez. (2013). Chronic childhood adversity and stages of substance use involvement in adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, *131*(1–2), 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.12.002>
- Blazer, D. G. (1996). Alcohol and drug problems. *The American Psychiatric Press Textbook of Geriatric Psychiatry*, *10*, 341–356.
- Brien, C. P. O., Ph, D., Auriacombe, M., Bucholz, K., Ph, D., Budney, A., ... Ph, D. (2013). DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale, (August), 834–851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Caraveo-Anduaga, J. J., & Bermúdez, E. C. (2002). Los trastornos psiquiátricos y el abuso de sustancias en México: Panorama epidemiológico. *Salud Mental*.
- Compton, W. M., Dawson, D. A., Conway, K. P., Brodsky, M., & Grant, B. F. (2013). Transitions in illicit drug use status over 3 years: a prospective analysis of a general population sample. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(6), 660–70. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12060737>
- Cordero, M., Solís, L., Cordero, R., Torruco, M., & Cruz-Fuentes, C. (2009). Factor structure and concurrent validity of the obsessive compulsive drinking scale in a group of alcohol-dependent subjects of Mexico city. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00937.x>
- Cruz Fuentes, C., Lopez Bello, L., Blas García, C., Gonzalez Macías, L., & Chavez Balderas, R. (2005). Datos sobre la validez y confiabilidad de la Symptom Check List 90 (SCL90) en una muestra de sujetos mexicanos. *Salud Mental*, *28*(1), 72–81. Retrieved from http://revistasaludmental.mx/index.php/salud_mental/article/view/1037/1035
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, *11*(1), 126. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>
- Dawson, D. A., Grant, B. F., & Li, T.-K. (2005). Quantifying the Risks Associated With Exceeding Recommended Drinking Limits. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *29*(5), 902–908. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000164544.45746.A7>

- Dawson, D. A., Ph, D., Conway, K. P., Ph, D., Brodsky, M., Grant, B. F., & Ph, D. (2013). Prospective Analysis of a General Population Sample, (June), 660–670.
- de Wildt, W. a J. M., Lehert, P., Schippers, G. M., Nakovics, H., Mann, K., & van den Brink, W. (2005). Investigating the structure of craving using structural equation modeling in analysis of the obsessive-compulsive drinking scale: a multinational study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(4), 509–516.
<https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000158844.35608.48>
- Feinstein, A. R. (1985). *Clinical epidemiology : the architecture of clinical research*. W.B. Saunders Company.
- Figuee, M., Pattij, T., Willuhn, I., Luijckes, J., van den Brink, W., Goudriaan, A., ... Denys, D. (2016). Compulsivity in obsessive–compulsive disorder and addictions. *European Neuropsychopharmacology*, 26(5), 856–868.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.003>
- Franken, I., & van de Wetering, B. (2015). Bridging the gap between the neurocognitive lab and the addiction clinic. *Addictive Behaviors*, 44, 108–114.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.11.034>
- Fröhlich, F., Sellers, K., & Cordle, A. (2015). Targeting the neurophysiology of cognitive systems with transcranial alternating current stimulation. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(2), 145–167. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.992782>
- Hamm, Richter, Pané-Farré, Westphal, Wittchen, Vossbeck-Elsebusch, ... Deckert. (2016). Panic disorder with agoraphobia from a behavioral neuroscience perspective: Applying the research principles formulated by the Research Domain Criteria (RDoC) initiative. *Psychophysiology*, 53(3), 312–322. <https://doi.org/10.1111/psyp.12553>
- Harrington, M., Robinson, J., Bolton, S.-L., Sareen, J., & Bolton, J. M. (2011). A Longitudinal Study of Risk Factors for Incident Drug Use in Adults: Findings from a Representative Sample of the US Population. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 56(11), 686–695.
<https://doi.org/10.1177/0706743711105601107>
- Hasin, D., Hatzenbuehler, M., Keyes, K., & Ogburn, E. (2006). Substance use disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , fourth edition (DSM-IV) and International Classification of Diseases , tenth edition (ICD-10). *American Psychiatric Association*, 3(3), 72–84. <https://doi.org/doi:10.1046/j.1360-0443.95.8s2.19.x>
- Hasin, D. S., Stinson, F. S., Ogburn, E., & Grant, B. F. (2007). Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States. *Arch Gen Psychiatry*.
- Heather, N., Tebbutt, J. S., Mattick, R. P., & Zamir, R. (1993). Development of a scale for measuring impaired control over alcohol consumption: a preliminary report. *Journal of Studies on Alcohol*, 54(6), 700–709.
- Hesselbrock, V., & Hesselbrock, M. (2006). Are there empirically supported and clinically useful subtypes of alcohol dependence? *Addiction*. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01596.x>
- Hesselbrock, V., & Hesselbrock, M. (2012). Multidimensional subtypes of alcohol dependence as diagnostic tool. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvie, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., ... Wang, P. (2010). Research

- Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *The American Journal of Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Institute for Health Metrics and Evaluation, U. of W. (2015). Global Burden of Disease. Retrieved July 31, 2017, from <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2014: Reporte de Alcohol. Villatoro-Velázquez JA, Fregoso Ito, D., Bustos Gamiño, Oliva Robles, N., M., Mujica Salazar, A., Martín del Campo Sánchez, R., Nanni Alvarado, R. y Medina-Mora ME.. México DF, México: INPRFM; 2015.
- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Alcohol. Villatoro-Velázquez JA., Resendiz Escobar E., Mujica Salazar A., Bretón-Cirett M., Cañas-Martínez V., Soto-Hernández I., Fregoso-Ito D., Fleiz-Bautista C., Medina-Mora ME., Gutiérrez-Reyes J., Franco-Núñez A., Romero-Martínez M. y Mendoza-Alvarado L. Ciudad de México, México: INPRFM; 2017.
- Kaiser, T., & Feng, G. (2015). Modeling psychiatric disorders for developing effective treatments. *Nature Medicine*, 21(9), 979–988. <https://doi.org/10.1038/nm.3935>
- Kirmayer, L., & Crafa, D. (2014). What kind of science for psychiatry? *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 435. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.00435>
- Koob, G. F. (2001). Drug addiction, reward dysregulation and allostasis. *British Journal of Pharmacology*, 134(0). Retrieved from isi:000172372400195
- Koob, G. F. (2014). Frameworks of Alcohol Addiction: Alcohol Addiction as a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Neurobiology of Alcohol Dependence*, 4(August), 3–28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405941-2.00001-8>
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2006). *Neurobiology of Addiction*. (Elsevier Inc., Ed.). Oxford, U.K.
- Kupfer, D. (2013). Statement by David Kupfer, MD Chair of DSM-5 Task Force Discusses Future of Mental Health Research, 8640.
- Kwako, L., Momenan, R., Litten, R., Koob, G., & Goldman, D. (2016). Addictions Neuroclinical Assessment: A Neuroscience-Based Framework for Addictive Disorders. *Biological Psychiatry*, 80(3), 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.024>
- Ledford, H. (2013). Psychiatry framework seeks to reform diagnostic doctrine. *Nature*, 1–5. <https://doi.org/10.1038/nature.2013.12972>
- Leeman, R. F., Beseler, C. L., Helms, C. M., Patock-Peckham, J. A., Wakeling, V. A., & Kahler, C. W. (2014). A Brief, Critical Review of Research on Impaired Control Over Alcohol Use and Suggestions for Future Studies. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(2), 301–308. <https://doi.org/10.1111/acer.12269>
- Leshner, A. I. (1999). Science is revolutionizing our view of addiction - And what to do about it: Editorial. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 1–3.
- Li, T., Hewitt, B., & Grant, B. (2007). The Alcohol Dependence Syndrome, 30 years later: a commentary. *Addiction*, 102(10), 1522–1530. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01911.x>
- Litten, R. Z., Ryan, M. L., Falk, D. E., Reilly, M., Fertig, J. B., & Koob, G. F. (2015). Heterogeneity of

- alcohol use disorder: Understanding mechanisms to advance personalized treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(4), 579–584. <https://doi.org/10.1111/acer.12669>
- MacNamara, A., & Phan, K. L. (2016). Psychobiological operationalization of RDoC constructs: Methodological and conceptual opportunities and challenges. *Psychophysiology*, 53(3), 406–409. <https://doi.org/10.1111/psyp.12587>
- Medina Mora, M. E., Borges, G. L., Muñoz, C. B. C., Blanco Jaimes, J., Fleiz Bautista, C., Villatoro Velázquez, J., ... Aguilar-Gaxiola, S. (2003). Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la encuesta nacional de epidemiología. *Salud Mental*. <https://doi.org/10.5585/EccoS.n37.5829>
- Morris, S. E., & Cuthbert, B. N. (2012). Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(1), 29–37. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577302>
- National Institutes of Health and Northwestern University. (2006-2020). Retrieved June 14, 2013, from <https://nihtoolbox.desk.com/>
- Niaaa. (2006). NATIONAL EPIDEMIOLOGIC SURVEY ON ALCOHOL AND RELATED CONDITIONS NESARC's Unique Design. Retrieved from <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa70/AA70.pdf>
- NIMH. (2013). Research Domain Criteria. Retrieved June 14, 2013, from <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
- NIMH. (2020). Definitions of the RDoC Domains and Constructs. Retrieved February 20, 2020, from <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/definitions-of-the-rdoc-domains-and-constructs.shtml>
- Nusslock, & Alloy. (2017). Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC and translational neuroscience perspective. *Journal of Affective Disorders*, 216, 3–16. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.001>
- Porjesz, B., Rangaswamy, M., Kamarajan, C., Jones, K. A., Padmanabhapillai, A., & Begleiter, H. (2005). The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. *Clinical Neurophysiology*, 116(5), 993–1018. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.12.016>
- Rojas-Carrasco, K. (2010). Validación del Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado en padres con un hijo en terapia intensiva. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 48(5), 491–496. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2010/im105e.pdf>
- Russell, M., Marshall, J. R., Trevisan, M., Freudenheim, J. L., Chan, A. W. K., Markovic, N., ... Priore, R. L. (1997). Test-Retest Reliability of the Cognitive Lifetime Drinking History. *American Journal of Epidemiology*, 146(11), 975–981. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009225>
- Secretaría de Salud. (2012). Encuesta Nacional De Adicciones. Reporte de alcohol. *Encuesta Nacional De Adicciones*.
- Sher, K. (2015). Moving the Alcohol Addiction RDoC Forward. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(4), 591–591. <https://doi.org/10.1111/acer.12661>
- Sobell, L. C., & Sobell, M. B. (2004). Alcohol Consumption Measures. *Assessing Alcohol Problems: A Guide for Clinicians and Researchers*, 75–100. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0357-5>
- Solis, L., Cordero Martha, Cordero Roberto, & Martínez Martha. (2007). Caracterización del nivel

- de dependencia al alcohol entre habitantes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 30(6), 62–68. Retrieved from http://revistasaludmental.mx/index.php/salud_mental/article/view/1201
- Squillace Louhau, M., Picón Janeiro, J., & Schmidt Schmidt, V. (2015). Juego de Cartas, una tarea para la evaluación de toma de decisiones riesgosas. Aportes a la validez ecológica y de constructo. *Neuropsicología Latinoamericana*, 7(3). Retrieved from http://neuropsicolatina.org/index.php/Neuropsicologia_Latinoamericana/article/view/240
- Stockwell, T., & Chikritzhs, T. (2000). *Guia Internacional para vigilar el consumo de alcohol y sus consecuencias sanitarias*. Washington, D.C.: OMS. Retrieved from http://www.who.int/substance_abuse/publications/monitoring_alcohol_consumption_spanish.pdf
- Sullivan, E. V, Fama, R., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2002). A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology*, 16(1), 74–83. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.16.1.74>
- Tiffany, S. T. (1999). Cognitive concepts of craving. *Alcohol Research & Health : The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 23(3), 215–224.
- Tiffany, S. T., & Conklin, C. A. (2000). HUMAN MODELS IN CRAVING RESEARCH A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction*, 95(2), 145–153. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.95.8s2.3.x>
- Tirado Durán, E. (2006). Evaluacion neuropsicológica y neurocirugía psiquiátrica. *Salud Mental*, 29(1), 13–17. Retrieved from http://revistasaludmental.mx/index.php/salud_mental/article/view/1085/1083
- Volkow, N. D., & Baler, R. D. (2014). Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology*, 76(PART B), 235–249. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.007>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., Swanson, J. M., & Telang, F. (2007). Dopamine in Drug Abuse and Addiction. *Archives of Neurology*, 64(11), 1575–1579. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1575>
- Weisner, C. (2015). Implications of an alcohol addiction RDoC for delivery science research and clinical care. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(4), 593–593. <https://doi.org/10.1111/acer.12662>
- World Health Organization. (2014). *Global Status Report on Alcohol and Health 2014*. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf
- World Health Organization. (2018). *Global Status Report on Alcohol and Health 2018*. Retrieved from http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/51352/OPSNMH19012_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Yip, S., & Potenza, M. (2016). Application of Research Domain Criteria to childhood and adolescent impulsive and addictive disorders: Implications for treatment. *Clinical Psychology Review*, *Epub ahead of print*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.11.003>
- Young, Winstanley, Brady, A. M., & Hall, F. S. (2017). Research Domain Criteria versus DSM V: How does this debate affect attempts to model corticostriatal dysfunction in animals? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 76(Pt B), 301–316. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.029>

Zoellner, & Foa. (2016). Applying Research Domain Criteria (RDoC) to the study of fear and anxiety: A critical comment. *Psychophysiology*, *53*(3), 332–5. <https://doi.org/10.1111/psyp.12588>

Lanza, S., & Collins, L. (2006). A Mixture Model of Discontinuous Development in Heavy Drinking From Ages 18 to 30: The Role of College Enrollment. *Journal of Studies on Alcohol*, *552*-562.

Castaldelli-Maiaa, J., Silveira, C., Siu, E., Wang, Y., Milhorança, I., Alexandrino-Silva, C., . . . Martins, S. (2015). DSM-5 latent classes of alcohol users in a population-based sample: Results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. *Drug Alcohol Depend*, *136*, 92-99.

Leeman, R., Fenton, M., & Volpicelli, J. (2007). Impaired Control and Undergraduate Problem Drinking. *Alcohol Alcohol*, *42*(1), 42-48.

Leeman, R., Patock-Peckham, J., & Potenza, M. (2012). Impaired control over alcohol use: An under-addressed risk factor for problem drinking in young adults? *Exp Clin Psychopharmacol*, *20*(2), 92-106.

Copersino, M. (2017). Cognitive Mechanisms and Therapeutic Targets of Addiction. *Curr Opin Behav Sci*, *13*, 91-98.

Belcher, A., Volkow, N., Moeller, F., & Ferre, S. (2014). Personality traits and vulnerability or resilience to substance use disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 211-217.

Brion, M., D'Hondt, F., Pitel, A.-M., Lecomte, B., Ferauge, M., de Timary, P., & Maurage, P. (2017). Executive functions in alcohol dependence: A theoretically grounded and integrative exploration. *Drug & Alcohol Dependence*, *177*, 39-47.

George, O., Sanders, C., Freiling, J., Grigoryan, E., Vu, S., Allen, C., . . . Koob, G. (2012). Recruitment of medial prefrontal cortex neurons during alcohol withdrawal predicts cognitive impairment and excessive alcohol drinking. *PNAS*, *109*(44), 18156-18161.

Gowin, J., Sloan, M., Stangl, B., Vatsalya, V., & Ramchandani, V. (2017). Vulnerability for Alcohol Use Disorder is Associated with Rate of Alcohol Consumption. *Am J Psychiatry*, *174*(11), 1094-1101.

Heather, N. (1995). Impaired control: a concept of fundamental significance. *Addiction*, *90*(8), 1046-1047.

Heaton, R., Akshoomoff, N., Tulsky, D., Mungas, D., Weintraub, S., Dikmen, N., . . . Gershon, R. (2014). Reliability and Validity of Composite Scores from the NIH Toolbox Cognition Battery in Adults. *J Int Neuropsychol Soc*, *20*(6), 588-598.

Jokisch, D., Roser, P., Juckel, G., Daum, I., & Bellebaum, C. (2014). Impairments in Learning by Monetary Rewards and Alcohol-Associated Rewards in Detoxified Alcoholic Patients. *Alcohol Clin Exp Res*, *38*(7), 1947-1954.

Ko, J., Martins, S., Kuramoto, S., & Chilcoat, H. (2010). Patterns of Alcohol-Dependence Symptoms Using a Latent Empirical Approach: Associations With Treatment Usage and Other Correlates. *J Stud Alcohol Drugs*, *71*, 870-878.

Kranzler, H., Mulgrew, C., Modesto-Lowe, V., & Burleson, J. (1999). Validity of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS): does craving predict drinking behavior? *Alcohol Clin Exp Res*, *23*(108-114).

- McBride, O., Teesson, M., Baillie, A., & Slade, T. (2011). Assessing the dimensionality of lifetime DSM-IV alcohol use disorders and a quantity-frequency alcohol use criterion in the Australian population: a factor mixture modelling approach. *Alcohol and Alcoholism*, 46(3), 333-341.
- McBride, O., Teesson, M., Baillie, A., & Slade, T. (2011). Assessing the dimensionality of lifetime DSM-IV alcohol use disorders and a quantity-frequency alcohol use criterion in the Australian population: a factor mixture modelling approach. *Alcohol Alcohol*, 46(3), 333-341.
- NIMH. (24 de 02 de 2020). *National Institute of Mental Health*. Obtenido de <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/negative-valence-systems-workshop-proceedings.shtml>
- Porjesz, B., & Li, T. (2007). Impulsivity and Addiction: A Tribute to Henri Begleiter. *Frontiers in Addiction Research*, 7(S2), 121-123.
- Rehm, J. (1998). Measuring Quantity, Frequency, and Volume of Drinking. *Alcohol Clin Exp Res*, 22(2), 4S-14S.
- Sayette, M. (2016). The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. *Annu Rev Clin Psychol*, 12, 407-433.
- Tarter, B., Kirisci, L., Mezzich, A., Cornelius, J., Pajer, K., Vanyukov, M., . . . Clarck, D. (2003). Neurobehavioral Disinhibition in Childhood Predicts Early Age at Onset of Substance Use Disorder. *Am J Psychiatry*, 160, 1078-1085.
- Villarosa-Hurlocker, M., & Madson, M. (2019). A latent profile analysis of social anxiety and alcohol use among college students. *Addictive Behaviors*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.106284>.
- Wardell, J., Le Foll, B., & Hendershot, C. (2018). Preliminary evaluation of a human laboratory model of impaired control over alcohol using intravenous alcohol self-administration. *J Psychopharmacol*, 32, 105-115.
- Wardell, J., Ramchandani, V., & Hendershot, C. (2015). A multilevel structural equation model of within- and between-person associations among subjective responses to alcohol, craving, and laboratory alcohol self-administration. *J Abnorm Psychol*, 124, 1050-1063.

ANEXOS

Anexo 1. Definición conceptual de los dominios y constructos del RDoC

El progreso en el entendimiento de las enfermedades mentales ha sido lento debido a que la atención científica se ha concentrado en diagnósticos que no necesariamente reflejan la organización de circuitos neuronales y su asociación con la regulación del afecto y la conducta. Para los procesos cognitivos, así como para otras áreas de investigación de trastornos mentales, empieza a existir un mayor interés sobre el estudio de comportamientos fundamentales, con implicación en circuitos neurobiológicos que originará un cambio en el pensamiento dirigido a las clasificaciones de los trastornos mentales (Morris & Cuthbert, 2012).

En el Cuadro 3 se puede observar la composición del modelo de RDoC y como se representa como una matriz de dos dimensiones, es decir, con filas y columnas. Las filas representan “la dimensión de una conducta observable y su medición neurobiológica”; estas se refieren a *-constructos-* para representar un estatus como conceptos relacionados a una organización cerebral y a su funcionamiento. Por otra parte, las columnas representan *-unidades de análisis-* que pueden ser usados para la medición de los constructos con el propósito de hacer énfasis en el abordaje integral. Las unidades de análisis pueden ser por ejemplo en un cierto orden jerárquico: genes, moléculas, células, circuitos, fisiológicas, conducta y auto-reporte (NIMH, 2013; NIMH, 2020).

- Genes, moléculas y células: Pueden ser directamente evaluables.
- Circuitos: Pueden ser evaluables a través de estudios de neuroimagen o registros validados.
- Fisiológicos: Mediciones validadas para varios constructos, pero que no miden directamente la actividad de circuitos (por ejemplo; ritmo cardiaco, niveles de cortisol).
- Conducta: Hace referencia a conductas sistemáticamente observables, desempeño en tareas neuropsicológicas o paradigmas (tareas específicas).

Cuadro 3. Matriz de Criterios de Dominio para Investigación del NIMH

	UNIDADES DE ANÁLISIS						
	Genes	Moléculas	Celular	Fisiológicas	Conducta	Auto-reporte	Paradigmas
Dominios							
Constructos							
Sistemas de Valencia Negativa							
1. Amenaza aguda							
2. Amenaza potencial							
3. Amenaza sostenida							
4. Pérdida							
5. Frustración a la no-recompensa							
Sistemas de Valencia Positiva							
1. Respuesta a la recompensa							
2. Aprendizaje a la recompensa							
3. Evaluación de la recompensa							
Sistemas Cognitivos							
1. Atención							
2. Percepción							
3. Memoria de trabajo							
4. Memoria declarativa							
5. Lenguaje							
6. Control cognitivo							
Sistemas para Procesos Sociales							
1. Apego/Afiliación							
2. Comunicación social							
3. Percepción y comprensión de uno mismo							
4. Percepción y comprensión de otros							
Sistemas de Activación/Regulación							
1. Activación							
2. Ritmos circadianos							
3. Sueño /Despertar							
Sistemas Sensorimotor							
1. Actividad motora							
2. Agencia y Propiedad							
3. Hábito							
4. Patrones motores innatos							

Asimismo, los constructos se encuentran agrupados en 6 --dominios principales-- de actividad en una escala más alta que refleja una tipología de funcionamiento, así como relaciones empíricas entre los circuitos cerebrales y su actividad, éstos son los denominados: Sistemas de Valencia Negativa (SVN), Sistemas de Valencia Positiva (SVP), Sistemas Cognitivos (SC), Sistemas para Procesos Sociales (SPS), Sistemas de Activación/Regulación (SAR) y Sistemas Sensorimotors (SS).

Anexo 2. Cuadros de resumen las comparaciones entre sujetos con el modelo de 3 clases que tuvo el segundo mejor ajuste estadístico.

Cuadro 17.

Análisis de Variables de Consumo por Clases Latentes

	1	2	3
	47 (17)	122 (45)	103 (38)
Familiares con Psicopatología	0.488	0.746	0.652
Edad de inicio del consumo	15.8 (1.3)	15.5 (0.2)	16.5 (0.2)
Presenta consumo regular	0.067	0.975	0.981
Edad de inicio de consumo regular	0.05 (0.07)	19.2 (0.4)	23.0 (0.5)
Edad del primer cambio en la intensidad del consumo	0 (0)	23.8 (0.6)	22.9 (1.4)
Edad del segundo cambio en la intensidad del consumo	0 (0)	28.5 (0.7)	0.1 (0.1)
Número de copas al inicio	0.11 (0)	4.8 (0.4)	5.1 (0.6)
Número de copas en episodios sin exceso	0.18 (0.1)	8.2 (0.5)	10.0 (1.3)
Número de copas en episodios con exceso	0.34 (0.2)	23.2 (1.7)	25.8 (2.4)

Nota. Los datos se muestran en promedio (M) y desviación estándar (DE). * Los valores de familiares con psicopatología y Consumo Regular se muestran en valor de probabilidad.

Cuadro 18.

Análisis de Variables Clínicas y Cognitivas por Clases Latentes

	1	2	3	Estadístico
	47 (17)	122 (45)	103 (38)	
Ansiedad - Rasgo	2.0 (0.1)	2.2 (0.04)	2.3 (0.14)	Chi2(1-2) p=0.05; Chi2(1-3) p=0.00
Test Clasificación Dimensional de Tarjetas	27.4 (1.4)	29.7 (0.9)	28.6 (1.2)	NS
Test de Control Inhibitorio de Flanker	18.2 (0.7)	19.2 (0.5)	18.7 (0.6)	NS
Craving				
Pensamientos	1.04 (0.07)	1.9 (0.08)	1.4 (0.05)	Chi2(1-2-3) p=0.00
Sentimientos	0.97 (0.05)	1.59 (0.07)	1.24 (0.06)	Chi2(1-2-3) p=0.00
Intención conductual	1.08 (0.07)	1.82 (0.06)	1.61 (0.05)	Chi2(1-2-3) p=0.00
SCL-90				
Somatizaciones	1.3 (0.1)	1.6 (0.07)	1.6 (0.07)	Chi2(1-2) p=0.01; Chi2(2-3) p=0.00
Obsesiones	1.6 (0.1)	1.9 (0.0)	2.0 (0.1)	Chi2(1-3) p=0.02
Sensibilidad Interpersonal	1.3 (0.1)	1.5 (0.07)	1.6 (0.08)	Chi2(1-3) p=0.05
Depresión	1.4 (0.1)	1.7 (0.08)	1.9 (0.09)	Chi2(1-2) p=0.03; Chi2(1-3) p=0.00
Ansiedad	1.3 (0.1)	1.7 (0.09)	1.7 (0.08)	Chi2(1-2) p=0.00; Chi2(1-3) p=0.00
Hostilidad	1.2 (0.1)	1.5 (0.08)	1.6 (0.07)	Chi2(1-2) p=0.03; Chi2(1-3) p=0.01
Fóbias	1.04 (0.06)	1.3 (0.06)	1.2 (0.05)	Chi2(1-2) p=0.00; Chi2(1-3) p=0.00
Ideación Paranoide	1.4 (0.1)	1.6 (0.09)	1.7 (0.09)	Chi2(1-3) p=0.02
Psicotisismo	1.1 (0.09)	1.5 (0.07)	1.5 (0.07)	Chi2(1-2) p=0.01; Chi2(1-3) p=0.01
ISG	1.2 (0.1)	1.5 (0.07)	1.6 (0.08)	Chi2(1-2) p=0.01; Chi2(1-3) p=0.00

Nota. Los datos se muestran en promedio (M) y desviación estándar (DE). Los tests cognitivos representan los valores de tiempo de reacción durante la ejecución de las pruebas.