



FUNCIONS COGNITIVES, NEUROENDOCRINES I CARACTERÍSTIQUES DE PERSONALITAT EN UNA MOSTRA D'ALCOHÒLICS ABSTINENTS.

Jesús Frutos González

Dipòsit Legal: T 320-2016

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DEPARTAMENT DE PSICOLOGIA

Tesi Doctoral

"Funcions cognitives, neuroendocrines i característiques de
personalitat en una mostra d'alcohòlics abstinents "

Jesús Frutos González

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FUNCIÓNS COGNITIVES, NEUROENDOCRINES I CARACTERÍSTIQUES DE PERSONALITAT EN UNA MOSTRA D'ALCOHÒLICS ABSTINENTS.

Jesús Frutos González

Dipòsit Legal: T 320-2016

Maria Teresa Colomina Fosch, catedràtica d'universitat del Departament de Psicologia de la Universitat Rovira i Virgili,

CERTIFICA:

Que el present treball titulat: "Funcions cognitives, neuroendocrines i característiques de personalitat en una mostra d'alcohòlics abstinents", que presenta D. Jesús Frutos González per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Psicologia de la Universitat Rovira i Virgili i compleix amb els requisits per a poder ser defensada.

Tarragona, 20 de maig de 2013.

Maria Teresa Colomina Fosch

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FUNCIÓNS COGNITIVES, NEUROENDOCRINES I CARACTERÍSTIQUES DE PERSONALITAT EN UNA MOSTRA D'ALCOHÒLICS ABSTINENTS.

Jesús Frutos González

Dipòsit Legal: T 320-2016

“pero no digas no puedo ni en broma,
porque el inconsciente no tiene sentido del humor,
lo tomará en serio y te lo recordará
cada vez que lo intentes”

Facundo Cabral

“La capacidad de concentrarse
en las cosas importantes es una
de las características determinantes
de la inteligencia”

Robert Shiller

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FUNCIÓNS COGNITIVES, NEUROENDOCRINES I CARACTERÍSTIQUES DE PERSONALITAT EN UNA MOSTRA D'ALCOHÒLICS ABSTINENTS.

Jesús Frutos González

Dipòsit Legal: T 320-2016

Jesús Frutos González

**FUNCIONS COGNITIVES, NEUROENDOCRINES I
CARACTERÍSTIQUES DE PERSONALITAT EN UNA MOSTRA
D'ALCOHÒLICS ABSTINENTS**

TESI DOCTORAL

dirigida per la Dra. M^a Teresa Colomina Fosch

Departament de Psicologia



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**Tarragona
2013**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FUNCIÓNS COGNITIVES, NEUROENDOCRINES I CARACTERÍSTIQUES DE PERSONALITAT EN UNA MOSTRA D'ALCOHÒLICS ABSTINENTS.

Jesús Frutos González

Dipòsit Legal: T 320-2016

AGRAÏMENTS

Han estat moltes les persones que han fet possible aquesta Tesi Doctoral i a les que els vull fer arribar el meu agraïment.

Gràcies al Dr. Miquel Sánchez-Turet, catedràtic de Psicobiologia de la Universitat de Barcelona, ja desaparegut a l'edat de 66 anys el 16 de desembre de 2009, pels seus consells i la seva inestimable ajuda a qui dedico aquesta tesi.

Gràcies a la Dra. Imma Clemente, la Dra. Anna Adan i a la Dra. Cristina Solé, pels seus consells, per les seves recomanacions, pel seu suport i per l'ajut en la recollida de dades.

Gràcies a les institucions que han col·laborat amb paciència i generositat, facilitant pacients per l'estudi i espais per poder-los avaluar. Gràcies a tots aquells voluntaris que han format part del grup control pel seu temps i dedicació.

Gràcies als meus pares, a la meva germana, als meus avis i amics per la seva implicació i el seu interès al llarg de la realització d'aquest treball.

Gràcies als meus pacients, als alumnes, als usuaris dels centres de la meva activitat laboral i als meus companys de feina, per totes aquelles coses que m'han ensenyat durant tots aquests anys.

Gràcies a la Dra. M^a Teresa Colomina i Fosch per la direcció d'aquesta tesi, pel seu talent, que ha posat a la meva disposició, pel seu entusiasme científic, pel seu interès i dedicació, per la seva creativitat i sobretot pel seu suport personal sense el qual no hauria finalitzat aquest treball.

Tarragona, 20 de maig de 2013

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FUNCIÓNS COGNITIVES, NEUROENDOCRINES I CARACTERÍSTIQUES DE PERSONALITAT EN UNA MOSTRA D'ALCOHÒLICS ABSTINENTS.

Jesús Frutos González

Dipòsit Legal: T 320-2016

RESUM

En els últims anys s'ha avançat de forma considerable en el coneixement de la malaltia alcohòlica, però segueix essent un trastorn crònic que constitueix una de les principals causes de morbiditat i mortalitat en la nostra societat.

El desenvolupament de la malaltia alcohòlica, que està descrita per alguns autors com un trastorn heterogeni, implica l'existència de cert grau de vulnerabilitat individual a l'alcohol, que ha d'involucrar la interacció de diversos factors i processos, bioquímics, psicofisiològics, neuropsicològics i factors de personalitat (Cloninger, 1987; Harden & Pihl, 1995), relacionats amb l'herència de l'individu, complementaris i que poden concórrer en un mateix individu.

L'objectiu del present treball és identificar possibles marcadors de risc d'alcoholisme a partir de variables neuropsicològiques, neuroendocrines, psicofisiològiques i de personalitat i de les associacions que es puguin establir entre els resultats de l'estudi d'aquests possibles marcadors.

S'han estudiat 122 subjectes, d'una edat entre els 30 i 60 anys, en la seva totalitat de sexe masculí. Els participants del grup experimental són individus alcohòlics, amb una història d'alcoholisme de 8 anys com a mínim i en període d'abstinència.

Els resultats de la investigació mostren que el grup d'alcohòlics abstinents presenta més ansietat tret que el grup control. Les característiques de personalitat dels alcohòlics abstinents indiquen que són subjectes molt sensibles amb les persones del seu entorn, compassives i benevolents, que prefereixen persones i entorns coneguts. Que prenen decisions amb la informació incomplet i presenten hàbits que dificulten l'assoliment d'objectius. Aquestes característiques es corresponen amb la tipologia I de Cloninger. La valoració neuropsicològica mostra que el grup d'alcohòlics abstinents

presenta dèficits viso-espacials, alteracions de la coordinació motora i l'agilitat manual, alteracions en la memòria a curt i mig termini, alteracions de la capacitat analítica i organitzativa, dèficit en planificació i en flexibilitat cognitiva i deteriorament de les estratègies de resolució de problemes.

Els resultats obtinguts presenten una aplicació a la pràctica clínica, ja que aquestes variables s'han de tenir en compte com a predictors de risc d'alcoholisme o de dany en poblacions d'alcohòlics.

Paraules clau: Alcoholisme, característiques de personalitat, funcions executives, predictors de risc d'alcoholisme.

ÍNDEX

CAPÍTOL 1. Introducció.....	19
1.1. Perspectiva Històrica.....	21
1.2. Criteris diagnòstics per l'Abús i Dependència de l'Alcohol.....	23
1.3. Tipologies de l'alcoholisme.....	35
1.4. Efectes de l'alcohol sobre l'organisme.....	40
1.5. Genètica i alcoholisme.....	44
1.6. Psicopatologia i alcoholisme.....	47
1.6.1.- Alcoholisme i Suïcidi.....	52
1.6.2.- Alcoholisme i esquizofrènia.....	52
1.6.3.- Trastorns de personalitat i alcoholisme.....	53
1.7. Hormones i alcoholisme.....	54
1.8.- Metabolització.....	61
1.8.1. Efectes tòxics.....	64
1.8.2. Sistema nerviós central i alcohol.....	65
1.9.- Funcions cognitives i alcoholisme.....	67
CAPÍTOL 2. Hipòtesi i Objectius.....	73
2.1. Hipòtesi.....	75
2.2. Objectiu.....	76
2.3. Objectius específics.....	77
CAPÍTOL 3. Material i mètodes.....	79
3.1. Descripció de la Mostra.....	81
3.1.1. Criteris d'Exclusió.....	82
3.1.2. Criteris d'Inclusió.....	82
3.1.3. Variables.....	83
3.1.3.1. Variables Independents.....	83
3.1.3.2. Variables Dependents.....	83
3.2. Bateria de tests i mesures per a la recollida de dades.....	84
3.2.1. Mesura de la freqüència cardíaca.....	86

3.2.2. Recollida de saliva per a la determinació de cortisol.....	86
3.2.3. Història clínica.....	88
3.2.4. State-trait Anxiety Inventory (STAI).....	89
3.2.5. Test de còpia i de reproducció de memòria de figures geomètriques complexes de REY.....	90
3.2.6. Alternances motores de Luria (PCP).....	91
3.2.7. Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RAVLT).....	92
3.2.8. Torre de Hanoi.....	93
3.2.9. Orientació de Línies de Benton.....	94
3.2.10. Purdue Pegboard.....	95
3.2.11. Stroop.....	96
3.2.12. Test de classificació de targetes Wisconsin (WCST).....	97
3.2.13. The Temperament and Character Inventory (TCI).....	98
3.3. Procediment.....	101
CAPÍTOL 4. Resultats.....	109
4.1. Descripció de la mostra.....	111
4.1.1. Grup experimental.....	111
4.1.2. Grup control.....	114
4.1.3. Diferències entre grups.....	115
4.2. Freqüència cardíaca.....	116
4.3. Nivells de cortisol en saliva.....	118
4.4. Característiques de personalitat.....	120
4.4.1. Ansietat estat i ansietat tret (STAI).....	120
4.4.2. The Temperament and Character Inventory (TCI).....	122
4.5. Resultats neuropsicològics.....	130
4.5.1. Test de Benton.....	130
4.5.2. Test de còpia i de reproducció de memòria de figures geomètriques complexes de REY.....	131
4.5.3. Test de la Torre de Hanoi.....	132

4.5.4. Test de les Alternances motores de Luria.....	133
4.5.5. Test Purdue Pegboard.....	134
4.5.6. Test Stroop.....	136
4.5.7. Test d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RAVLT).....	137
4.5.8. Test de classificació de targetes Wisconsin (WCST).....	139
4.6. Correlacions.....	142
4.6.1. Correlacions entre nivells d'ansietat i cortisol.....	142
4.6.2. Correlacions entre els nivells d'ansietat i Tests neuropsicològics.....	143
4.6.2.1. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Figura de REY.....	143
4.6.2.2. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i PCP Luria.....	144
4.6.2.3. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i RAVLT.....	145
4.6.2.4. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i WCST.....	145
4.6.2.5. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Benton.....	146
4.6.2.6. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Torre de Hanoi.....	147
4.6.2.7. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Purdue Pegboard.....	147
4.6.2.8. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Stroop.....	147
4.6.3. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i Cortisol.....	148
4.6.4. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i nivells d'ansietat.....	148
4.6.5. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i Tests Neuropsicològics.....	148

4.6.5.1. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i RALVT.....	149
4.6.5.2. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i WCST.....	149
4.6.6. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i TCI.....	150
4.6.7. Correlacions entre TCI i Test neuropsicològics.....	151
4.6.7.1. Correlacions entre TCI i Benton.....	151
4.6.7.2. Correlacions entre TCI i Hanoi.....	151
4.6.7.3. Correlacions entre TCI i RALVT.....	152
4.6.7.4. Correlacions entre TCI i Stroop.....	153
4.6.7.5. Correlacions entre TCI i Figura complexa de Rey.....	154
4.6.7.6. Correlacions entre TCI i Purdue Pegboard.....	154
4.6.7.7. Correlacions entre TCI i WCST.....	155
CAPÍTOL 5. Discussió.....	157
CAPÍTOL 6. Conclusions.....	183
BIBLIOGRAFIA	189

ÍNDEX DE FIGURES GRÀFIQUES I TAULES

Críteris ICD-10 pel diagnòstic de dependència a l'alcohol.....	27
Críteris DSM-IV-TR per l'Abús de Substàncies.....	29
Críteris DSM-IV-TR pel Diagnòstic de Dependència a Substàncies.....	34
Figura 1. Trastorns induïts per l'abús i dependència de l'alcohol.....	43
Figura 2. Representació de l'eix Hipotàlem-Hipòfisi-Adrenal.....	56
Figura 3. Estructura de la Molècula de Cortisol.....	57
Figura 4. Metabolització de l'alcohol.....	63
Figura 5. Targetes estímulo del WCST.....	98
Figura 6. Model psicobiològic general de la personalitat.....	100
Gràfica 1. Mesures de la Freqüència Cardíaca.....	118
Taula 1. Freqüència Cardíaca.....	117
Taula 2. Nivells de Cortisol.....	120
Taula 3. Puntuacions en ansietat tret i estat (STAI).....	121
Taula 4. Puntuacions en la dimensió Cerca de Novetat (TCI).....	123
Taula 5. Puntuacions en la dimensió Evitació del Dany (TCI).....	124
Taula 6. Puntuacions en la dimensió Dependència de la Recompensa (TCI).....	125
Taula 7. Puntuacions en la dimensió Persistència (TCI).....	125
Taula 8. Puntuacions en la dimensió Auto-direcció (TCI).....	127
Taula 9. Puntuacions en la dimensió Cooperació (TCI).....	128
Taula 10. Puntuacions en la dimensió Auto-transcendència (TCI).....	129
Taula 11. Puntuacions en el test d'orientació de línies de Benton.....	131
Taula 12. Puntuacions en el test de la Figura Complexa de Rey.....	132
Taula 13. Puntuacions en el test de la Torre de Hanoi.....	133
Taula 14. Puntuacions en el test de les alternances motores de Luria (PCP).....	134
Taula 15. Puntuacions en el test Purdue Pegboard.....	135
Taula 16. Puntuacions en el test Stroop.....	137
Taula 17. Puntuacions en el test auditiu verbal de Rey (RALVT).....	139
Taula 18. Puntuacions en el test de cartes de Wisconsin (WCST).....	141
Taula 19. Correlació entre els nivells d'ansietat i cortisol.....	143

Taula 20. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i la Figura Complexa de Rey.....	144
Taula 21. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i el WCST.....	146
Taula 22. Correlacions entre la freqüència cardíaca i el RALVT.....	149
Taula 23. Correlacions entre la freqüència cardíaca i el WCST.....	150
Taula 24. Correlació entre el test RALVT i les dimensions de temperament NS, HA, RD i la dimensió de caràcter SD.....	152
Taula 25. Correlació entre el test Stroop i les dimensions de temperament RD i P i la dimensió de caràcter ST.....	153
Taula 26. Correlació entre el test de la Figura Complexa de Rey i la dimensió de temperament HA i la dimensió de caràcter SD.....	154
Taula 27. Correlació entre el test Purdue Pegboard i les dimensions de temperament NS i HA i les dimensions de caràcter SD i C.....	155

CAPÍTOL 1. Introducció

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FUNCIÓNS COGNITIVES, NEUROENDOCRINES I CARACTERÍSTIQUES DE PERSONALITAT EN UNA MOSTRA D'ALCOHÒLICS ABSTINENTS.

Jesús Frutos González

Dipòsit Legal: T 320-2016

1.1. Perspectiva Històrica

En la història de la humanitat les begudes alcohòliques fermentades són un descobriment recent i no es pot conjecturar la seva aparició a una antiguitat superior als 8.000-10.000 anys. Per la fermentació és absolutament necessària l'existència de recipients, l'obtenció de begudes alcohòliques només va ser possible quan es van poder guardar en recipients adequats fruites ensucrades o cereals capaços de fermentar. Les primeres dades documentades es remunten al 3.700-3.200 aC i es tracta de begudes alcohòliques fermentades molt semblants a la cervesa (Rosenstingl, 1978).

Posteriorment amb el cultiu de la vinya van començar a aparèixer els primers beuratges que amb el temps van rebre el nom de vi. La possibilitat que la ingestió d'aquest tipus de substàncies fos capaç de produir una potent alteració cognitiva, va constituir el començament d'un llarg període en què va ésser utilitzat en ritus i cerimònies religioses.

Introducció

El procés d'expansió de les begudes alcohòliques no va ser exactament paral·lel al del cultiu de la vinya, sinó al dels cereals. Amb l'aparició de l'anomenada "revolució agrícola" al vuitè mil·lenni aC es van començar a conrear cereals i lentament es va iniciar el procés de fabricació de cervesa, hi ha registres del quart mil·lenni aC a Egipte, Babilònia, Sumèria, etc., sobre la fabricació d'aquesta beguda alcohòlica.

Un primer indicatiu de l'ús inadequat o no oportú del consum d'alcohol es descriu en la concepció de la creació babilònica, que va associada al consum de cervesa, que era ritual i periòdica, en relació a les estacions de l'any i a la fecunditat de la mare Terra. Determinades deïtats menors no complien les seves obligacions per estar en estat d'embriaguesa, evidentment fora de l'estat embriac ritual o sagrat, i ja es qualificava de negatiu i nefast (Freixa, 1996).

En un principi, les begudes de fermentació no superaven un percentatge d'etanol del 14% aproximadament. Els alquimistes àrabs, però, destil·lant mitjançant la tècnica de l'alambí van superar àmpliament aquests percentatges i descriuen la metodologia i els instruments necessaris per la destil·lació, de forma que en les zones on l'intercanvi cultural era més important com a la península Ibèrica, es comencen a trobar les primeres «aigües de vida» o «esperits del vi» com les descriuen Ramón Llull i Arnau de Vilanova. (Batllori, 1994).

Més tard, aproximadament des del segle XIII fins al segle XVI als destil·lats se'ls atribuïa qualitats de pocions o beuratges màgic-curatius, i fins i tot se'ls considerava «elixirs de l'eterna joventut» i estava reservada només a aquells ciutadans més rics i a la noblesa. No va ser fins a principis del segle XVI que va començar la comercialització de destil·lats, com el conyac (destil·lat del vi) o el brandí (vi cremat).

Tot aquest seguit de creences i propietats de les begudes alcohòliques ha impregnat la nostra cultura i la nostra manera d'entendre i comprendre la seva relació amb la salut fins a dia d'avui, i

fins i tot ara suscita estudis, sobre diferents tipus de begudes alcohòliques i els efectes beneficiosos o no que poden tenir per la nostra salut. (Rubin, 1980; Criqui, 1986; Goldberg, Hahn, & Parkes, 1995; Kannel & Ellison, 1996;; Martin, Diebolt, & Andriantsitohaina, 2001; Vogel, 2002; Mann & Folts, 2004; Providencia, 2006; O'Keefe, Bybee, & Lavie, 2007; Klatsky, 2009; A. George & Figueredo, 2011; Rodrigo, Miranda, & Vergara, 2011). El que sí és sabut des de l'aparició d'aquestes begudes és que l'abús pot provocar trastorns importants a nivell personal i de salut.

1.2. Criteris diagnòstics per l'Abús i Dependència de l'Alcohol

Els estudis dels trastorns deguts a l'ús de substàncies psicoactives han permès progressar i establir noves línies d'investigació en el coneixement dels aspectes biològics i psicològics subjacents a la dependència de les drogues. L'alcoholisme i altres addiccions constitueixen un problema important de salut pública a nivell mundial. Al llarg dels temps, la comunitat científica ha anat millorant els criteris diagnòstics i els instruments de mesura per identificar aquest trastorn, les seves causes, i buscar alternatives terapèutiques específiques i establir programes de prevenció (Helzer et al., 1986; Ray, Stapleton, Turrisi, & Phillion, 2012).

Definir l'ús, l'abús i la dependència en diferents cultures i per diferents substàncies de forma consistent i vàlida és quelcom molt difícil. En el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, tercera edició (DSM-III, American Psychiatric Association, 1980) es porta a terme un intent de fer operatius els criteris diagnòstics per tal d'utilitzar-los en investigació i per mesurar l'addicció i la dependència a les drogues en població general. A partir d'aquest manual els trastorns per ús de substàncies es poden diagnosticar juntament a altres trastorns dels eixos I, II i III, la qual cosa permet l'estudi de la interacció entre

Introducció

diagnòstics i per tant el coneixement de la comorbiditat en l'alcoholisme (B. F. Grant, Stinson, Dawson, Chou, & Ruan, 2005).

El concepte d'abús de substàncies, es va incloure en el DSM-III per designar el patró d'ús patològic, d'almenys un mes de duració, que conduïa a un deteriorament de les capacitats socials o laborals. És important la distinció que es proposa d'aquest concepte, abús de substàncies, respecte del concepte dependència a substàncies, ja que aquest últim implica entre d'altres la presència de símptomes de tolerància.

Aquesta classificació dels trastorns per ús de substàncies del DSM-III va ésser sotmesa a revisió en el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) (Williams, 1986). El principal canvi després de la revisió, és l'aparició en el DSM-III-R, del terme psicoactiu, que es va afegir als trastorns per abús i per dependència de substàncies amb l'objectiu de diferenciar l'abús i la dependència de substàncies psicoactives dels problemes nutricionals o d'altres efectes adversos de les drogues (Rounsaville, Kosten, Weissman, & Kleber, 1986).

Tant la tolerància com els símptomes d'abstinència son fenòmens graduals i els aspectes psicosocials de la dependència d'algunes drogues poden contribuir a una morbiditat i també a un índex de mortalitat majors. La Organització Mundial de la Salut (OMS) proposa unes consideracions preliminars per la classificació dels problemes relacionats amb l'alcohol i les drogues en la International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010.

De les aportacions de la ICD-10 una de les més rellevants és la inclusió d'un seguit de signes i símptomes que podrien ésser considerats rellevants per la prevenció i la detecció precoç de possibles problemes potencials, a diferència del DSM-III-R, en el que els factors de risc es troben separats clarament del diagnòstic d'un trastorn. La ICD-10 inclou el concepte de síndrome general de dependència a

drogues, els criteris d'aquesta síndrome es solapen amb els del DSM-III-R, amb els del DSM-IV i amb els del DSM-IV-TR.

En el DSM-IV-TR la categoria de «trastorns relacionats amb altres substàncies» ha substituït a la de «trastorns per ús de substàncies psicoactives». Aquesta substitució amplia el propi concepte per poder incloure, a més de les substàncies consumides pel subjecte, totes aquelles condicions que el porten a consumir qualsevol tipus de substància, incloent també l'ús no intencionat d'una substància, o l'efecte secundari d'una medicació. Per classificar aquests casos s'utilitza la categoria de «Trastorns relacionats amb altres substàncies (o desconegudes)».

Els síndromes de dependència, abús, intoxicació i abstinència estan dins la secció de «Trastorns relacionats amb altres substàncies». D'aquesta manera, trastorns que anteriorment es trobaven a la secció de «Trastorns mentals orgànics provocats per substàncies psicoactives» es traslladen en el DSM-IV i en el DSM-IV-TR a seccions amb les que es solapen fenomenològicament. Per exemple, els trastorns de l'estat d'ànim provocats per substàncies s'ubiquen en la secció de «Trastorns de l'estat d'ànim».

En el DSM-IV i en el DSM-IV-TR, a mesura que es fa més restrictiva la definició de dependència, més s'amplia la categoria d'abús en detriment d'aquella. En la ICD-10, en canvi, aquestes dues categories es plantegen com a síndromes independents, sense compartir criteris diagnòstics (B. F. Grant, 1993). (Veure taula de «Criteris ICD-10 pel diagnòstic de dependència a l'alcohol»).

La definició d'abús i dependència a l'alcohol és molt semblant a la dels altres trastorns per ús de substàncies, conceptualment es defineix abús de substàncies com l'autoadministració de qualsevulla substància de manera no aprovada culturalment i que produeix

Introducció

conseqüències adverses. (veure la definició oficial del DSM-IV-TR a la taula «Criteris DSM-IV-TR per l'Abús de Substàncies»).

La distinció entre abús i dependència de l'alcohol ve donada pel fet que individus que consumeixen alcohol reiteradament i de forma excessiva no arriben mai a mostrar síndrome d'abstinència i d'altra banda, individus que, abusant igualment de l'alcohol, mostren símptomes d'abstinència quan deixen de beure alcohol.

Aquestes diferències defineixen de forma senzilla i bàsica l'abús i la dependència. Ara bé, tot i que aquests patrons de consum semblen evidents i poden ésser observats independentment en la població humana, no tenim dades suficients per defensar la seva existència com a categories nosològiques separades (Belloch, Sandín, Ramos, 1995). Un dels problemes al respecte és la temporalitat, no és possible saber si un individu que abusa de l'alcohol es convertirà necessàriament en un individu dependent o si l'abús no és condició suficient per desenvolupar una dependència. El que sí que sabem i és evident, és que per desenvolupar dependència a l'alcohol és necessari l'abús.

Críteris ICD-10 pel diagnòstic de dependència a l'alcohol

Símptomes

Almenys, tres dels següents símptomes han d'haver estat presents en algun moment durant el darrer any:

Tolerància

1. Augment de les quantitats d'alcohol que se requereixen per aconseguir els efectes originals produïts per menors quantitats d'alcohol.

Abstinència

2. Estat d'abstinència fisiològica.

Deteriorament del control

3. Dificultats per controlar el consum de la beguda en relació amb el seu començament d'ús, finalització o nivells d'ús.

Negligència en les activitats

4. Abandonament progressiu de plaers o interessos en favor de la beguda, o;

Temps dedicat al consum de la beguda

Augment en la quantitat de temps necessari per obtenir alcohol, consumir-lo o recuperar-se dels seus efectes.

Consumir alcohol tot i la problemàtica causant

5. Ús persistent de l'alcohol tot i l'evident dany físic o de les conseqüències psicològiques.

Compulsió

6. Intens desig o compulsió per beure amb incapacitat per acomplir amb les obligacions pròpies.

Ús danyí

Problemes legals



Introducció

Alguns símptomes es presenten tant en l'abús com en la dependència i tenen en comú símptomes físics i símptomes psicopatològics i cursen amb desadaptacions a l'entorn social, laboral i familiar (Hunt, 1993).

Actualment hi ha un cert consens en considerar bevedors de risc els homes que beuen més de 280 g/setmana i les dones que beuen més de 168 g/setmana. És provat que a partir de 40 g/dia es dispara la corba de mortalitat per a totes les causes en l'home i a partir dels 20-24 g/dia en la dona, aquesta major vulnerabilitat a l'alcohol s'atribueix al menor contingut en aigua del seu organisme i a la menor presència d'alcoholdehidrogenasa a la mucosa gàstrica, la qual cosa originaria majors alcoholèmies per les mateixes dosis de consum/kg de pes que en l'home. S'utilitza com a referència la Unitat de Beguda Estàndard (UBE), que a l'estat espanyol una UBE correspon a 10g d'alcohol pur (Rodríguez-Martos, 1999).

La característica principal de l'alcoholisme és que resulta ser un hàbit desadaptatiu de consum excessiu d'alcohol i que la seva evolució no presenta un curs similar per tots els pacients que la pateixen, ja que existeixen molts factors individuals que contribueixen a una gran variabilitat entre els subjectes (Belloch, Sandín, Ramos, 1995).

Críteris DSM-IV-TR per l'Abús de Substàncies

A. Un patró desadaptatiu de consum de substàncies que comporta un deteriorament o malestar clínicament significatiu, expressat per un (o més) dels ítems següents durant un període de 12 mesos:

1. Consum recurrent de substàncies, que resulta en un incompliment de les obligacions a la feina, a l'escola o a casa (p. ex., absències repetides o rendiment pobre relacionat amb el consum de substàncies; absències, suspensions o expulsions de l'escola relacionades amb la substància; descuidar les necessitats dels fills o les obligacions de la casa).
2. Consum recurrent de la substància en situacions en les que és físicament perillós (p. ex., conduir un automòbil o accionar maquinària sota els efectes de la substància).
3. Problemes legals recurrents relacionats amb la substància (p. ex., arrestos per comportament escandalós degut a la substància).
4. Consum continuat de la substància, tot i patir problemes socials de manera recurrent o problemes interpersonals causats o exacerbats pels efectes de la substància (p. ex., discussions amb la parella en relació a les conseqüències de la intoxicació, o violència física).

B. Els símptomes no han complert mai els críteris per la dependència de substàncies d'aquesta classe de substància.

Introducció

D'altra banda quan es parla de dependència, es fa estrictament referència a la neuroadaptació produïda per l'administració repetida d'una substància, essent necessària l'administració continuada per evitar l'aparició d'una síndrome d'abstinència. (veure la definició oficial del DSM-IV-TR a la taula «Criteris DSM-IV-TR pel Diagnòstic de Dependència de Substàncies»). És important diferenciar aquesta definició i el propi concepte de dependència, del concepte d'addicció. L'addicció es refereix al patró conductual de l'abús de substàncies; que es caracteritza per una dependència quan se'n fa un ús compulsiu, i per l'existència de consums posteriors o recaigudes (Stahl, 1998).

Quan una substància ocasiona dependència i l'individu continua consumint-la es pot originar el què s'anomena tolerància a la substància. De manera, que després de l'administració repetida de la substància, la mateixa dosi produeix un efecte menor, i s'han d'administrar dosis cada vegada més elevades per obtenir els mateixos efectes observats amb les dosis inicials. (veure la definició oficial del DSM-IV-TR a la taula «Criteris DSM-IV-TR pel Diagnòstic de Dependència de Substàncies» per tolerància). Entre subjectes hi ha una gran variabilitat respecte la tolerància a l'alcohol i és difícil de mesurar si no és cas per cas. (Hales et al., 1995). S'han descrit tres tipus de tolerància, en primer lloc l'anomenada tolerància metabòlica, que es genera degut a que l'alcohol indueix un increment de la seva funció als sistemes enzimàtics que el degraden, provocant una degradació més ràpida. En segon lloc, la tolerància farmacològica, aquesta es produeix degut a l'adaptació de la neurona a la presència de la substància a través de diferents mecanismes, com per exemple, disminuir el nombre de receptors. En tercer lloc la tolerància psicològica, que va ésser descrita inicialment en el consum de la morfina i que es redueix bàsicament a un procés de condicionament clàssic (Siegel 1991). Després d'unes quantes hores de no ingerir alcohol, els subjectes que han desenvolupat el fenomen de la tolerància experimenten la síndrome d'abstinència, aquesta síndrome es defineix per la presència de, com a

mínim, dos dels següents símptomes: hiperactivitat autonòmica, com per exemple, sudoració o ritme cardíac superior a 100 pulsacions per minut; presència de tremolor distal de les mans; insomni; nàusees o vòmits; al·lucinacions visuals, tàctils o auditives transitòries, o il·lusions; vagiació psicomotora; ansietat, i crisis epilèptiques

El fenomen de l'abstinència alcohòlica es relaciona amb un descens relatiu dels nivells d'alcohol en sang, per la qual cosa, també és possible que es presenti durant el consum continuat d'alcohol. Els factors temporals i patrons de consum estan associats a un augment dels fenòmens d'abstinència, de manera que més temps de consum i patrons de consum més regulars afavoreixen l'aparició de la síndrome d'abstinència.

La síndrome d'abstinència s'entén a través de diferents mecanismes, en principi quan introduïm una substància a l'organisme, aquesta pot actuar com a agonista, és a dir, pot activar els receptors d'una hormona natural o d'un neurotransmissor. Quan s'utilitza un agonista de manera reiterada com l'alcohol, els receptors d'aquesta substància intenten compensar aquesta sobre-estimulació reduint el nombre d'aquest receptors, aquest procés es coneix amb el nom de «regulació a la baixa».

Si quan aquesta regulació a la baixa s'ha fet efectiva, el subjecte deixa de prendre la substància agonista, aleshores hi haurà un dèficit de receptors del neurotransmissor normal o hormona, com a resultat d'aquesta situació, l'organisme no respondrà amb eficàcia a la substàncies naturals i aquest experimentarà la síndrome d'abstinència.

Si pel contrari una substància actua com antagonista d'un receptor, és a dir, bloquejant les accions d'un neurotransmissor natural o una hormona, l'organisme intentarà incrementar el nombre de receptors, produint-se l'efecte de «regulació a l'alça» per recuperar la sensibilitat natural. En aquest cas, la interrupció en l'administració de la

Introducció

substància provocarà en l'organisme, una sensibilitat anormalment incrementada per la substància natural i tornarà a produir-se la síndrome d'abstinència (Saitz, 1998; Trevisan, Boutros, Petrakis, & Krystal, 1998; Streel et al., 2006). Aquest efecte també ha estat observat en primats (Welsh et al., 2011).

La síndrome de l'abstinència es caracteritza per un tremolor brusc i generalitzat, molt ràpid, que és habitual que empitjori quan el subjecte es disposa a realitzar una activitat motora o sota situacions d'estrès, quan intenta mantenir esteses les mans o la llengua, el què s'anomena tremolor lingual i labial. La màxima expressió dels símptomes es dona des de les 24 hores als 4 dies després de l'últim consum d'alcohol i desapareixen, fins i tot sense tractament al cap de 6 o 7 dies, alguns símptomes com l'insomni poden perdurar més de 10 dies. El més habitual, és que l'aparició d'aquests símptomes portin al subjecte a consumir ràpidament per tal de reduir tot el correlat simptomatològic de l'abstinència. Es diferencien dos grups de manifestacions de la síndrome d'abstinència; en primer lloc les manifestacions lleus, diàries i continuades de predomini matutí amb tremolor lingual, labial i de les mans, sensació de nàusees i un cert nivell d'ansietat, inquietud psicomotriu i cansament, aquest correlat de símptomes d'abstinència millora amb la ingesta immediata d'alguna beguda alcohòlica a primera hora del matí i en dejú. Amb el temps s'afegeix a aquests símptomes l'insomni, que millora amb la ingesta nocturna d'alcohol i que s'acaba complicant degut a prescripcions d'hipnòtics, ansiolítics o antidepressius que el subjecte pren sense deixar aquesta ingesta nocturna d'alcohol.

La síndrome d'abstinència major, molt més coneguda amb el nom de delirium tremens enòlic, s'inicia amb ansietat i tremolors importants que arriben a ser incapacitants, predominen a les extremitats superiors, especialment a les mans, llavis, llengua i fins i tot pot aparèixer a les extremitats inferiors. Eventualment, en les primeres 48 hores si no es trasllada al subjecte a un centre sanitari pot presentar

una o més crisis convulsives o establir-se d'entrada un *status comitialis* o *epilèptic*, en qualsevol cas s'han d'investigar les possibles iatrogènies (prescripció de Benzodiacepines, Hipnòtics quinolèics o barbitúrics) (Freixa, 1996).

Els subjectes afectats pateixen al·lucinacions, tot i que tenen consciència d'irrealitat poden veure formes no concretes que es mouen dins del seu espai visual, en ocasions aquests tipus d'al·lucinacions van acompanyades de percepcions de música i/o sorolls inexistents. En els casos no tractats entre el quart i el cinquè dia apareix el quadre clàssic de delírium trèmens enòlic, que en el 10 % de casos no tractats arriba a ser mortal (Nielsen, 1968; Nielsen & Sorensen, 1977; Griffin, Gross, & Teitelbaum, 1993; Ros, 1995; Erwin, Williams, & Speir, 1998; van Munster, Korevaar, de Rooij, Levi, & Zwinderman, 2007; Khan, Levy, DeHorn, Miller, & Compton, 2008; Thiercelin, Rabiah Lechevallier, Rusch, & Plat, 2011).

Les al·lucinacions, que pateix el subjecte solen respondre de forma molt habitual a petits animals (microzoopsies), però també a persones de diferents tamanyes que entren i surten de les parets, dels armaris, etc., moltes vegades aquests animals o persones són amenaçadores pels seus gestos, deformitats o pels seus insults i discursos de caràcter persecutori pel subjecte. En ocasions es poden trobar continguts paranoides i psicopatologia associada (Lutz & Batra, 2010).

criteris DSM-IV-TR pel Diagnòstic de Dependència a Substàncies

Un patró desadaptatiu de consum de la substància que comporta un deteriorament o malestar clínicament significatiu, expressat per tres (o més) dels ítems següents en algun moment d'un període continuat de 12 mesos:

1. Tolerància, definida per qualsevol dels següents ítems:

a. Una necessitat de quantitats marcadament creixents de la substància per aconseguir la intoxicació o l'efecte desitjat.

b. L'efecte de les mateixes quantitats de la substància disminueix clarament amb el consum continuat.

2. Abstinència, definida per qualsevol dels següents ítems:

a. El síndrome d'abstinència característic de la substància (veure criteris A i B dels criteris diagnòstics per l'abstinència de substàncies específiques).

b. Es pren la mateixa substància (o una molt semblant) per alleujar o evitar els símptomes de l'abstinència.

3. La substància és consumeix amb freqüència en quantitats majors o durant un període més llarg del que es pretenia inicialment.

4. Existeix un desig persistent o esforços infructuosos de controlar o interrompre el consum de la substància.

5. S'utilitza molt temps en activitats relacionades en l'obtenció de la substància (p. ex., demanar visites mèdiques o desplaçar-se llargues distàncies), en el consum de la substància (p. ex., fumar un cigarret rere un altre) o en la recuperació dels efectes de la substància.

6. Reducció important d'activitats socials, laborals o recreatives degut al consum de la substància.

(Continúa)

Criteris DSM-IV-TR pel Diagnòstic de Dependència a Substàncies

(Continuació)

7. Es continua consumint al substància tot i tenir consciència de problemes psicològics o físics recidivants o persistents, que semblen causats o exacerbats pel consum de la substància (p. ex., consum de cocaïna, tot i saber que provoca depressió, o continuada ingesta d'alcohol tot i saber que empitjora una úlcera).

Especificar si:

Amb dependència fisiològica: signes de tolerància o abstinència (p. ex., si s'acompleixen qualsevol dels punts 1 o 2).

Sense dependència fisiològica: no hi ha signes de tolerància o abstinència (p. ex., si no es compleixen els punts 1 i 2).

1.3. Tipologies de l'alcoholisme

Des que Magnus Huss va proposar a l'any 1849 el concepte d'alcoholisme aquest s'ha intentat redefinir moltes vegades de diverses formes. L'Acadèmia de Medicina de França (1945) aporta una de les primeres definicions d'alcoholisme i ens diu que és aquell consum d'alcohol que sobrepassi 1g per kg de pes i dia (Freixa i Sánchez-Turet, 1999). La OMS (Organització Mundial de la Salut) va emetent i revisant informes sobre el què entenem per alcoholisme i quins criteris diagnòstics s'han d'utilitzar per diagnosticar-lo, paral·lelament diversos autors (Spitzer, Endicott, & Robins, 1975, 1978), elaboren els Research Diagnostic Criteris (RDC) a partir dels criteris establerts per Feighner (Feighner, 1972) creant les bases per la tercera edició del DSM.

Introducció

Durant el desenvolupament de la tercera edició del DSM, es decideix incloure l'alcoholisme entre els trastorns associats a la utilització de substàncies tòxico-manígenes, en lloc de posar-lo a la secció de trastorns de la personalitat. Aquesta qüestió canvia la concepció existent sobre l'alcoholisme, fins aleshores vinculat només a unes determinades característiques de personalitat i factors genètics, i es comencen a tenir en compte factors com l'exposició al tòxic, l'accessibilitat, la disponibilitat, i la concepció de l'alcoholisme com a resultat de la interacció multifactorial i policausal. (Goodwin, 1985) planteja la seva concepció multifactorial i genètico-ambiental, com una interacció necessària per l'expressió de la polisimptomatologia alcohòlica, i ressalta la importància dels factors socioculturals com factors ambientals necessaris per l'aparició de l'alcoholisme.

A l'any 1979 apareix el que podríem considerar un dels primers models biològics de la mà de Cloninger, proposant un patró d'individus alcohòlics més susceptibles als factors ambientals i un altre patró en el que són més importants els factors genètics on interactuarien la genètica i l'ambient. Posteriorment, a l'any 1986 Cloninger proposa una tipologia dual de l'alcoholisme, alcoholisme tipus I i tipus II, que continua vigent en l'actualitat (Cloninger, 1987; Pombo & Lesch, 2009; A. Samochowiec, 2010). A la dècada dels anys '90 també es va proposar un model epidemiològic molt ampli per explicar l'alcoholisme, en el que tindrien cabuda els factors psicosocials, socioculturals, cognitius i personals i també tots aquells mecanismes imprescindibles per l'aparició de la simptomatologia alcohòlica (Radouco-Thomas et al., 1990).

Aquestes conceptualitzacions de l'alcoholisme han anat acompanyades d'intents de classificacions tipològiques tenint en compte aspectes que són, o bé causa o conseqüència de l'alcoholisme. Inicialment les classificacions es basaven en la progressió de l'alcoholisme o en els tipus de patró de consum, però posteriorment ho han anat fent des de perspectives biològiques, sociològiques i

psicològiques i respecte de les interaccions que s'estableixen entre les variables.

Actualment hi ha un gran interès per explicar els efectes independents de l'alcoholisme i els efectes d'interacció de la vulnerabilitat genètica, l'ambient, les característiques de personalitat, la psicopatologia coexistent i els diferents patrons de consum en individus alcohòlics.

En la tipologia de Cloninger i col·laboradors, el tipus I, és l'alcoholisme circumscrit a l'ambient, es caracteritza per un inici tardà, després dels 25 anys d'edat, amb capacitat d'abstenir-se de beure i amb una pèrdua del control després d'iniciar el consum. La gravetat de l'alcoholisme dels subjectes, tant si són del sexe masculí com del sexe femení està descrit en funció de l'ambient a la infantesa. Aquest subtipus presenta una baixa cerca de novetat, que es caracteritza per una tendència innata a inhibir l'activitat exploratòria i la preferència d'espais coneguts i familiars. Presenten també una elevada tendència a l'evitació d'estímuls aversius o evitació del dany, tendència hereditària a respondre intensament als estímuls aversius i als condicionaments. Això facilita l'aprenentatge per inhibir el comportament amb la finalitat d'evitar el càstig, la novetat i la omissió, frustrant les recompenses esperades. Presenten també, alta dependència de la recompensa, que implica canvis en el manteniment de la conducta o una persistència a l'extinció del comportament prèviament recompensat (Cloninger, 1987).

Les bases biològiques d'aquesta tipologia relacionen aquestes conductes amb l'activitat dels sistemes de la serotonina (5-HT) i la noradrenalina (NE). El sistema noradrenèrgic actua com a mediador en les conductes d'evitació d'estímuls aversius o evitació del dany. Els elevats nivells basals de l'activitat de la serotonina (5-HT) trobats en els alcohòlics tipus I els inhibiria la conducta de beure de forma excessiva durant un període de temps concret, degut principalment, a un increment de la percepció de risc de lesió o dany que segueix a aquest

Introducció

excessiu consum d'alcohol (Rademaker, Kleber, Geuze, & Vermetten, 2009). També es creu que aquests subjectes presentarien nivells basals baixos de noradrenalina (NE), mecanisme implicat entre d'altres, en la dependència de la recompensa. Per la qual cosa, poden resultar subjectes altament dependents de recompenses externes pel que fa al manteniment de la conducta de consum (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993; Svrakic, Whitehead, Przybeck, & Cloninger, 1993; Cloninger, 1994). Es creu que aquests individus poden presentar també respostes exagerades a l'alcohol i aquesta resposta noradrenèrgica disminuiria la probabilitat de consum crònic (Cloninger, 1994). Els nivells baixos de serotonina i els episodis depressius majors han estat identificats com les principals causes de suïcidi i conductes autolítiques, sembla ser que la desesperança i altes puntuacions en evitació del dany i baixes puntuacions en autodirecció i cooperació segons l'escala de Cloninger (Cloninger, 1994) poden augmentar la probabilitat d'intents autolítics (van Heeringen et al., 2003).

El tipus II, és el tipus d'alcoholisme circumscrit al sexe masculí, debuta abans dels 25 anys i es caracteritza per la incapacitat d'abstenir-se de beure i per un consum de grans dosis de beguda. Aquest tipus d'alcoholisme es descriu com a hereditari i les conseqüències mèdiques són recurrents i de caràcter greu. A nivell social les conseqüències resulten també greus, en aquest tipus II s'ha descrit un alt nivell de sociopatia en els pares del subjecte amb episodis conflictius durant els períodes d'intoxicació. Aquests subjectes presenten per oposició al tipus I determinats trets de personalitat que impliquen elevats nivells de cerca de novetat i baixos nivells d'evitació d'estímul aversius o evitació del dany i de dependència de la recompensa (Cloninger, 1994).

El neurotransmissor implicat en la cerca de novetat és la dopamina (DA). L'increment dopaminèrgic que es produeix després de la ingesta d'alcohol és percebuda per aquests subjectes com a molt gratificant. Aquesta podria ser també una explicació del perquè els individus alcohòlics del tipus II tenen un inici més primerenc de consum

d'alcohol i en fan un consum més excessiu. Alhora els nivells disminuïts de serotonina (5-HT) disminuiran la percepció de consum excessiu com un comportament de risc, provocant la ingesta de grans quantitats d'alcohol en cadascun dels episodis. (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993).

Les tipologies descrites per Zucker (Zucker, 1986) presenten una gran semblança amb les de Cloninger. Per Zucker hi hauria un primer tipus d'alcoholisme que anomena antisocial, amb una base genètica, característic principalment del sexe masculí, que s'iniciaria a una edat primerenca, essent propis d'aquest inici primerenc tant els problemes relacionats amb l'alcohol com les conductes antisocials. En un segon tipus, que anomena alcoholisme lligat al desenvolupament, les característiques ambientals tindran un pes molt important en ambdós sexes durant l'adolescència, apareixeran problemes relacionats amb l'alcohol i actes delictius. L'alcoholisme lligat al desenvolupament es caracteritza per un consum excessiu i freqüent que augmenta al mateix temps que l'autonomia personal o la transició a l'edat adulta. Per norma general el consum tendeix a moderar-se després d'un ajust personal, familiar i laboral satisfactori i moltes vegades no és necessària la intervenció de professionals. Un darrer tipus d'alcoholisme, observat principalment en el sexe femení, amb història familiar de depressió o alcoholisme. Els individus d'aquesta tipologia responen a un ús de l'alcohol en base a la necessitat de modular la seva afectivitat, així com la necessitat o el desig d'establir relacions socials.

És interessant destacar que en totes aquestes tipologies relacionades amb una edat primerenca d'inici a l'alcoholisme, s'observa l'existència de determinats trets de personalitat sociopàtica. El trastorn antisocial de la personalitat (TAP) és el trastorn psiquiàtric que s'ha identificat amb major freqüència, entre un 16% i un 49% del individus alcohòlics pateixen aquest trastorn, el que es pot considerar com un factor de risc en l'adquisició i el desenvolupament de l'alcoholisme i en l'abús d'altres substàncies psicoactives (Bohn i Meyer, 1994; Compton,



Introducció

Conway, Stinson, Colliver, & Grant, 2005; Goldstein et al., 2007; Svrakic, Lecic-Tosevski, & Divac-Jovanovic, 2009).

En la classificació de Babor i col·laboradors (Babor, Hofmann et al., 1992) es destaquen de forma predominant el moment d'inici i els antecedents familiars per determinar la tipologia alcohòlica. En aquesta tipologia s'estableix l'existència de dos patrons o tipus de subjectes alcohòlics; el tipus A i el tipus B. El tipus A es caracteritza per un inici més tardà de problemes amb la beguda, sol aparèixer amb pocs factors de risc, una gravetat menor de la dependència a l'alcohol i una baixa incidència de complicacions mèdiques, socials i psicopatològiques.

El tipus B es caracteritza per individus amb un inici precoç, existència d'antecedents familiars d'alcoholisme, alteracions psicopatològiques prèvies, una marcada gravetat de l'addicció amb una història més perllongada de tractament i uns nivells considerablement més elevats de sociopatia.

En línies generals, podem dir que no existeix un perfil únic per l'alcoholisme sinó que existeixen tipologies diferents amb diferent pronòstic, i que requereixen diferents estratègies d'intervenció.

1.4. Efectes de l'alcohol sobre l'organisme

Ja l'antiga Grècia es coneixien els efectes tòxics de l'alcohol, i estava recriminat a nivell social l'estat d'embriaguesa. La ingesta crònica d'alcohol provoca trastorns tant aguts com crònics a diferents òrgans i sistemes, els més rellevants són les hepatopaties i els trastorns al sistema nerviós central (SNC).

El consum crònic d'alcohol per via oral té efectes perniciosos a gairebé tots el teixits i sistemes de l'organisme i pot provocar malalties cròniques sobretot associat a d'altres substàncies com per exemple el tabac; algunes de les lesions que provoca el consum crònic i persistent

d'alcohol poden afectar la totalitat de l'aparell digestiu, es poden desenvolupar esofagitis, gastritis, úlceres gàstriques, varius esofàgiques i també pot produir la mort per hemorràgia, alteracions a l'intestí prim relacionades amb la malnutrició per la incapacitat d'absorbir algunes vitamines i aminoàcids, pancreatitis, insuficiència pancreàtica, càncer de pàncrees, etc.

Un efecte indirecte de l'abús d'alcohol és la dieta pobra dels alcohòlics que, juntament a les malalties esmentades contribueixen a una deficiència vitamínica; com per exemple, tiamina, piridoxina, àcid nicotínic, dèficits d'àcid fòlic, vitamina C, A, D i K, ferro i zinc. Una ingesta significativa d'alcohol pot afectar la pressió arterial i produir hipertensió arterial (HTA), pot afectar a la regulació de lipoproteïnes i triglicèrids i incrementar el risc d'infart de miocardi, provocar també alteracions hormonals, trastorns hematològics, malalties infeccioses, alteracions dermatològiques, cirrosi hepàtica, etc. (Kaplan, 1999).

L'alcohol, degut a les seves propietats de permeabilitat i a la toxicitat dels seus metabòlits (acetaldehid), és susceptible de causar una gran quantitat de danys a diferents estructures del cervell i fins i tot alteracions globals com alguns tipus de demència. Entre les principals alteracions del sistema nerviós central podem diferenciar entre aquelles que són d'inici agut i les que impliquen cronicitat;

a.- Aguts

-Intoxicació alcohòlica; provocada pel consum reincident de quantitats excessives d'alcohol.

-Síndrome d'abstinència no complicada; provocada per la interrupció de la ingesta d'alcohol per un subjecte dependent.

-Delirium Trèmens; es produeix en alguns subjectes alcohòlics com a conseqüència de l'abandonament del consum d'alcohol i cursa amb una exageració dels símptomes

pronunciats de l'abstinència. Aquests símptomes comencen entre el segon i el quart dia d'abstinència, el subjecte pot arribar a morir i en el cas de no existir mortalitat, es pot iniciar un període perllongat de son que pot durar moltes hores.

-Al·lucinosi alcohòlica; episodi amb simptomatologia psicòtica que es produeix després d'una forta intoxicació alcohòlica després del consum durant alguns dies de grans quantitats d'alcohol.

-Amnèsies parcials; es manifesta com una amnèsia total o parcial de tot allò que l'hi ha succeït al subjecte en estat d'embriaguesa.

-Trastorns de la son; els individus alcohòlics tenen problemes d'insomni, i els minva el temps total de son, poden tenir trastorns com apnea i tenen una disminució important del son REM (Brower, 2001).

b.- Crònics

-Alteracions Cognitives; les més freqüents són trastorns intel·lectuals i del raonament complex, trastorns de la memòria i trastorns de l'atenció, disminució de la capacitat de planificació i de formació de conceptes abstractes.

-Encefalopatia de Wernicke; és un trastorn neurològic agut caracteritzat per atàxia, disfuncions vestibulars, confusió, i anormalitats en la mobilitat ocular. Remet espontàniament i la seva etiologia respon a una manca de vitamina B, típica en individus consumidors crònics d'alcohol (Kaplan, 1999).

-Síndrome amnèsica de Korsakoff; és un trastorn crònic, es caracteritza per un deteriorament en les funcions de la memòria anterògrada i de la retrògrada, apatia, etc. Algunes capacitats sensorials i d'altres intel·lectuals queden preservades.

Aguts	Crònics
<ul style="list-style-type: none">-Intoxicació alcohòlica-Síndrome d'abstinència no complicada-Delirium Tremens-Al·lucinosi alcohòlica-Amnèsies parcials-Trastorns de la son-Alteracions de la personalitat-Disfuncions sexuals	<ul style="list-style-type: none">-Alteracions cognitives-Encefalopatia de Wernicke-Síndrome amnèsica de Korsakoff-Alteracions de la personalitat-Disfuncions sexuals-Demència alcohòlica

Figura 1. Trastorns induïts per l'abús i dependència de l'alcohol

Els principals efectes psicològics de l'alcohol, es descriuen en referència a l'alteració de funcions cognitives i psicomotrius, alteracions del control emocional, que es pot expressar en comportament violent i/o en agressivitat verbal, poden revertir també en una disminució de l'autoestima i pot ser un factor de risc pel suïcidi. Amb el consum continuat d'etanol es produeixen els fenòmens de tolerància i dependència, amb el correlat conductual que implica aquest últim i la síndrome d'abstinència, que ja ha estat descrita anteriorment. També s'han descrit alteracions de la personalitat; el trastorn afectiu induït per l'alcohol, el trastorn d'ansietat induït per alcohol i disfuncions sexuals induïdes per l'alcohol, que poden ser agudes o cròniques. Aquests trastorns, estan recollits al DSM-IV-TR, amb els criteris necessaris que permeten, en cada cas, fer-ne el diagnòstic.

1.5. Genètica i alcoholisme

En els darrers anys nombrosos estudis han intentat identificar gens que contribueixin a explicar la dependència a l'alcohol. El principal problema per establir marcadors genètics és la implicació de múltiples gens i la interacció d'aquests amb l'ambient (Bierut et al., 2010). Diferents estudis genètics han identificat regions cromosòmiques i gens associats amb la dependència a l'alcohol com els que codifiquen els enzims metabolitzadors de l'alcohol (alcohol-1B deshidrogenasa i l'aldehid deshidrogenasa-2) que presenten polimorfismes associats amb el risc de dependència. També s'han identificat polimorfismes del receptor de l'àcid gammaaminobutíric i polimorfismes del receptor opioïd mu, a partir dels resultats del tractament amb naltrexona (Ooteman et al., 2009), així com altres gens que podrien estar relacionats amb diferents sistemes de neurotransmissió (Kimura & Higuchi, 2011).

Un dels gens més estudiats en relació a l'alcoholisme ha estat el gen DRD2 que codifica el receptor D2 de la dopamina. Les troballes recolzen una associació entre una mutació del gen DRD2 del receptor Dopaminèrgic, i la gravetat de l'alcoholisme en els individus afectats per aquesta mutació (Noble, 1996, 2003; van Munster, Korevaar, de Rooij, Levi, & Zwinderman, 2007). L'expressió de l'al·lel A1 del gen que codifica el receptor dopaminèrgic D₂, pot estar associat al desenvolupament de la malaltia alcohòlica en situacions d'exposició a estrès, i sembla que existeix una estreta relació amb els nivells d'estrès, ja que en funció de la magnitud d'aquesta variable s'expressarà o no la malaltia alcohòlica (Madrid, MacMurray, Lee, Anderson, & Comings, 2001; H. A. Goenjian, Chiu, Alexander, St Hilaire, & Moses, 2012). A més, aquest polimorfisme està implicat en altres patologies com la depressió, l'ansietat i en trastorns per estrès posttraumàtic (Lawford, Young, Noble, Kann, & Ritchie, 2006) i incrementa tant el risc de desenvolupar alcoholisme com de patir altres trastorns en subjectes sotmeses a situacions d'estrès. En aquest mateix sentit, alguns estudis constaten que la patologia associada a estrès posttraumàtic només

s'observa en bevedors (Young et al., 2002; Lawford, Young, Noble, Kann, & Ritchie, 2006; A. K. Goenjian et al., 2012).

En una revisió recent, es recull que els estudis de bessons, familiars i els d'adopció han demostrat que els factors genètics tenen un paper important en el desenvolupament de la dependència a l'alcohol. Alguns estudis en bessons suggereixen que la possible heretabilitat de la dependència és d'entre un 50% a un 65% (Kimura & Higuchi, 2011). Els estudis de lligament permeten progressos importants en el genotipat i en la detecció de polimorfismes relativament comuns que afecten a la susceptibilitat de la malaltia alcohòlica. Aquest tipus d'estudis han identificat diferents regions cromosòmiques que influeixen en la vulnerabilitat a la dependència alcohòlica (Edenberg & Foroud, 2006; Bierut et al., 2010). Les troballes més consistents d'aquests estudis han estat detectades al cromosoma 4, a la regió del cromosoma 4q que conté l'alcohol deshidrogenasa (ADH), ADH1B i la regió del cromosoma 4p (Ehlers et al., 2004; Hill et al., 2004; Gelernter et al., 2009; Prescott et al., 2006; Hillemecher, 2011). Diversos estudis han suggerit també associacions en gens implicats en la neurotransmissió com la dopamina, serotonina i receptors GABA, tot i que els resultats entre estudis no sempre són consistents (Porjesz et al., 2002; Budde et al., 2010; Tanaka et al., 2010).

L'alcohol es metabolitza a nivell hepàtic per l'efecte de l'ADH i de l'ALDH. Les variacions en l'activitat d'aquests enzims poden alterar la conducta de beure i afectar a la vulnerabilitat de la dependència a l'alcohol. En humans s'han identificat set polimorfismes per l'ADH, localitzats al cromosoma 4q i relacionats amb el risc de dependència a l'alcohol (Zuo et al., 2011). En humans trobem diferents polimorfismes pels gens de l'ALDH. El ALDH2 es considera que té una funció molt important en l'eliminació de l'acetaldehid i el ALDH1A1 i el ALDH1B1 també estan relacionats amb el metabolisme de l'acetaldehid (Vasiliou, Pappa, & Petersen, 2000; LARGERON, 2011). L'al·lel 2 del gen ALDH, presenta molt poca activitat o nul·la per eliminar l'acetaldehid. Aquest



Introducció

polimorfisme només el trobem en persones de l'est de l'Àsia i després del consum d'alcohol presenten uns nivells de concentració en sang d'acetaldehid molt elevat. Aquests nivells d'acetaldehid els genera un seguit d'efectes adversos com nàusees, mals de cap, envermelliment facial i taquicàrdies. Aquesta resposta fisiològica normalment els porta a l'evitació del consum excessiu d'alcohol, pel que el polimorfisme ALDH2 esta associat amb un consum moderat d'alcohol i amb una disminució del risc de dependència a l'alcohol en la raça nipona (Hendershot et al., 2011; Li, Zhao, & Gelernter, 2012). Els subjectes alcohòlics que presenten la forma inactiva de ALDH2 presenten també uns trets de personalitat interessants, majors nivells d'evitació del dany i majors nivells de cerca de novetat (Kimura, Sawayama, Matsushita, Higuchi, & Kashima, 2009), a més desenvolupen símptomes relacionats amb l'alcohol més lentament que els que tenen actiu l'ALDH2. Sembla que les persones que presenten ALDH2 inactiva i que desenvolupen la dependència a l'alcohol presenten característiques de personalitat que propicien que continuïn bevent tot i els efectes adversos que pateixen per la deficient activitat de ALDH2 (Hahn et al., 2006).

Es considera que la neurotransmissió del sistema GABA actua com a mediador dels efectes de l'alcohol al sistema nerviós central. S'han estudiat diversos gens dels receptors GABA en els que s'inclouen GABRG1, GABRA2, GABRA4 i GABRB1, corresponents a la regió del cromosoma 4p. És en aquesta regió on s'ha demostrat l'associació entre el sistema GABA i la dependència a l'alcohol (Covault, Gelernter, Hesselbrock, Nellissery, & Kranzler, 2004; Edenberg et al., 2004; Lappalainen et al., 2005; Tyacke, Lingford-Hughes, Reed, & Nutt, 2010).

Dels gens relacionats amb el metabolisme de la dopamina s'han estudiat principalment els efectes de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) i un polimorfisme del gen transportador de dopamina. Diversos estudis demostren el risc de dependència a l'alcohol a través d'una menor sensibilitat del receptor de la dopamina a l'escorça prefrontal i al cervell posterior (Schellekens, Franke et al., 2012; Hendershot,

Lindgren, Liang, & Hutchison, 2012). Cal destacar que aquests polimorfismes també s'han estudiat en relació a les funcions executives i atencionals (Barnes, Dean, Nandam, O'Connell, & Bellgrove, 2011) per la qual cosa diferències en aquestes funcions podrien ser també marcadors de vulnerabilitat per l'alcoholisme.

Dels gens relacionats amb la serotonina, el polimorfisme del (5-HTTLPR) està implicat en el desig per consumir alcohol (craving) i en la conducta de beure, i s'han associat també amb depressió major i suïcidi (J. Samochowiec et al., 2006).

En qualsevol cas la dependència a l'alcohol és un trastorn multifactorial que inclou variables genètiques i ambientals que s'interrelacionen en el desenvolupament de la dependència a l'alcohol, tot i que establir les relacions és complexa.

1.6. Psicopatologia i alcoholisme

És un fet constatat que l'alcohol és una substància capaç de facilitar l'aparició de trastorns psiquiàtrics; com per exemple la depressió, l'ansietat, els trastorns de la personalitat i altres dependències a substàncies, trastorns relacionats amb l'abús d'alcohol (Rounsaville, Weissman, Crits-Christoph, Wilber, & Kleber, 1982; Babor, Dolinsky et al., 1992; Casas, 1994; Zimmermann, O'Connor, & Ramchandani, 2011).

El problema principal de la patologia psiquiàtrica associada a l'alcoholisme és diferenciar, quan aquesta està relacionada amb la ingesta o amb l'abstinència i quan es tracta de trastorns independents. Per abordar aquesta qüestió s'ha de tenir en compte en primer lloc que determinats trastorns poden augmentar la vulnerabilitat a l'alcoholisme. I en segon terme, que els fenòmens relacionats amb l'acció de l'alcohol,

Introducció

com poden ésser, la intoxicació, la síndrome d'abstinència o el delirium, són elements causals del trastorn.

El terme de comorbiditat indica que existeix una certa associació entre els trastorns psiquiàtrics i els problemes per l'alcohol. D'aquesta manera es distingeixen els trastorns que precedeixen a la dependència de l'alcohol o trastorns primaris, dels trastorns que poden donar-se consecutivament o aparèixer durant l'evolució de la dependència, anomenats secundaris, tenint en compte la interrelació que s'estableix entre els trastorns i el consum d'alcohol (Chou, Mackenzie, Liang, & Sareen, 2011) .

D'altra banda quan es parla de Patologia Dual, es fa referència a que els dos tipus de trastorns estan presents de forma independent en el moment del diagnòstic clínic (Valderrama et al., 2000; Kocur & Trendak, 2009) i amb els problemes associats que això planteja.

Generalment, l'abús i el consum en períodes perllongats s'ha relacionat amb diferents trastorns de l'estat d'ànim. En alguns casos, la depressió precedeix a l'alcoholisme però també pot ser conseqüència de l'alcoholisme. Diversos estudis han demostrat que és més probable que aparegui una depressió en pacients amb un elevat consum d'alcohol diari i amb història familiar d'abús d'alcohol (Cottencin, 2009). Esta descrit que entre el 25 % i el 65 % de les persones alcohòliques poden patir depressions secundaries en algun moment de la seva vida, en aquests casos és possible que no tingui les mateixes causes que el trastorn depressiu major i els símptomes desapareixen freqüentment amb l'abstinència (Schuckit, 1994; Rehm et al., 2003; Boden & Fergusson, 2011). De tota manera s'han pogut identificar diversos factors que predisposen l'aparició d'episodis depressius en subjectes dependents de l'alcohol; ser del sexe femení, tenir història familiar de trastorns afectius, inici primerenc de consum abusiú d'alcohol, estar divorciat, nivell sòcio-econòmic baix, antecedents personals d'algun

trastorn d'ansietat, ús d'altres drogues i intents de suïcidi (van Heeringen et al., 2003).

L'elevat grau de solapament entre ambdues patologies ha suggerit una vulnerabilitat genètica comú, però els estudis genètics indiquen que es tracta de dos trastorns que es transmeten independentment sobretot en homes, en canvi en el sexe femení les dues patologies comparteixen aspectes parcials d'heretabilitat. Altres dades apunten que el risc de patir un trastorn depressiu major en poblacions en tractament és del 40%, un 4 % pel trastorn bipolar i un 3,6% per la distímia (Santo-Domingo et al., 1995; Schuckit et al., 1997; Bystritsky et al., 2010; Beaulieu et al., 2012). La relació entre alcoholisme i depressió major és que l'alcoholisme incrementa el risc de la depressió major i no a la inversa i que els mecanismes subjacents a aquesta associació inclouen canvis neurofisiològics i metabòlics derivats de l'exposició a l'alcohol (Boden & Fergusson, 2011).

La relació entre l'alcoholisme i els trastorns d'ansietat és complexa. Segons la hipòtesi de l'automedicació, l'alcoholisme pot ser conseqüència d'un trastorn d'ansietat previ "automedicat" amb alcohol (Kushner, Sher, & Beitman, 1990; Kaplan, 1999; Potvin, Stip, & Roy, 2003). L'ansietat pot resultar una complicació de l'alcoholisme, de forma que aquella esdevindria un trastorn secundari. Ansietat i alcoholisme podrien formar part d'un espectre general de trastorns relacionats o bé coexistir de forma independent (Kushner, et al., 1990; Lev-Ran, Balchand, Lefebvre, Araki, & Le Foll, 2012). Aproximadament més del 30% dels individus alcohòlics presenten simptomatologia ansiosa (Kushner et al., 2005) i es considera que la presència dels trastorns d'ansietat incrementa el risc per l'alcoholisme fins a quatre vegades respecte la població general. Els trastorns d'ansietat més freqüentment associats a la dependència alcohòlica són el trastorn d'angoixa amb agorafòbia, la fòbia social i el trastorn obsessiu-compulsiu (Kaplan, 1999; Lorains, Cowlshaw, & Thomas, 2011).

Introducció

Una dada a favor de la primera hipòtesi és la capacitat de l'alcohol d'actuar com un ansiolític, i que aquest té una dependència creuada amb les benzodiacepines, i que actua sobre el sistema gabaèrgic. Hi ha evidències de que l'alcohol de forma aguda, actua reduint tant l'angoixa o pànic, com l'ansietat que acompanya al pànic. De manera que la conducta de beure alcohol en els pacients amb crisi d'angoixa actuaria com un reforç positiu (Kushner et al., 1996; Khazaal, Fresard, & Zullino, 2007).

D'altra banda, l'alcohol pot precipitar l'aparició de crisis d'angoixa en el curs de la síndrome d'abstinència i no sempre els temors fòbics s'alleugen amb la ingesta d'alcohol. Una altra dada que podria recolzar la relació entre ambdós trastorns seria l'existència d'un nexa biològic, però fins aquest moment, les dades de diferents estudis no són del tot concloents (Enoch et al., 1995; Enoch, White, Harris, Rohrbaugh, & Goldman, 2002; Ehlers & Phillips, 2003; Schellekens, de Bruijn et al., 2010). També s'ha descrit que l'efecte ansiolític de l'alcohol és major quan el subjecte presenta un estat d'ansietat amb un component cognitiu elevat, com és el cas de l'agorafòbia o de l'ansietat d'anticipació (Wilson, 1988). S'ha proposat que pacients amb fòbia social utilitzen l'alcohol com una estratègia d'afrontament amb la finalitat de disminuir l'efecte de l'ansietat (Carrigan & Randall, 2003; Phan, Fitzgerald, Nathan, & Tancer, 2006; Etkin & Wager, 2007).

A nivell biològic també ha estat objecte d'estudi la relació entre l'alcohol i l'ansietat. En les crisi d'angoixa, sembla ser que l'abstinència i la ingesta d'alcohol poden produir un augment dels nivells de noradrenalina a nivell central. El Locus Coeruleus, on es troben la major part de neurones noradrenèrgiques, es troba hiperfuncionant en individus que pateixen crisis d'angoixa. (D. T. George, Nutt, Dwyer, & Linnoila, 1990; Karolewicz, Johnson, Szebeni, Stockmeier, & Ordway, 2008). El consum d'alcohol disminueix la percepció d'amenaça relacionada amb la reactivitat de l'amígdala i es redueix l'afectivitat negativa com l'estrès, la tensió i l'ansietat que estan mediats pel

processament de la por i de l'amenaça a l'amígdala, així com una major activació a les regions estriatals de recompensa deguda a l'efecte de l'alcohol (Gilman, Ramchandani, Davis, Bjork, & Hommer, 2008; Sripada, Angststadt, McNamara, King, & Phan, 2012).

Durant l'exposició perllongada a l'alcohol, l'organisme s'adapta disminuint l'activitat del sistema gabaèrgic. En el moment de suprimir el consum d'alcohol, el seu efecte depressor desapareix, però les neurones gabaèrgiques necessiten adaptar-se a aquesta nova situació i continuen hipofuncionants. Aquesta disregulació del sistema GABA en pacients alcohòlics crònics podria contribuir al fenomen de la tolerància i la dependència (Mihic & Harris, 1997; Lappalainen et al., 2005) i ser el causant de l'aparició d'ansietat, d'insomni i ànsia de consum o «craving» (Balcells, 1999; Di Nicola et al., 2010).

Un altre dels sistemes aminèrgics implicats en aquesta relació entre alcohol i ansietat ha estat la setoronina, algunes dades apunten a que la disminució de serotonina s'associa a un curs clínic que inclou ansietat i alcoholisme (San et al., 1994; Norcross et al., 2008). Els tractaments farmacològics, que actuen sobre aquest sistema, com el precursors de la serotonina i els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina han demostrat ésser útils en el tractament d'ambdós trastorns, el que recolza la implicació d'aquest neurotransmissor en l'alcoholisme (J. Samochowiec et al., 2006; Kranzler et al., 2011). Com ja s'ha comentat anteriorment en relació a la genètica de l'alcoholisme, s'han estudiat alguns polimorfismes dels receptors i dels transportadors de la serotonina.

1.6.1. Alcoholisme i Suïcidi

L'alcoholisme està relacionat amb índexs més alts de suïcidi que el de la població general (Schneider, 2009), alguns autors, han identificat factors de risc per les temptatives de suïcidi en aquesta població; el consum d'alcohol d'alta graduació, ser jove, del sexe masculí, l'existència de psicopatologia depressiva concomitant, antecedents de temptatives prèvies, presència de malaltia greu, recolzament social precari i viure sol (Roy, Lamparski, DeJong, Moore, & Linnoila, 1990; Murphy, Wetzel, Robins, & McEvoy, 1992; Conner, Duberstein, & Conwell, 2000; Borges & Loera, 2010). Les dades més recents revelen que la prevalença de suïcidi per l'alcoholisme es troba entre un 10% i un 15% (Borges & Loera, 2010). El grup d'alcohòlics que tenen més probabilitat d'intentar el suïcidi, és aquell que té associat un trastorn de personalitat límit o antisocial, trastorn bipolar i trastorn depressiu, també tenen més probabilitat d'abús d'altres substàncies, de mostrar conductes impulsives, agressives i criminals (Neves, Malloy-Diniz, & Correa, 2009).

1.6.2. Alcoholisme i esquizofrènia

La relació entre esquizofrènia i alcoholisme es pot establir de diferents formes, d'entre els diferents tipus d'interacció d'aquests dos trastorns, trobem en primer lloc que; quan un individu presenta un curs crònic d'abús i dependència a l'alcohol l'esquizofrènia podria aparèixer de forma concurrent. En segon lloc, l'esquizofrènia podria ser una causa de l'efecte tòxic de l'alcohol, o exacerbar una psicosi crònica. I en tercer lloc, també es pot donar el fet de que la dependència alcohòlica pugui aparèixer com a conseqüència de la psicosi.

La prevalença d'esquizofrènia entre els alcohòlics és del 3,8% i la prevalença de l'alcoholisme en pacients esquizofrènics és del 33,7% (Regier et al., 1990; Cornelius, Bukstein, Salloum, & Clark, 2003). En

ambdós casos, les taxes de prevalença són majors que en la població general (Margolese, Malchy, Negrete, Tempier, & Gill, 2004). Tot i que sobretot en els últims anys és difícil separar el consum d'alcohol del d'altres drogues. Les dades obtingudes en individus diagnosticats d'esquizofrènia assenyalen que la prevalença de trastorns per ús d'alcohol (abús i/o dependència) és del 22% al 60% (Duke, Pantelis, & Barnes, 1994; Strakowski, Keck, McElroy, Lonczak, & West, 1995). Dades posteriors dels mateixos autors revelen que només el 16% no refereixen abusar de l'alcohol mentre que la resta abusen de l'alcohol i altres drogues (Duke, Pantelis, McPhillips, & Barnes, 2001). L'elevada prevalença pot ser deguda a que els subjectes amb esquizofrènia utilitzen l'alcohol per disminuir la seva ansietat o altres sentiments desagradables i en alguns casos també per disminuir els efectes secundaris del tractament farmacològic. Els pacients amb tots dos trastorns presenten més simptomatologia positiva i negativa, major ansietat, depressió, hostilitat cap al medi i conductes disruptives juntament amb l'abús d'altres substàncies en aquest intent d'automedicació (Evren & Evren, 2003; Potvin, Stip, & Roy, 2003; Margolese, Malchy, Negrete, Tempier, & Gill, 2004; Smith, Barch, Wolf, Mamah, & Csernansky, 2008). Aquestes troballes són consistents amb la implicació d'alguns sistemes biològics com el dopaminèrgic, que s'han relacionat tant amb alcoholisme com amb l'esquizofrènia.

1.6.3. Trastorns de personalitat i alcoholisme

Actualment la personalitat s'entén com un patró complex de característiques psicològiques que són difícils de canviar i s'expressen automàticament en gairebé totes les àrees de funcionament de l'individu. Quan aquests trets de personalitat són inflexibles i desadaptatius i causen un deteriorament funcional significatiu, o bé malestar subjectiu, constitueixen un trastorn de la personalitat (Millon & Davis, 1998). Les primeres aproximacions a l'estudi de les addiccions

Introducció

intentaven definir l'existència de “personalitats addictives” (Vaillant & Milofsky, 1982). Tanmateix, actualment es considera que l'alcoholisme i altres drogodependències són trastorns primaris i independents, tot i que es relacionen amb diferents trastorns psicopatològics (Chou, Mackenzie, Liang, & Sareen, 2011) i amb trastorns de personalitat específics (Debabeche, Lebas, & Triffaux, 2007; Jansson, Hesse, & Fridell, 2008). Alhora també s'han intentat trobar associacions entre els patrons de personalitat i l'alcoholisme, però aquests no responen a un trastorn, ja que es delimiten en base a conceptualitzacions, tant dimensionals com categorials, que no poden portar a cap diagnòstic. Segons un estudi de Dulit el 67% dels pacients aguts amb un diagnòstic de trastorn límit de la personalitat presentaven diagnòstic d'abús de substàncies (Dulit, Fyer, Haas, Sullivan, & Frances, 1990). També es relaciona una personalitat antisocial amb índexs alts d'abús d'alcohol (Nestadt, Romanoski, Samuels, Folstein, & McHugh, 1992; Ralevski, Ball, Nich, Limoncelli, & Petrakis, 2007; Lorains, Cowlshaw, & Thomas, 2011).

1.7. Hormones i alcoholisme

Les hormones són missatgers químics que regulen la majoria de les funcions i conductes essencials per la supervivència del subjecte. El desenvolupament i el creixement, el metabolisme, el balanç d'electròlits i d'aigua, la resposta a l'estrès o la reproducció estan regulats per hormones. El control de la secreció de la majoria de les hormones es realitza des de l'hipotàlem, que rep informació del SNC, i d'altres parts de l'organisme. En resposta a estímuls externs i interns, l'hipotàlem produeix hormones i diferents factors que al seu torn actuen modulant l'alliberament d'hormones. Hi ha tres eixos hormonals, l'eix Hipotàlem-Hipòfisi-Adrenal (HHA), l'eix Hipotàlem-Hipòfisi-Tiroideo (HHT) i l'eix Hipotàlem-Hipòfisi-Gonadal (HHG). Els eixos més rellevants per la seva relació amb l'alcoholisme són l'eix HHA i l'eix HHT. El consum d'alcohol pot afectar a la producció i alliberació de moltes d'aquestes hormones

(Clarke et al., 2008; Uhart & Wand, 2009; Rettori, De Laurentiis, & Fernandez-Solari, 2010). Un dels sistemes més estudiats en relació al consum d'alcohol ha estat l'eix Hipotàlem-Hipòfisi-Adrenal degut a la seva relació amb l'estrès físic i psicològic.

L'eix HHT s'activa a partir de l'alliberació des de l'hipotàlem de la Hormona Alliberadora de Tirotropina (TRH), aquesta hormona activa la hipòfisi i s'allibera Hormona Estimulant de la Tiroides (TSH) i la glàndula tiroides allibera la hormona tiroïdal en forma de tiroxina (T_4) i triyodotironina (T_3). La principal implicació d'aquest eix respecte l'alcoholisme rau en el fet de què, en individus alcohòlics abstinentes s'han descrit nivells de T_3 i T_4 més baixos que en població general. En individus que experimenten síndrome d'abstinència, els nivells de T_3 i T_4 estan lleugerament per sota dels que podem trobar en població general. Un fet que podria explicar aquesta disminució d'hormones tiroïdees és la dificultat de la TSH per rebre l'activació de la TRH en aquestes condicions, degut a l'increment de dopamina produïda per l'alcohol i l'efecte inhibitor d'aquest neurotransmissor sobre l'alliberació de TSH (Emanuele & Emanuele, 1997).

En l'eix HHA hi participen les cèl·lules del nucli paraventricular de l'hipotàlem que produeixen hormona alliberadora de Corticotropina (CRF), les cèl·lules corticotropes de la hipòfisi que produeixen hormona adenocorticotropa (ACTH) i la zona fasciculada de l'escorça de les glàndules suprarenals que sintetitzen glucocorticoides (GC).

L'activació de l'eix HHA s'inicia amb l'alliberament de CRH des de l'hipotàlem, aquest alliberament es dona com a resposta a diferents estímuls tant físics com psicològics (Perone et al., 1998; Merali, Michaud, McIntosh, Kent, & Anisman, 2003; Papathanassoglou, Giannakopoulou, Mpouzika, Bozas, & Karabinis, 2010). L'alliberament de CRH estimula la hipòfisi anterior i s'allibera ACTH que alhora estimula la producció d'hormones GC, cortisol i corticosterona, en humans predomina el cortisol. L'activitat de l'eix HHA es regula a partir

Introducció

d'un mecanisme de *feedback* negatiu, de forma que nivells alts de cortisol frenen l'alliberament de CRH a l'hipotàlem i d'ACTH a la hipòfisi. Independentment l'ACTH té capacitat d'inhibició directa en l'alliberament de CRH a l'hipotàlem.

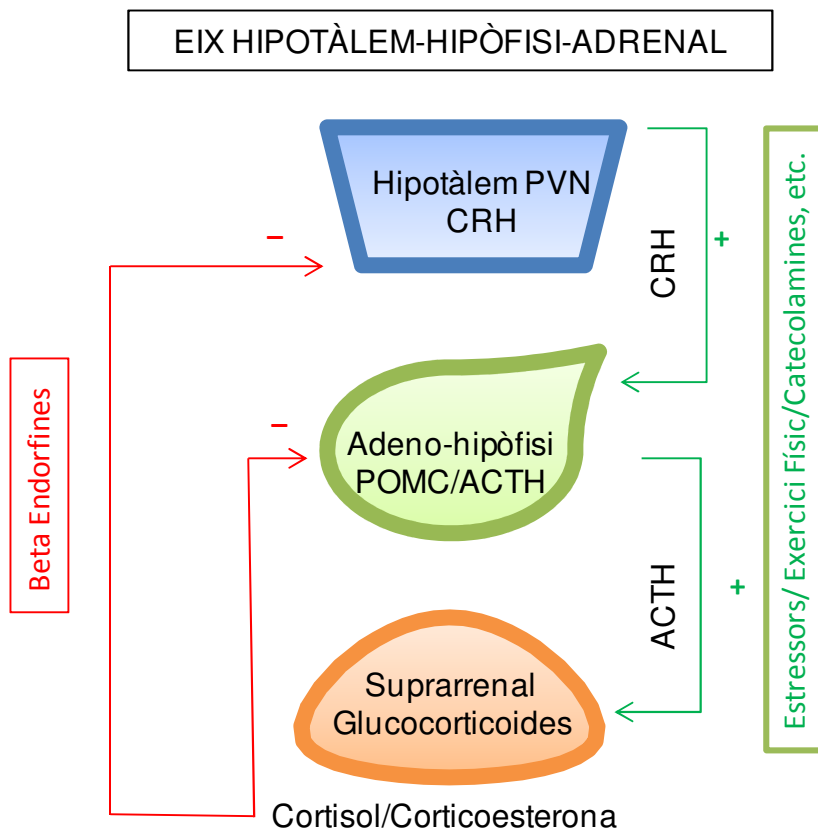


Figura 2. Representació de l'eix Hipotàlem-Hipòfisi-Adrenal

El cortisol és una molècula petita que travessa amb facilitat les membranes i es dissol ràpidament en els medis aquosos pel que es troba a gairebé qualsevol lloc de l'organisme. Els nivells de cortisol en

saliva són comparables als nivells de la fracció lliure de cortisol en sang i està considerat com el millor indicador d'alteracions psicològiques en resposta a l'estrès (Adinoff, Iranmanesh, Veldhuis, & Fisher, 1998; Bonfiglio et al., 2011). El cortisol en saliva es troba en concentracions més baixes que en sang, i per tal d'analitzar-lo s'han d'aplicar tècniques amb una alta sensibilitat. Walker i col·laboradors (R. F. Walker, Riad-Fahmy, & Read, 1978) van ser els primers en desenvolupar un mètode de radioimmunoanàlisi amb una alta sensibilitat que permet detectar nivells de cortisol en saliva a partir de mostres relativament petites. Aquest mètode ha estat perfeccionat per diversos investigadors (Kirschbaum, Strasburger, Jammers, & Hellhammer, 1989) i actualment hi ha diversos mètodes per l'anàlisi de cortisol en saliva incloent tècniques d'enzimoanàlisi (Dorn, Lucke, Loucks, & Berga, 2007).

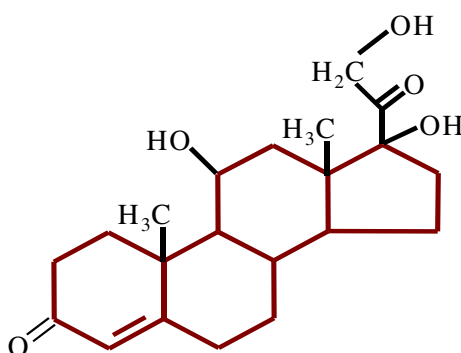


Figura 3. Estructura de la Molècula de Cortisol

Aquest eix presenta un patró d'activació seguint un ritme circadiari, en el que s'observa un pic de secreció de GC a primera hora del matí (entre les 6 i les 8 hores), a partir d'aquests moments els nivells baixaran i es mantindran en nivells basals i s'activarà la seva secreció en resposta a estressors físics i psicològics. A més, algunes substàncies poden activar l'eix com per exemple, la nicotina i l'alcohol entre d'altres (Lajtha & Sershen, 2010). Els GC tenen propietats antiinflamatòries i

Introducció

immunosupressores, incrementen els nivells de glucosa en sang estimulants la degradació de greixos i proteïnes. Els nivells alts de cortisol al matí ajuden a mantenir els nivells de glucosa en sang en dejú. A més, tenen efectes sobre el SNC i estan relacionats amb la plasticitat neural en diferents moments de la vida, l'aprenentatge i la memòria, i els processos neurodegeneratius.

Les hormones de l'eix HHA i el sistema opioïd endògen s'activen en resposta a l'estrès i també després del consum d'alcohol, aquest fet recolza la hipòtesi que l'estrès pot influenciar tant el consum d'alcohol com el fenomen del craving (Froehlich, 1997; Schank et al., 2012; B. M. Walker, Valdez, McLaughlin, & Bakalkin, 2012). L'activació de l'eix HHA per estrès o consum d'alcohol dona com a resultat, per una banda, la producció d'hormones GC com el cortisol, aquestes hormones són importants per l'alliberació de dopamina a determinades àrees cerebrals associades amb els efectes de reforç i recompensa de l'alcohol i altres drogues. El sistema dopaminèrgic mesotelencefàlic i el subsistema mesoaccumbens (referent a les projeccions dopaminèrgiques mesencefàliques que s'originen a l'àrea tegmental ventral i es projecten cap al nucli accumbens), s'han identificat com el principal substrat neurobiològic que mediarà les propietats de reforçador positiu de les substàncies addictives, entre elles l'alcohol (White, 2002; Milton & Everitt, 2010).

D'altra banda l'alcohol indueix l'alliberament d'opioïds endògens que provoquen també un alliberament de dopamina a les mateixes zones cerebrals (Roberts & Koob, 1997; Gil-Verona et al., 2003). A través d'aquest mecanisme doncs, tant l'eix HHA com el sistema opioïd endògen podrien influir en el consum d'alcohol (Gianoulakis, 1998; B. M. Walker, Valdez, McLaughlin, & Bakalkin, 2012).

Alguns estudis suggereixen que l'administració crònica d'alcohol incrementa els nivells de cortisol en humans. Tant els estudis en humans com en animals demostren un increment de l'activació de l'eix HHA amb concentracions elevades de cortisol durant la síndrome

d'abstinència alcohòlica (Iranmanesh, Veldhuis, Johnson, & Lizarralde, 1989; Lovallo, 2006) . Els nivells de cortisol en individus alcohòlics amb un alt consum diari, tornaran a la normalitat després de 7 a 14 dies d'abstinència. Paral·lelament en el mateix interval de temps s'observa una disminució de la transmissió dopaminèrgica relacionada amb una disminució dels nivells del transportador de dopamina (Jukic, Rojc, Boben-Bardutzky, Hafner, & Ihan, 2011). El consum d'alts nivells d'alcohol diari indueix un patró de secreció de l'eix HHA, en el que els nivells alts de cortisol es poden alternar amb nivells normals. Durant la nit aquests nivells disminuiran donant-se nivells normals de cortisol i serà al matí quan començaran a experimentar la síndrome d'abstinència i tornaran a reiniciar el consum d'alcohol (Huizink, Ferdinand, Ormel, & Verhulst, 2006; Clarke et al., 2008; Uhart & Wand, 2009).

Els nivells de cortisol podrien mantenir-se incrementats de forma continua a través d'aquest cicle consum-abstinència durant mesos i fins i tot anys. L'exposició perllongada a aquests nivells elevats de cortisol poden produir alteracions com la falsa síndrome de Cushing (Groote Veldman & Meinders, 1996; Ahmed et al., 2008; Aguilera, 2011), i en general l'exposició crònica a l'alcohol i als glucocorticoides pot produir un envelliment prematur o exagerat (Spencer & Hutchison, 1999; Crews & Nixon, 2009; Rose, Shaw, Prendergast, & Little, 2010). Hi ha però, una gran part d'alcohòlics que no desenvolupen la falsa síndrome de Cushing, una possible explicació d'aquest fet és una adaptació o tolerància a l'alcohol de l'eix HHA, aquesta adaptació podria afectar algunes de les funcions de l'eix HHA i altres estructures cerebrals. Alteracions en habilitats de planificació i flexibilitat cognitiva, adequació social, habilitats situades en l'àrea del lòbul frontal. Disfuncions en la formació de certs tipus de memòria dependent de l'hipocamp. Alteracions greus de la memòria com per exemple la síndrome de Korsakoff produïdes per lesions als cossos mamil·lars. Alteracions en la memòria espacial, en el càlcul matemàtic, en el tacte, en la percepció de la temperatura, etc., situada a nivell del lòbul parietal. Dificultats per



Introducció

identificar objectes, comprendre el llenguatge, processament d'informació auditiva, habilitats aquestes, situades al lòbul temporal, etc.(Rose, Shaw, Prendergast, & Little, 2010).

Els nivells elevats de cortisol i alguns dels efectes de la síndrome d'abstinència, com per exemple la disminució de sucre en sang o el dèficit de vitamina B1 (Tiamina) podrien produir efectes neurotòxics i possibles lesions a l'hipocamp (McEwen, 2003). Aquests efectes podrien donar com a resultat símptomes associats a l'alcoholisme com canvis en la personalitat, pèrdua de memòria i depressió entre d'altres.

La interacció entre l'alcohol i l'eix HHA també pot ser bidireccional, el que voldria dir que no només el consum d'alcohol estimula la secreció de cortisol, sinó que nivells elevats de cortisol poden incrementar el consum d'alcohol, a efectes de recompensa. En estudis amb animals s'han trobat evidències d'aquesta relació bidireccional. En un treball en el que es van extirpar les glàndules adrenals a rates amb la malaltia alcohòlica, es va observar una reducció voluntària molt severa de la ingesta d'alcohol, en canvi el tractament amb corticoesterona va provocar una ingesta d'alcohol igual o superior a la que es trobava abans de l'extirpació de les glàndules adrenals (Fahlke, Engel, Eriksson, Hard, & Soderpalm, 1994; Etelalahti, Saarikoski, & Eriksson, 2011; Prendergast & Mulholland, 2012). De la mateixa forma, animals amb glàndules adrenals funcionals tractats amb fàrmacs que prevenen la producció de corticoesterona també mostren una disminució en el consum d'alcohol. En un altre treball es demostra que injectar corticoesterona directament en cervells de rates normals que tenen una preferència moderada per l'alcohol, dona com a resultat un increment del consum d'alcohol (Fahlke, Hard, & Hansen, 1996; Etelalahti, Saarikoski, & Eriksson, 2011), s'han observat també resultats semblants en la reactivitat al *feedback* negatiu en humans (Wirtz et al., 2010).

S'ha especulat que la corticoesterona podria incrementar el consum individual d'alcohol a través dels seus propis efectes reforçadors, el mecanisme subjacent podria estar relacionat amb les alteracions induïdes per la corticoesterona en els nivells de dopamina al nucli accumbens, regió cerebral que sembla ésser essencial pels efectes de recompensa i eufòria induïts per l'alcohol o altres substàncies i serveix com a enllaç entre les regions cerebrals que generen emocions i les que controlen el moviment. En estudis sobre els efectes de l'exposició a cocaïna o morfina s'ha pogut comprovar que la corticoesterona també incrementa l'alliberament de dopamina al nucli accumbens (Piazza & Le Moal, 1998; Almela et al., 2012).

S'ha demostrat que els tractaments amb antidepressius també normalitzen el funcionament de l'eix Hipotàlem-Hipòfisi-Adrenal, modula els receptors glucocorticoïdes i restitueix el sistema fent-lo més susceptible al *feed-back* inhibitori del cortisol. El control inadequat del sistema dels glucocorticoïdes, bé sigui produït per depressió, ansietat, per condicions d'estrès crònic o per condicions idiopàtiques, induïx canvis importants en regions cerebrals sensibles, particularment a l'hipocamp i a l'escorça prefrontal (Mason & Pariante, 2006; Radley et al., 2011). Els estudis experimentals tant en animals com en humans confirmen l'associació entre un increment de la secreció de la hormona hipotalàmica estimulant de la ACTH (CRH) una activació persistent del sistema HHA i alteracions afectives (Anthenelli, Maxwell, Geraciotti, & Hauger, 2001; Jezova, 2005).

1.8. Metabolització

L'alcohol o etanol es metabolitza de la mateixa forma independentment de la quantitat ingerida, si bé en intoxicacions agudes, la destrucció de les molècules d'alcohol i els mecanismes metabòlics poden patir algun tipus de disregulació.

Introducció

En el procés de la ingesta d'alcohol, aquest és ràpidament absorbit per l'estómac, pel duodè i per l'intestí prim. La velocitat d'absorció dependrà del tipus d'aliments ingerits i és molt més ràpida en dejú. L'alcohol, és una substància altament miscible en aigua, de manera que es distribueix per tots els teixits de forma proporcional al contingut relatiu d'aigua. Els teixits amb les majors proporcions, com la sang, tindran la proporció més alta de la substància, així com alguns òrgans com el fetge i el cervell.

Si bé s'ha esmentat que el procés metabòlic no depèn de la quantitat d'alcohol, s'ha observat que en individus amb consums excessius d'alcohol els enzims necessaris per la oxidació descriuen una regulació a l'alça, provocant una acceleració del metabolisme (Kaplan,1999).

Aproximadament el 90% de l'alcohol es metabolitza en aigua, CO₂ «calories buides» (anomenades així per la poca aportació nutritiva), mitjançant un procés d'oxidació al fetge, l'altre 10% s'elimina pels pulmons en la respiració, pels ronyons (orina) i per la suor.

L'alcohol es metabolitza principalment per dos enzims, l'alcohol-deshidrogenasa (ADH) que es troba en el citosol de l'hepatòcit i l'aldehid deshidrogenasa. L'ADH és l'enzim fonamental per l'oxidació de l'etanol. L'ADH precisa com a cofactor el NAD (nicotinadeninucleòtid) per la metabolització. En el procés el NAD és reduït a NADH i la molècula d'alcohol es transformada en acetaldehid, substància amb una toxicitat relativament alta per l'organisme i responsable de la simptomatologia negativa experimentada després del consum d'alcohol. L'acetaldehid és metabolitzat principalment a nivell mitocondrial per l'aldehid deshidrogenasa (ALDH) que també utilitza com a cofactor el NAD i converteix l'acetaldehid en àcid acètic, aquest mitjançant l'acetilCoA sintetasa s'incorporarà al cicle de Krebs per acabar produint CO₂ i H₂O. Els subjectes que presenten formes al·lèliques que codifiquen subtipus de l'ALDH que impliquen un menor funcionament, presenten un

metabolisme lent per l'acetaldehid i per tant un predomini de símptomes negatius (mal de cap, nàusees, etc.) després de l'ingesta d'alcohol, aquests subjectes que no acostumen a desenvolupar alcoholisme. Aquestes formes al·lèliques predominen en la població oriental fet que explica la baixa incidència d'alcoholisme en aquesta població. (Hendershot et al., 2011; Li, Zhao, & Gelernter, 2012).

Degut a la seva estructura existeixen múltiples formes moleculars d'ADH, de forma que aquests isoenzims també podrien estar relacionats amb les diferències interindividuals respecte velocitats d'eliminació i efectes tòxics de l'alcohol. Així per exemple, la combinació d'una isoforma d'ADH de metabolització ràpida combinada amb una isoforma d'ALDH de metabolització lenta, suposaria el manteniment de concentracions altes d'acetaldehid a l'organisme i la manifestació dels seus efectes tòxics.

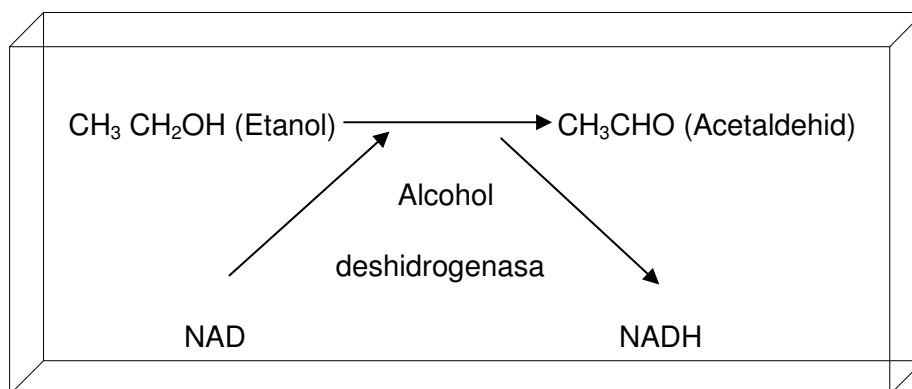


Figura 4. Metabolització de l'alcohol

S'ha observat també que els nivells d'ADH no es troben incrementats en la malaltia alcohòlica, ni amb la ingesta d'alcohol de forma persistent i continuada, sinó que fins i tot en alguns casos

Introducció

disminueix i ja que l'organisme no deixa de metabolitzar l'alcohol, es evident que existeixen altres vies d'oxidació que permeten una metabolització ràpida. Una d'aquestes vies és el Sistema Microsomal d'Oxidació de l'Etanol (MEOS), aquest tipus de metabolització de l'alcohol té lloc a l'interior del reticle endoplasmàtic, i és possible degut a la capacitat oxidativa d'una fracció del citocrom P-450 (el II E1), (Pentiuk, Kachula, & Herych, 2004; Strumnik & Karski, 2012) que depèn dels microsomes. El MEOS s'activarà en aquelles situacions orgàniques on la quantitat d'alcohol a metabolitzar sigui molt elevada, en ingestes puntuals, i l'activitat del sistema augmentarà amb el consum persistent i continuat. Algunes dades semblen confirmar que en els alcohòlics crònics trobaríem un increment del citocrom P-450 II E1 específic per la metabolització de l'etanol (Rust & Gores, 2000; Zakhari, 2006).

1.8.1. Efectes tòxics

Els efectes tòxics es donen en diversos sistemes, la toxicitat per acetaldehid a l'intestí prim reverteix en una mala absorció de diverses vitamines, la tiamina (vitamina B1), vitamina A i piridoxina (vitamina B6), que donen lloc a la malnutrició observada en pacients alcohòlics i que es veu magnificada per les alteracions digestives derivades de la insuficiència pancreàtica secundària al propi alcoholisme. (Clugston & Blaner, 2012)

Una de les conseqüències més tòxiques després de la metabolització de l'alcohol es l'acumulació en les cèl·lules hepàtiques o hepatòcits, de substàncies químiques tòxiques que poden provocar diferents malalties orgàniques, com l'esteatosi hepàtica, l'hepatitis alcohòlica, hipoglucèmia, etc. (Walsh & Alexander, 2000; Wang, Gao, Zakhari, & Nagy, 2012).

L'acetaldehid també serà metabolitzat, aquest és molt més tòxic que l'alcohol de manera que contribueix directament a la toxicitat

general i en alguns casos, fins i tot pot generar la producció d'anticossos quan s'uneixen a algunes proteïnes. Quan l'acetaldehid s'oxida es produeix un altre producte químic anomenat acetat, que també s'oxida i es converteix en anhídrid carbònic i aigua. Existeix una estreta relació entre els nivells d'acetat i la velocitat d'oxidació de l'alcohol i en els consumidors persistents d'alcohol i en malalts alcohòlics els nivells d'acetat són més alts degut a la necessitat d'oxidar etanol.

Aquests alts nivells d'acetat contribueixen a alteracions orgàniques com l'esteatosi hepàtica, l'àcid úric, la hiperuricèmia i poden incrementar el risc de crisi de gota. Així doncs tots els sistemes funcionals d'oxidació de l'etanol "s'habituen" a la presència persistent i continuada d'etanol (alcoholèmia), amb aquesta habituació els alcohòlics o bevedors persistents poden tolerar millor l'increment puntual de dosis o l'alcoholèmia, que en individus "no habituats" produiria embriaguesa, això és possible no solament per una "habituació" metabòlica o hepàtica, sinó també per una adaptació del sistema nerviós central o neuroadaptació, afectat igualment per l'etanol (Wang, Gao, Zakhari, & Nagy, 2012).

1.8.2. Sistema nerviós central i alcohol

L'acetaldehid està implicat en els fenòmens de tolerància i dependència, aquest metabòlit de l'alcohol quan arriba a la regió cerebral té la capacitat de travessar la barrera hematoencefàlica i interaccionar amb determinats neurotransmissors com la dopamina, la noradrenalina i la serotonina entre d'altres, donant lloc a tolerància farmacològica o neuronal que es produeix per l'adaptació de la neurona a la presència de la substància (Largerone, 2011).

L'etanol com a substància sense metabolitzar, també pot tenir efectes directes sobre el sistema nerviós central (SNC), degut sobretot a

Introducció

les característiques químiques de la molècula que permeten que sigui igualment soluble en un medi lipídic o en un medi aquós.

L'alcohol és una molècula simple i no té suficient complexitat estructural per interaccionar amb un receptor específic, com ho farien altres drogues psicoactives, és a dir, interactuant amb proteïnes receptores de les membranes cel·lulars i amb les (Hunt, 1993; Heilig et al., 2010).

Una propietat molt important de les membranes cel·lulars és la fluïdesa, i es determinant el manteniment de l'estructura de la membrana per un òptim funcionament de la transmissió de la informació neuronal. L'etanol modifica o desordena les membranes neuronals incrementant la possibilitat de moviment dels lípids i les proteïnes, però a mesura que la ingesta l'alcohol es cronifica s'observa que les membranes neuronals es tornen més rígides i es redueix la fluïdesa (Robinson & Berridge, 1993; Koob & Volkow, 2009). Aquesta capacitat de l'alcohol de modificar la fluïdesa de les membranes neuronals i transformar-les en més rígides, modifica la permeabilitat de les membranes, aquesta modificació comporta un canvi significatiu en la composició lipídica de la membrana, especialment de la composició de fosfolípids i dels canals iònics de Cl⁻ i Ca⁺⁺, alterant l'activitat bioquímica neural i per tant l'activitat de la sinapsi (Weiss & Porrino, 2002). Les membranes neuronals que estan exposades de forma crònica a l'etanol seran doncs menys permeables i a més modificaran la seva funcionalitat, fins i tot després de la supressió de l'etanol, i tindran una gran dificultat per recuperar el seu estat anterior, aquest fenomen propicia l'aparició de les manifestacions neuropatològiques de l'abstinència (Samson, Tolliver, & Schwarz-Stevens, 1990; Kumar et al., 2009).

S'ha assenyalat la possibilitat que aquests canvis siguin irreversibles i que estan en relació directa amb la quantitat d'alcohol ingerit i amb la persistència continuada de l'alcoholisme, aquestes

alteracions podrien explicar els canvis observats a nivell del citoplasma (transmissió de la informació de neurona a neurona; AMP cíclic), a l'aparell de Golgi, al reticle endoplasmàtic i en les modificacions de les mitocòndries. El canvi metabòlic a nivell de membrana produeix també una major resistència a l'acció fluïdificant de l'alcohol, el que en termes de tolerància es tradueix en un increment de la quantitat d'etanol necessària per produir els mateixos efectes. Alhora, les membranes són menys permeables, o més rígides i necessiten de l'efecte o acció fluïdificant de l'etanol per recuperar el nivell de fluïdesa necessari per un funcionament normal, de manera que es produeix la dependència biològica a la substància (Sánchez-Turet, 1999; Ross & Peselow, 2009).

1.9. Funcions cognitives i alcoholisme

El consum crònic d'alcohol produeix alteracions cognitives (Charness, 1993). Des dels primers moments de la interrupció del consum existeix una certa recuperació de les zones cerebrals afectades per l'alcohol i en la majoria dels casos després d'una abstinència perllongada algunes de les alteracions remeten, si no de forma total, parcialment (Bartsch et al., 2007), tot i que alguns autors també mostren que alguns dèficits persisteixen i que tot i la variabilitat en l'estructura o regió que pugui estar implicada en una determinada alteració, aproximadament un 10% dels malalts alcohòlics, presenta un deteriorament permanent, que cursa amb un deteriorament progressiu que evoluciona en forma de demència i que sembla ser irreversible fins i tot en l'abstinència. Aquest procés es considera com un tipus de demència associada a l'alcoholisme i per algunes d'aquestes demències associades sí que s'han descobert lesions estructurals, com per exemple, esclerosi laminar o atrofia cerebelosa (Fein, Bachman, Fisher, & Davenport, 1990; Medrano et al., 1992; Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006; Pfefferbaum, Adalsteinsson, & Sullivan, 2006).

Introducció

Tot i que les funcions cognitives poden resultar alterades pel consum d'alcohol, també poden existir alteracions cognitives prèvies al consum. Els dèficits neuropsicològics poden ser més o menys greus i poder ser transitoris o es poden cronificar (Bartsch et al., 2007). Els processos neuropsicològics que afecten amb major freqüència als malalts alcohòlics inclouen les funcions executives, la memòria, atenció, aprenentatge, les capacitats visoespacionals i perceptivo-motors i la capacitat verbal (Butters, Cermak, Montgomery, & Adinolfi, 1977; Adams et al., 1993; Moselhy, Georgiou, & Kahn, 2001; Schwartz et al., 2002; Oscar-Berman, Kirkley, Gansler, & Couture, 2004; Oscar-Berman et al., 2009; Kopera et al., 2012). Des de ja fa uns anys sabem que l'alcoholisme pot produir alteracions disexecutives, tasques pròpies del lòbul frontal, pot afectar a la planificació i a la capacitat de resolució de problemes (Pishkin, Lovallo, & Bourne, 1985) de la flexibilitat cognitiva i a la capacitat d'inhibició de respostes (Hildebrandt, Brokate, Eling, & Lanz, 2004). En l'alcoholisme crònic es troben alteracions motores i alentiment motor (Grant, Adams, & Reed, 1984; Rourke & Grant, 1999; Mlinarics, Kelemen, Sefcsik, & Nemeth, 2009). El quocient intel·lectual (QI) global dels subjectes alcohòlics es situa entorn a la mitja poblacional, però al desglossar els índexs de les proves d'intel·ligència trobem que, en totes aquelles proves que impliquen manipulació, coordinació sensoriomotriu complexa i velocitat, l'execució en individus alcohòlics es situa per sota de la dels individus controls (Williams & Skinner, 1990; Kopera et al., 2012). Les característiques pròpies dels malalts alcohòlics podrien estar relacionades amb afectacions de l'escorça frontal i amb estructures subcorticals. Les possibles alteracions en els processos d'atenció sembla ser que no estan relacionades amb la capacitat atencional, sinó amb alteracions en la focalització de l'atenció. L'atenció en individus alcohòlics crònics en situacions d'intoxicació o abstinència tendeix a focalitzar-se en els aspectes més rellevants de l'ambient, especialment davant senyals d'amenaça (Zeichner, Allen, Petrie, Rasmussen, & Giancola, 1993). Aquest seguit d'alteracions no són pròpies només d'individus amb

patologia alcohòlica, sinó que també són típiques de disfuncions al lòbul frontal (Adams et al., 1993; Jang et al., 2007) i han estat descrits en subjectes amb traumatismes frontals i en aquell pacients esquizofrènics que mostraven una activitat frontal disminuïda. Alguns estudis amb Tomografia Computeritzada per Emissió de Fotons Simples (SPECT), amb Tomografia per Emissió de Positrons (PET), i amb Ressonància Magnètica (MR) indiquen que els malalts alcohòlics, comparats amb els grups control, presenten signes d'hipoperfusió (flux reduït) a la regió frontal medial i una taxa metabòlica de consum de glucosa reduïda. Aquestes alteracions són independents de si existeixen o no lesions estructurals (Adams et al., 1993; Bartsch et al., 2007; Fein, Shimotsu, Chu, & Barakos, 2009). És important assenyalar també que amb tècniques de neuroimatge com la tomografia axial computeritzada s'ha pogut objectivar atrofia subcortical en pacients alcohòlics (Gil, 1999). Disfuncions a aquest nivell podrien afavorir l'addició i el manteniment del consum d'alcohol, així com les pròpies alteracions neuropsicològiques (Kopera et al., 2012). També podrien explicar l'envelliment prematur i el deteriorament cognitiu que observem en alguns alcohòlics (Sanhueza, Garcia-Moreno, & Exposito, 2011).

Les persones afectades per la malaltia alcohòlica presenten una capacitat analítica i organitzativa alterada (Sullivan, Mathalon, Ha, Zipursky, & Pfefferbaum, 1992; Levy, Monzani, Stephansky, & Weiss, 2008), un deteriorament de les estratègies de resolució de problemes, de la capacitat d'organització per l'aprenentatge, la retenció, la recuperació de la informació i la planificació (Dawson & Grant, 2000; Jang et al., 2007; Levy, Monzani, Stephansky, & Weiss, 2008). En un estudi de Jang i col·laboradors, van administrar el test de la figura de Rey, l'Stroop i el WCST entre d'altres proves, mentre obtenien imatges de ressonància magnètica. Aquest estudi revela que el consum d'alcohol en grans quantitats genera danys tant en la matèria grisa relacionada amb el deteriorament cognitiu, com danys en la matèria blanca relacionada amb la història de consum (Jang et al., 2007).



Introducció

En un estudi longitudinal es remarca la recuperació de la funció de la memòria a curt termini en subjectes que es mantenen abstinentes (Rosenbloom, Pfefferbaum, & Sullivan, 2004) el que mostra que no totes les funcions alterades pel consum d'alcohol són irreversibles. En qualsevol cas no queda clar si aquestes característiques alterades es troben presents en l'individu abans de la dependència al tòxic i actuen com a marcadors neuropsicològics o bé, si és després d'un temps determinat de consum que trobem aquestes alteracions, o bé degut a que el consum incrementa una disfunció prèvia (Deckel, Hesselbrock, & Bauer, 1995; Bartsch et al., 2007; Kopera et al., 2012).

Diferents estudis conclouen que una abstinència mantinguda a llarg termini (6-7 anys) resol molts dels dèficits cognitius associats a l'alcoholisme, excepte els de processament espacial, que persisteixen (Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006; Pfefferbaum, Adalsteinsson, & Sullivan, 2006). S'ha observat que quan s'avalua l'aprenentatge i el record verbal i visual, els dèficits de memòria correlacionen amb el temps d'abstinència. Així, els subjectes que han mantingut l'abstinència durant més temps, no es diferencien dels subjectes controls (Reed, Grant, & Rourke, 1992; Fein & McGillivray, 2007). En aquesta mateixa línia, estudis posteriors evidencien una pèrdua de matèria grisa al lòbul parietal associat amb la quantitat d'alcohol consumit i relacionada amb el dèficit espacial que presenten els individus alcohòlics que explicarien la persistència dels dèficits observats (Fein, Shimotsu, Chu, & Barakos, 2009). Però també podrien estar relacionats amb diferències individuals presents abans del consum d'alcohol, en aquest sentit alguns estudis en fills de pares alcohòlics assenyalen que presenten major risc de patir trastorns psiquiàtrics, sobretot depressió i ansietat, dèficits cognitius i baix rendiment acadèmic així com un risc incrementat o de vulnerabilitat per l'alcoholisme (Schandler, Thomas, & Cohen, 1995; Silva, Benegal, Devi, & Mukundan, 2007; Diaz et al., 2008).

Hi ha determinades funcions que no milloren, el que pot ésser degut a una alteració prèvia, a la necessitat d'un major temps

d'abstinència o a efectes tòxics irreversibles de l'alcohol (Crews et al., 2005; Bartsch et al., 2007). Com s'ha comentat anteriorment, diferents estudis conclouen que una abstinència mantinguda a llarg termini resol molts dels dèficits cognitius i estructurals associats a l'alcoholisme (Crews et al., 2005; Bartsch et al., 2007), tot i que alguns persisteixen, com els dèficits de processament espacial relacionat amb alteracions al lòbul parietal (Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006). Les troballes resultants dels estudis neuropsicològics d'alt risc per l'alcoholisme recolzen la utilitat d'aquesta estratègia en la identificació de possibles índexs de risc a patir aquest trastorn, tot i que el seu valor predictiu no està confirmat, les investigacions haurien de posar major atenció en la integració de factors psicològics, genètics, de la personalitat, endocrins, etc., i en la selecció de les mostres amb la finalitat de determinar els factors que contribueixen a la vulnerabilitat dels diferents tipus d'alcoholisme. Els resultats dels estudis sobre la possible reversibilitat de les alteracions neuropsicològiques observades en pacients alcohòlics durant l'abstinència, revelen determinats dèficits cognitius, anomenats anteriorment, com la capacitat d'abstracció, dèficits visoespacionals, de memòria, de planificació, etc. que es mantenen, fins i tot després d'anys d'abstinència, de forma que totes aquelles variables cognitives susceptibles d'ésser mesurades, bé sigui per la seva facilitat o per la seva estabilitat temporal podrien resultar marcadors de la malaltia.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FUNCIÓNS COGNITIVES, NEUROENDOCRINES I CARACTERÍSTIQUES DE PERSONALITAT EN UNA MOSTRA D'ALCOHÒLICS ABSTINENTS.

Jesús Frutos González

Dipòsit Legal: T 320-2016

CAPÍTOL 2. Hipòtesi i Objectius

Hipòtesi i objectius

2.1. Hipòtesi

L'alcoholisme és un trastorn multifactorial i heterogeni. Els dos factors que més suport han rebut en els darrers anys com a precipitant tant de l'inici del consum com de les recaigudes, han estat la disfunció del sistema mesolímbic-dopaminèrgic i l'estrès. A més, sembla que poden interactuar i potenciar-se mútuament.

Per altra banda, tant en subjectes alcohòlics com en subjectes amb vulnerabilitat familiar a l'alcoholisme s'han identificat dèficits visoespacionals i disfuncions del sistema dopaminèrgic, aquestes disfuncions es veuen agreujades en subjectes exposats a estrès (Corral, Holguin, & Cadaveira, 1999; Madrid, MacMurray, Lee, Anderson, & Comings, 2001).

Hipòtesi i objectius

- La nostra hipòtesi és que les diferències en la regulació neurovegetativa i de l'eix hipotàlem-hipofiso-adrenal en resposta a l'estrès, es poden relacionar amb característiques de personalitat, funcionament cognitiu, secreció de cortisol i canvis en la freqüència cardíaca en resposta a diferents estímuls. I per tant, la caracterització de variables neuropsicològiques, neuroendocrines, psicofisiològiques i de personalitat d'una forma conjunta en un mateix grup de població ens permetrà identificar millor a aquells subjectes que presenten un major deteriorament associat al consum. També ens permetrà identificar grups de variables, que podrien estar presents abans de l'inici del trastorn per dependència a l'alcohol en població vulnerable.

2.2. Objectiu

Identificar possibles marcadors de risc en el trastorn per dependència a l'alcohol a partir de variables neuropsicològiques, neuroendocrines, psicofisiològiques i de personalitat i les relacions o associacions que es puguin establir entre els resultats de l'estudi d'aquests possibles marcadors.

2.3. Objectius específics

- Determinar els perfils neuropsicològics, neuroendocrins, psicofisiològics i de personalitat dels subjectes, en una mostra d'un grup d'alcohòlics abstinentes i un grup control abstinent o bevedors moderats.
- Valorar les diferències en els paràmetres neuroendocrins, psicofisiològics, de personalitat i neuropsicològics dels subjectes en els grups avaluats.
- Establir possibles relacions entre els paràmetres neuroendocrins, psicofisiològics, neuropsicològics i trets de personalitat estudiats.
- Identificar aquelles variables i grups de variables més relacionades amb els subjectes que presenten dependència a l'alcohol.
- Identificar les proves més sensibles per a la valoració del dany cognitiu associat a l'alcoholisme.

Hipòtesi i objectius

CAPÍTOL 3. Material i mètodes

Material i mètodes

3.1. Descripció de la Mostra

La mostra del present estudi es compon de 122 subjectes, d'una edat entre els 30 i 60 anys, en la seva totalitat de sexe masculí. Els participants del grup experimental són individus alcohòlics, amb una història d'alcoholisme de 8 anys com a mínim i en període d'abstinència superior a tres mesos. Els participants del grup control són; o bé bevedors moderats d'alcohol, o abstemis. Les dades dels subjectes experimentals s'han recollit als següents centres; CAS de Sants, CAS de Sarrià i a la Consulta privada del Dr. Freixa, situats tots a Barcelona. Una part de la mostra ha estat recollida al Centre "Mèdica de Tarragona" a la ciutat de Tarragona.

Hi ha un seguit de criteris que els subjectes han de complir per tal de poder participar en l'estudi, tant per formar part del grup experimental com del grup control. A continuació es detallen els criteris que seran motiu d'exclusió de l'estudi per qualsevol dels dos grups;

3.1.1. Criteris d'Exclusió

- Mare alcohòlica
- Consum d'altres drogues, excepte tabac i cafè *
- Traumatisme cranial
- Alteracions neurològiques greus
- Història de pèrdua de consciència, coma
- Trastorn psiquiàtric major
- Episodis d'anòxia, isquèmia
- Problemes visuals no corregits

* S'han recollit les dades de la quantitat de begudes amb cafeïna i/o teïna, que havien pres els subjectes abans de les proves, donat que es recollien mostres per determinar els nivells de cortisol i aquestes substàncies els poden incrementar.

Criteris d'inclusió o de compliment necessari per formar part del grup experimental de l'estudi.

3.1.2. Criteris d'Inclusió

- Homes entre 30 i 60 anys, amb diagnòstic d'alcoholisme segons criteris DSM-IV-TR
- Història d'Alcoholisme de com a mínim 8 anys d'evolució
- Història familiar d'alcoholisme:
 - Un grup de subjectes sense història familiar d'alcoholisme
 - Un grup de subjectes amb almenys dos familiars afectats (alta densitat d'alcoholisme a la família)
- Abstinents per un període mínim de 3 mesos i sense límit superior

3.1.3.- Variables

L'alcoholisme és una malaltia policausal i es desenvolupa per la interacció de diferents factors, algunes del propi individu i altres de l'entorn. En el present estudi, per tal de poder estudiar possibles marcadors de risc per la malaltia alcohòlica, s'han escollit les variables que es descriuen a continuació. L'objectiu és buscar un possible efecte de les variables independents sobre les variables dependents i el tipus de relació que es podria establir entre elles.

3.1.3.1. Variables Independents

- Història Clínica d'alcoholisme
- Història Familiar d'alcoholisme
 - Alta densitat d'alcoholisme familiar
 - Cap familiar amb història d'alcoholisme
- Variables socio-demogràfiques
 - Edat
 - Nivell d'estudis

3.1.3.2. Variables Dependents

- Variables de Personalitat
 - Ansietat Estat i Ansietat Tret
 - Cerca de Novetat (NS)
 - Evitació del Dany (HA)
 - Dependència de la Recompensa (RD)
 - Persistència (P)
 - Auto-direcció (SD)
 - Cooperació (C)
 - Auto-transcendència (ST)

Material i mètodes

- Variables Neuropsicològiques
 - Funcions Frontals
 - Funcions executives
 - Orientació espacial
 - Memòria visual, espacial, immediata i a mig termini
 - Capacitats perceptives i motores
 - Atenció
 - Nivell organitzatiu
 - Aprenentatge motor
 - Agilitat manual i coordinació òculo-manual
 - Velocitat de processament cognitiu
 - Flexibilitat cognitiva
 - Capacitat de planificació
 - Capacitats viso-espacials
 - Modulació de respostes impulsives
 - Inhibició a la interferència
- Variables Neuroendocrines
 - Nivells basals de cortisol
 - Nivells de cortisol abans de la situació d'estrès
 - Nivells de cortisol en situació d'estrès
 - Nivells de cortisol després de la situació d'estrès
- Variables Psicofisiològiques
 - Freqüència cardíaca

3.2. Bateria de tests i mesures per a la recollida de dades

1. Mesura de la freqüència cardíaca: Mesura que es pren abans d'iniciar l'exploració neuropsicològica i després de cada test. S'utilitza el monitor de ritme cardíac (Polar Accurex Plus TM)
2. Recollida de saliva per la determinació de cortisol
3. Història clínica: Anamnesi dirigida a conèixer totes aquelles variables que s'han considerat rellevants a priori i també per fer complir els criteris d'inclusió dels subjectes a l'estudi
4. State-trait Anxiety Inventory (STAI): Qüestionari d'Ansietat Estat - Ansietat Tret
5. Test de còpia i de reproducció de memòria de figures geomètriques complexes de REY: Capacitat perceptiva i de memòria
6. Alternances motores de Luria (PCP): (Puny – Cantó – Palma): Aprenentatge premotor
7. Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RAVLT): Memòria declarativa verbal. Capacitat d'aprenentatge, memòria immediata, memòria a mig termini i reconeixement
8. Torre de Hanoi: Capacitat de planificació i flexibilitat cognitiva
9. Orientació de Línies de Benton: Capacitat viso-espacial
10. Purdue Pegboard: Capacitat espacial i òculo-manual. Agilitat manual
11. Stroop: Velocitat de processament cognitiu i capacitat d'inhibició.
12. Test de classificació de targetes Wisconsin (WCST): Raonament abstracte i capacitat per canviar estratègies cognitives. Sensibilitat per detectar disfuncions a nivell dels lòbuls frontals.
13. The Temperament and Character Inventory (TCI): Establir en base a set dimensions bàsiques, el tipus de temperament i caràcter.

3.2.1. Mesura de la freqüència cardíaca

Abans de començar l'exploració neuropsicològica i de personalitat es va prendre una mesura de la freqüència cardíaca, així com després de l'execució de cadascun dels test i proves. Per prendre aquesta mesura psicofisiològica, es va utilitzar el monitor de ritme cardíac Polar Accurex Plus™.

Aquest aparell consta d'un monitor (rellotge receptor) i un Transmissor Codificat Polar™ amb corretja elàstica que conté sensors o elèctrodes que detecten el ritme cardíac del subjecte i que transmeten la informació codificada al monitor. La transmissió està codificada i sense cables per evitar interferències.

El procediment consisteix en posar la corretja transmissora al subjecte abans de començar l'exploració i deixar el monitor (rellotge) sobre la taula. Aquest aparell també disposa d'una Interface Polar Plus™ amb Software per Windows® per un posterior anàlisi i l'emmagatzematge de la informació en un ordinador convencional. A part de les mesures després de cada prova, s'obté un registre continu del ritme cardíac al llarg de tota l'exploració, de forma que es poden analitzar les oscil·lacions cardíques en el transcurs de cada test. Els canvis de la taxa cardíaca ens donaran informació de l'habitució del subjecte i de la pròpia reactivitat d'aquest.

3.2.2. Recollida de saliva per a la determinació de cortisol

Per la recollida de saliva es van utilitzar "salivettes" (Sarsted ®), que són uns tubs on al seu interior hi ha un cilindre de cotó que serveix per recollir la saliva. El subjecte mullava amb saliva el cotó durant 1 minut i després el dipositava al tub, es van recollir un total de 4 mostres per cada individu per tal d'esbrinar les variacions dels nivells de cortisol dels subjectes en relació a les proves administrades. Les mostres es recollien abans¹, durant² i després³ de l'administració de les proves neuropsicològiques i de personalitat. Aquestes mesures ens permetran

conèixer si les situacions d'execució d'aquelles tasques suposen un increment de l'activitat del subjecte o del nivell d'estrès i per tant de l'alliberació i producció d'aquesta hormona. La quarta mostra de saliva va ésser recollida en cada cas, pel mateix el subjecte en el moment en què es despertava al matí⁴, a fi d'obtenir el nivell de cortisol de referència en cadascun dels individus, tenint en compte que al matí trobem els nivells més alts de cortisol (Golden, Wand, Malhotra, Kamel, & Horton 2011).

El cortisol en saliva es troba en concentracions baixes, i per tal de determinar-lo s'han d'aplicar tècniques amb una alta sensibilitat (Walker, Riad-Fahmy, & Read, 1978). Walker i col·laboradors van ser els primers en desenvolupar un mètode de radioinmunoanàlisi amb una alta sensibilitat que permet determinar nivells de cortisol en saliva a partir de mostres relativament petites. Aquest mètode ha estat perfeccionat per diversos investigadors com Kirschbaum i col·laboradors (Kirschbaum, Strasburger, Jammers, & Hellhammer, 1989).

En el present estudi es va utilitzar el Kit comercial Active Cortisol RIA DSL-2100 (Diagnostics Systems Laboratories, Texas USA).

Per la determinació del cortisol es van utilitzar els següents reactius;

Standards: 0, 0.5, 2, 4, 10, 25 µg/dl de cortisol.

Cortisol marcat amb I¹²⁵, 55 ml < 5 µCi

Tubs recoberts amb AC anticortisol

Controls interns de cortisol

El procediment es va realitzar seguint les instruccions del Kit comercial adaptat per la determinació de cortisol en saliva en que les concentracions són més baixes que en sang. El Kit està dissenyat per determinar el cortisol en sang, per tant els Standard es van diluir 10 vegades d'acord amb les modificacions descrites per Kirshbaum i cols. (Kirschbaum, Strasburger, Jammers, & Hellhammer, 1989).



Material i mètodes

El procediment va consistir en:

- 1- Utilitzar dos tubs sense recobrir per fer el comptatge total de radioactivitat
 - 2- Diluir 10 vegades (PBS) i es van preparar els standards de 250 µl en cada tub per duplicat
 - 3- Posar 250 µl de mostra de saliva en cada tub.
 - 4- Posar 500 µl de cortisol I¹²⁵ en cada tub
 - 5- Barrejar (agitació manual)
 - 6- Incubar en un bany a 37^o C durant 2 hores i 15 minuts
 - 7- Decantar el contingut (buidar en un receptacle per a residus líquids radio-actius, específics per aquesta finalitat). Reposar un mínim de 2 minuts abans de llegir
 - 8- Comptatge dels tubs durant 1 minut. (Comptador gamma)
- Totes les mostres es van analitzar per duplicat.

Quan es va finalitzar el comptatge, els tubs van ésser dipositats en una bossa de plàstic etiquetada adequadament (data, isòtop i activitat).

3.2.3. Història clínica

Anamnesi dirigida a conèixer totes aquelles variables, que puguin ésser útils tant per conèixer dades importants del subjectes, com per assegurar que compleixen els criteris d'inclusió de l'estudi;

- Variables Sòcio-demogràfiques; edat, estat civil, nivell d'estudis, situació laboral actual, relació familiar, ús del temps lliure i existència de problemes legals.
- Història familiar d'alcoholisme, si existeix.
- Antecedents d'abús de substàncies, consum d'altres drogues o un patró d'ús patològic de l'alcohol.
- Consum de fàrmacs o medicaments homeopàtics.

- Història mèdica: nombre d'ingressos hospitalaris, accidents, traumatismes cranioencefàlics, malalties, alteracions visuals o auditives (crucials per l'execució d'algunes proves), alteracions metabòliques (que podrien interferir en els nivells hormonals).
- Història psiquiàtrica del pacient, nombre de consultes a professionals i altres trastorns que pugui patir el subjecte.
- Història de psicopatologia familiar; consum de substàncies en familiars, trastorns psiquiàtrics.
- Història alimentària i de consum de begudes amb cafeïna i teïna.

3.2.4. State-trait Anxiety Inventory (STAI)

(Spielberger et al., 1970)

L'inventari STAI conté dues escales separades d'autoavaluació, que mesuren dos conceptes independents de l'ansietat, l'ansietat estat (A/E) i l'ansietat tret (A/T).

L'ansietat estat (A/E) esta conceptualitzada com un estat o condició emocional transitòria de l'organisme, que es caracteritza per sentiments subjectius, percebuts a nivell conscient, de tensió i aprensió, així com per una hiperactivitat del sistema nerviós autònom, aquest estat d'ansietat pot fluctuar en el temps i en la intensitat.

L'ansietat tret (A/T) assenyala una propensió ansiosa relativament estable en el temps. En alguns subjectes hi haurà una tendència a percebre situacions com amenaçadores i a incrementar, per tant, la seva ansietat estat. De forma general, els subjectes amb una ansietat tret major, presentaran una major ansietat estat, ja que viuran moltes més situacions com amenaçadores.

Material i mètodes

La finalitat de la construcció de l'STAI va ésser la de disposar d'un instrument per investigar els fenòmens de l'ansietat. La subescala d'ansietat estat pot ser utilitzada per determinar els nivells d'ansietat en un moment determinat induïts per procediments experimentals amb un alt component d'estrès. De la mateixa manera, la variable tret pot ser utilitzada en investigació per seleccionar subjectes amb diferents nivells d'ansietat estat, a l'hora de respondre a situacions induïdes d'estrès psicològic.

3.2.5. Test de còpia i de reproducció de memòria de figures geomètriques complexes de REY (Rey, 1997)

El test de còpia i de reproducció de memòria de figures geomètriques complexes de REY, té una gran avantatge al ésser una prova no verbal i que està pràcticament lliure de connotacions culturals. El test consisteix en la còpia i la posterior reproducció de memòria d'una figura formada per diferents elements geomètrics. La figura compleix les següents propietats:

1. Absència de significat evident.
2. Fàcil realització gràfica.
3. Estructura de conjunt suficientment complicada com per exigir una activitat analítica i organitzadora.

El mecanisme pel qual el subjecte pot reproduir la còpia de la figura és la percepció i l'activitat analítica de la figura, per tal de separar els elements que la formen i poder-los dibuixar un per un, conformant la figura en la seva totalitat.

D'altra banda, en la reproducció de memòria prima l'elaboració dels estímuls i la organització d'aquests per tal que sigui possible la reproducció. Només quan el subjecte sigui capaç d'elaborar, organitzar i estructurar els estímuls presentats i no sigui capaç de fer una

reproducció del material, es pot atribuir a un problema de memòria. És important no atribuir a problemes de memòria, allò que ha estat una elaboració perceptiva insuficient, bé sigui per manca de coneixements o per l'afectació d'alguna malaltia. Observant la forma en que el subjecte copia la figura es pot conèixer, tot i que amb limitacions, la seva activitat perceptiva.

El procediment a seguir consisteix en demanar al subjecte que elabori una còpia de la figura, amb el model a la vista i prendre nota del temps que ha emprat. Al cap de tres minuts que hauran de ser cronometrats i sense el model al davant se li demana que faci una reproducció de memòria de la mateixa figura, també es pren nota del temps d'execució.

Aquest test ens permet apreciar el nivell de desenvolupament intel·lectual i perceptiu-motor del subjecte, avaluar variables d'atenció, memòria visual immediata, velocitat de funcionament mental, nivell organitzatiu, i sembla ser sensible als dèficits de planificació frontals (Gil, 1999).

3.2.6. Alternances motores de Luria (PCP) (Luria, 1980)

Les alternances motores de Luria presenten l'avantatge d'estar pràcticament lliures de connotacions culturals. Aquesta prova consisteix en l'aprenentatge premotor d'una seqüència de tres moviments manuals (Puny–Cantó–Palma), realitzada amb la mà dominant i la repetició d'aquesta seqüència durant un període de 30 segons. El procediment consisteix en realitzar la seqüència de moviments mentre el subjecte la observa i seguidament demanar que repeteixi la seqüència de moviments tantes vegades com li sigui possible durant 30 segons.

Material i mètodes

Aquest test es basa en els estudis de Luria de pacients amb lesions prefrontals focals i mesura l'aprenentatge premotor i la organització motora seqüencial (Luria, 1980).

Les àrees premotors constitueixen en temes cognitius l'analitzador motor (Luria, 1995). La seva funció és organitzar els moviments voluntaris en el temps i l'espai. La organització temporal o la formulació interna de seqüències d'accions s'ha associat amb les formacions fronto-límbiques i el cerebel.

Lesions en àrees temporals produeixen disfuncions motores; percepció i reproducció d'estructures rítmiques (frontal i sensorio-motors). Lesions en àrees occipitals i occipitoparietals produeixen disfuncions motores de la mà (sensoriomotora i frontal), lesions en àrees sensoriomotors produeixen disfuncions motores en la percepció i reproducció d'estructures rítmiques (frontal) i lesions a les àrees frontals produeixen disfuncions en els processos d'aprenentatge (Christensen, 1978).

D'aquesta prova s'obtenen puntuacions en aprenentatge, que són el nombre de seqüències (correctes o incorrectes) necessàries per aconseguir realitzar 4 seqüències consecutives correctes. Les puntuacions de manteniment, que són el nombre de seqüències realitzades correctament durant els 30 segons de la prova i la puntuació dels errors, que són el nombre de seqüències realitzades de forma incorrecta durant la prova.

3.2.7. Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RAVLT)

(Rey, 1958)

Aquest test avalua diverses funcions, memòria verbal, capacitat d'aprenentatge, aprenentatge d'estratègies, memòria immediata, memòria a mig termini, interferència i diferències entre aprenentatge i recuperació de la informació (Rey, 1958).

El procediment consisteix en llegir als individus en veu alta, una llista de 15 paraules que no tenen cap tipus de relació entre elles amb un interval d'un segon entre cadascuna, a continuació i sense necessitat de seguir el mateix ordre en les que les hem llegit, els individus hauran de repetir-ne tantes com en puguin recordar. Aquesta situació experimental es repetirà en cinc ocasions, després de cada lectura en seguirà una evocació. A continuació es llegirà al subjecte una segona llista, formada per unes altres 15 paraules diferents seguint el mateix procediment. Quan hagi verbalitzat totes aquelles paraules que pugui recordar d'aquesta segona llista, se'l demanarà que anomeni tantes paraules de la primera llista com pugui, però aquesta vegada sense que l'hi hagin estat llegides abans. En cadascun dels intents es prendrà nota de l'ordre en que ha recordat les paraules i el nombre total de paraules que ha pogut recordar. Seguidament s'administraran els següents dos tests neuropsicològics descrits més endavant, la Torre de Hanoi i el Test d'Orientació de Línies de Benton. Després d'administrar aquests test es deixen passar uns minuts, dependent de cada cas i quan s'han comptabilitzat 20 minuts des de la última resposta es torna a demanar al subjecte que anomeni totes les paraules que pugui recordar de la primera llista de paraules.

3.2.8. Torre de Hanoi (Simon, 1975)

Aquest test mesura la capacitat de planificació i flexibilitat cognitiva. En aquest test el subjecte ha de determinar l'ordre de moviments necessaris per col·locar tres peces inserides en un cilindre de fusta partint d'una posició inicial a un cilindre final respectant les normes dels moviments. En el nostre estudi s'han utilitzat com a referència els moviments necessaris de tres peces. Les condicions per realitzar els moviments són que les peces només es poden moure una a una i que en un mateix cilindre no hi pot haver una peça major sobre una de més petita. Aquesta prova ha estat utilitzada per examinar les

Material i mètodes

capacitats dels subjectes per resoldre problemes complexes (Simon, 1975). Shallice va ser el primer en adaptar aquest test en la valoració de la resposta a la planificació en pacients amb lesions cerebrals (Shallice, 1982). El test exigeix la formulació d'una estratègia per arribar a la solució i aquesta estratègia ha d'incloure un objectiu general i diversos objectius específics que han d'estar curosament organitzats. L'autor va trobar dèficits específics en el temps d'execució de la prova en pacients amb lesions al lòbul frontal esquerra. Anàlisis posteriors van revelar que la dificultat d'execució de la prova persistia tot i que havien remès els dèficits viso motors i atencionals. Per tant, es podia concloure que la dificultat en l'execució de la Torre de Hanoi mostrava un dèficit específic en la planificació executiva.

En les tasques executives, tot i que les regions frontals tenen un paper important, les lesions en estructures subcorticals també produeixen alteracions importants (Lezak, 1994).

La puntuació obtinguda en aquest test serà el nombre total de moviments que el subjecte porti a terme per moure les tres peces del cilindre inicial al final, és possible resoldre el test de forma òptima en un mínim de 7 moviments.

3.2.9. Orientació de Línies de Benton

(Benton et al., 1978)

Aquest test avalua la capacitat viso-espacial i perceptiva, concretament l'habilitat per estimar la inclinació de cada parell de línies presentat en una pàgina, prenent com a referència la representació en una altra pàgina d'onze línies enumerades de l'u a l'onze, cadascuna de les quals està separada 18° de la següent fins a formar un angle de 180° .

Diferents investigacions han observat un augment del flux sanguini cerebral bilateral en regions temporo-occipitals i aquest augment és

major a l'hemisferi dret, aquesta prova es sensible a lesions posteriors de l'hemisferi dret (Benton et al, 1978; Lezak, 1994).

En aquest estudi s'ha utilitzat la forma H del test, es presenten un total de 30 ítems, cadascun mostrant un parell de línies en diferent angle i en cada presentació es mostra la pàgina de referència amb les 11 línies formant els 180º, la puntuació màxima és de 30 punts.

S'obtenen les puntuacions del total de respostes correctes de la prova. Es considera una resposta correcta quan el subjecte respon correctament els dos nombres corresponents a cadascuna de les línies ítem d'una mateixa làmina.

3.2.10. Purdue Pegboard (Tiffin, 1948)

Aquest test mesura les capacitats espacials i òculo-manuals, la velocitat i l'agilitat manual, la lateralitat i les capacitats motores. Aquesta prova va ésser dissenyada per avaluar l'habilitat dactilar i manual en selecció de personal (Tiffin, 1948) i actualment s'utilitza també en la valoració de la lateralització de lesions cerebrals.

Aquesta prova es compon de quatre tasques. La primera és mono manual amb la mà dominant; la segona és mono manual amb la mà no dominant, la tercera és bimanual, simultània i simètrica i la quarta és bimanual i asimètrica.

Les puntuacions que obtenim d'aquesta prova són el nombre total de pals que aconseguix posar al tauler amb la mà dominant en 30 segons de temps, la quantitat total de pals que aconseguix posar al tauler amb la mà no dominant en 30 segons, la quantitat de pals que aconseguix inserir al tauler amb la mà dreta i esquerra simultàniament també durant 30 segons i finalment la quantitat de peces muntades que hagi aconseguït finalitzar amb èxit durant un minut de temps.



3.2.11. Stroop (Golden, 1975)

Les dimensions bàsiques avaluades per l'Stroop, s'associen amb la flexibilitat cognitiva, la resistència a la interferència procedent d'estímuls externs, la creativitat, la complexitat cognitiva i és sensible en la detecció d'alguns trastorns psicopatològics. Dimensions, totes aquestes, que juguen un paper crucial en molts dels processos cognitius interrelacionats, que determinen l'habilitat individual per afrontar l'estrès cognitiu i processar informacions complexes.

El test Stroop ha demostrat en les investigacions i en la pràctica clínica que es tracta d'un test clínic eficaç, tant per l'avaluació de disfuncions cerebrals com per l'avaluació de psicopatologies en general.

L'originalitat de l'Stroop rau en el fet de que les paraules escrites en color suscitaven una resposta verbal automàtica de la paraula escrita que precisa moltes de les mateixes funcions neuropsicològiques que són necessàries per anomenar els colors. La velocitat d'ambdues reaccions, llegir paraules i anomenar colors és tant elevada, que la resposta de llegir paraules ocupa els canals neuropsicològics que, al mateix temps, la resposta d'anomenar colors necessita per poder ésser processada. La làmina d'interferència del test Stroop mesura bàsicament la capacitat de l'individu per separar els estímuls d'anomenar colors i paraules.

En l'execució del test Stroop trobaríem tres grans tipologies d'individus; en primer lloc, aquells que són capaços de suprimir la resposta de lectura i concentrar-se en la tasca d'anomenar colors. En segon lloc, les persones que no són capaces de suprimir la resposta de lectura i han de processar tant la paraula com el color. I en tercer lloc, persones en les que, les respostes de paraula i color estan íntimament lligades, en aquestes trobaríem alts nivells d'interferència. D'aquesta manera, els estímuls del test Stroop afecten a nivells bàsics del subjecte, a la capacitat d'aquest per classificar informació del seu entorn i a reaccionar a aquesta informació de forma selectiva.

Quan apliquem versions altament estressants del test Stroop es produeix una disminució de les secrecions d'adrenalina a mesura que la situació d'estrès va essent menor, la capacitat d'automatització depèn de la funció noradrenèrgica central. Les tasques que defineixen l'automatització (anomenar colors) semblen millorar en presència de substàncies que estimuen l'activitat del sistema nerviós noradrenèrgic, com per exemple l'amfetamina. Així les hormones sexuals, testosterona i estrògens poden incrementar l'automatització inhibint l'acció de la MAO. Els subjectes de sexe masculí altament automatitzadors i que presenten uns nivells més alts d'hormones masculines (Golden, 2005).

3.2.12. Test de classificació de targetes Wisconsin (WCST)

(Heaton et al., 1993)

El Wisconsin Card Sorting Test (WCST) es va desenvolupar originalment per avaluar el raonament abstracte i la capacitat per canviar estratègies cognitives en resposta a modificacions ambientals. El WCST mesura la funció executiva que precisa de certes habilitats per desenvolupar i mantenir estratègies de solució de problemes que resulten adequades per aconseguir un objectiu en condicions que impliquen canvis ambientals d'estímuls. Les habilitats que mesura el WCST es centren en;

- Estratègies de planificació
- Indagacions organitzades
- Utilització del feed-back ambiental per canviar esquemes
- Orientació de la conducta cap a un objectiu
- Modulació de les respostes impulsives

El WCST es relaciona sovint amb una mesura del funcionament del lòbul frontal o prefrontal, ha demostrat també una sensibilitat important als efectes de les lesions al lòbul frontal. El lòbul frontal està

Material i mètodes

relacionat amb una gran varietat de funcions cognitives, moltes més de les que avalua el test.

El test de classificació de targetes de Wisconsin (WCST) es compon de 4 targetes estímulo o targetes clau, i de 128 targetes resposta, dividides en dos blocs de 64 targetes cadascun.

L'execució del test consisteix en proporcionar al subjecte les quatre targetes estímulo o targetes clau, que es col·loquen sobre la taula, de cara al subjecte (Figura 5).

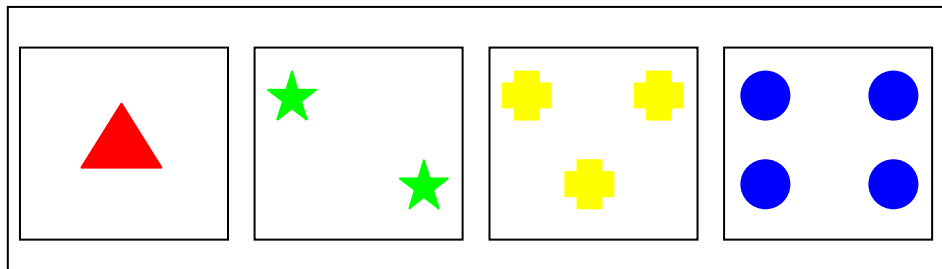


Figura 5. Targetes estímulo del WCST

A continuació es dona al subjecte el primer bloc de targetes per tal que les aparelli amb les targetes clau. No es poden proporcionar els criteris que ha de seguir per aparellar les targetes, tan sols s'informarà després de que col·loqui cada targeta si és o no correcta la forma en que les ha aparellat. En el WCST les targetes es poden aparellar segons la categoria de Color, Forma i Número, tot i que, a efectes de correcció s'ha previst una categoria Altres, degut a que en ocasions, alguns individus aparellen les targetes de manera que no guarden relació amb cap d'aquestes tres categories. L'objectiu del test és aparellar correctament 10 targetes correlatives amb cadascuna de les categories, seguint l'ordre; primer sota la categoria Color després Forma i finalment Número; i tornar a donar després 10 respostes correctes més en Color, en Forma i en Número, de manera que el test s'haurà resolt totalment quan el subjecte hagi completat les 6 categories (C,F,N,C,F,N).

3.2.13. The Temperament and Character Inventory (TCI)

(Cloninger et al., 1994)

Cloninger mitjançant aquest qüestionari i la base teòrica que el sustenta, forjada en la tradició dels models factorials-biològics d'Eysenck (Extraversió, Introversió, Neuroticisme), els de Gray (Recompensa - Càstig, Impulsivitat - Ansietat) i els de Zuckerman (Cerca de Novetat) i les associacions significatives entre aquests models. Proposa un mètode per la descripció i classificació clínica de les variacions de la personalitat normal i anormal. Aquest model psicobiològic hipotetitzava l'existència de quatre dimensions temperamentals de la personalitat;

- Evitació del dany
- Cerca de novetat
- Dependència de la Recompensa
- Persistència

que, segons Cloninger són hereditàries i genèticament independents i s'associen a patrons predictibles de respostes adaptatives a determinats estímuls ambientals.

Es postulen també tres dimensions de caràcter;

- Auto-direcció
- Cooperació
- Auto-transcendència

les variacions d'aquestes dimensions són d'origen ambiental i maduren a l'edat adulta. (Figura 6).

Material i mètodes

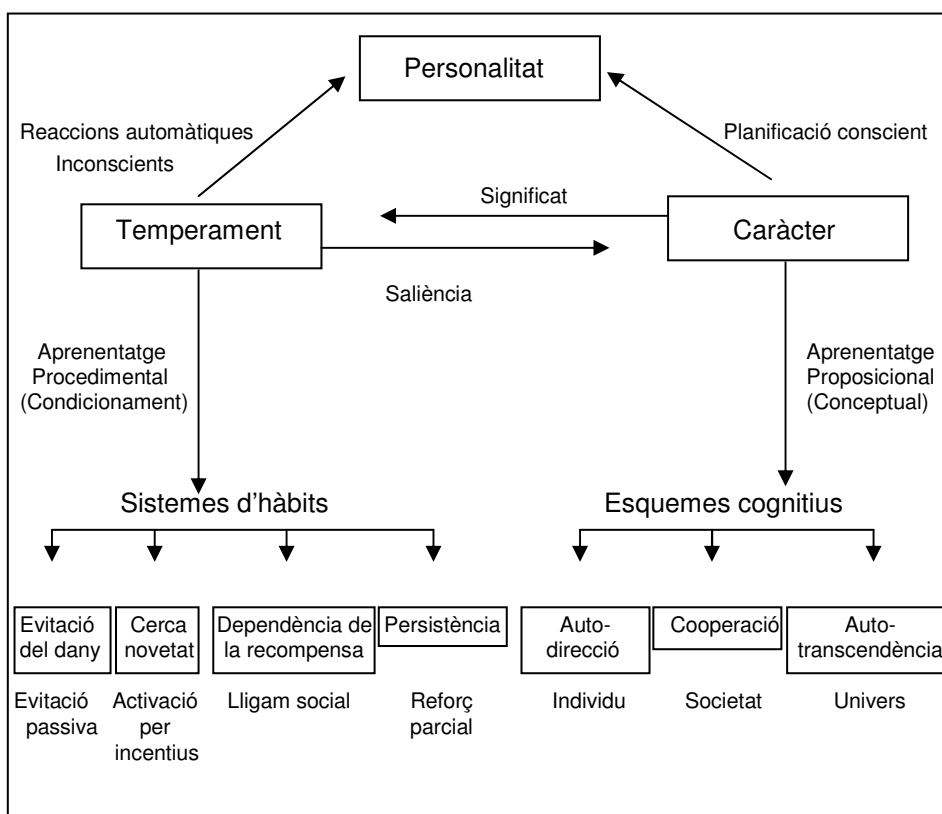


Figura 6. Model psicobiològic general de la personalitat

Es tracta d'un model dimensional y psicobiològic de la personalitat, que integra el paper de certes amines cerebrals (serotonina, dopamina, noradrenalina) en la regulació de la conducta (Cloninger, 1987). La personalitat estaria definida en gran part per les diferències individuals en els sistemes d'adaptació implicats en la recepció, el processament i l'emmagatzematge de la informació sobre l'entorn.

En aquest model Cloninger estableix una relació entre l'abús de substàncies i alcohol i paràmetres de la personalitat, concretament una correlació entre la Cerca de Novetat (CN), la conducta antisocial i

l'alcohòlic tipus II, o d'inici primerenc (Veure apartat Tipologies de l'alcoholisme).

Estableix també que, en alcohòlics crònics l'Evitació del Dany no és Baixa, tot i que una Baixa Evitació del Dany en la infantesa preduï un abús d'alcohol a l'adulthood, el que apuntaria cap a una possible associació de l'alcoholisme crònic amb depressió i ansietat (que incrementa les puntuacions en aquesta escala). D'altra banda el Tipus II es caracteritza per una Alta Cerca de Novetat i una Baixa Evitació del Dany. S'ha associat el risc d'alcoholisme en individus menors de 30 anys amb altes puntuacions en l'escala de Cerca de Novetat, mentre que en els majors de 50 anys es troba una associació amb altes puntuacions en Evitació del Dany (Tipus I), de manera que s'associa amb l'alcoholisme crònic d'inici tardà i sol inhibir la freqüència de la conducta de consum.

En el present estudi, aquest model pot ser extremadament útil per establir associacions entre les personalitats dels malalts alcohòlics i possibles marcadors de risc, pel que es refereix a variables de personalitat en el desenvolupament d'aquesta malaltia. Freqüentment s'associa el trastorn de la personalitat antisocial amb l'inici adolescent del consum d'alcohol, el model permet observar una associació entre trets de temperament antisocial i un possible risc per l'alcoholisme, observant els trets de temperament antisocial, particularment l'Alta Cerca de Novetat i la Baixa Evitació del Dany, encara que no es compleixin criteris per diagnosticar el trastorn com a tal.

3.3. Procediment

El procediment establert en la valoració i exploració dels subjectes participants a l'estudi, respon a un protocol estandarditzat de recollida de dades. Totes les exploracions s'han realitzat a partir de les 16:00 hores (quan els nivells de cortisol assoleixen el seu nivell més baix del dia) i només en individus de sexe masculí.



Material i mètodes

En primer lloc s'informa al subjecte de les característiques de l'estudi i de les mostres de saliva que se l'hi demanaran en el transcurs de l'exploració. De la mateixa forma s'assegura al pacient la confidencialitat de totes les seves dades personals i de les dades recollides. Tot això queda establert per escrit i signat, en el document de consentiment informat.

En segon lloc es recullen totes aquelles dades pel control de variables relacionades amb els nivells de cortisol; el temps transcorregut des del seu últim àpat, begudes que a pres amb cafeïna o teïna, hores de son i vigília, si és fumador o no, etc.

Després es dóna al subjecte el primer tub de saliva (salivette) i se l'hi donen les instruccions per la recollida de la mostra, que són; no empassar-se la saliva durant uns moments, posar-se el cotó a la boca i tornar-lo a posar al tub quan estigui ben moll. Aquest tub es marcarà amb el número del participant i una "A" (Abans), per referir-nos a la mostra amb presa abans de l'administració de les proves. Si és un participant del grup control, posem en primer lloc una "C" (Control), el número de participant control i una "A" (Abans). Per exemple, el subjecte control 5 (C 5 A).

A continuació completem la Història Clínica i es recullen les variables socio-demogràfiques; edat, estat civil, nivell d'estudis, situació laboral actual, relació familiar, ús del temps lliure i existència de problemes legals. La Història familiar d'alcoholisme, els antecedents d'abús de substàncies, consum d'altres drogues o un patró d'ús patològic de l'alcohol. Es recull la informació sobre el consum de fàrmacs i/o medicaments homeopàtics. Completem la història mèdica recullin informació sobre el nombre d'ingressos hospitalaris, accidents, traumatismes cranioencefàlics, malalties, alteracions visuals o auditives (crucials per l'execució d'algunes proves), alteracions metabòliques (que podrien interferir en els nivells hormonals). La història psiquiàtrica del pacient, nombre de consultes a professionals i altres trastorns que pugui patir el subjecte. La història de psicopatologia familiar, el consum de

substàncies en familiars, trastorns psiquiàtrics i, finalment la història alimentària i de consum de begudes amb cafeïna i teïna. El temps emprat des de la rebuda del participant fins a concloure la història clínica és variable en funció dels antecedents individuals del subjecte en els diferents àmbits. Algunes d'aquestes variables no apareixen als resultats perquè s'han recollit només com a variables a tenir en compte per acomplir els criteris d'inclusió o exclusió.

A continuació s'informa al participant del mètode per prendre la mesura de la taxa cardíaca al llarg de tota l'exploració. A tal efecte se l'hi col·loca al tors la banda elàstica amb els sensors de ritme cardíac que el participant portarà sota la roba durant tota l'exploració i es posa en funcionament el monitor per prendre la primera mesura de la taxa cardíaca, mesura que es repetirà al finalitzar cadascuna de les proves.

La primera prova que s'administra és l'STAI, el qüestionari d'ansietat autoadministrat, el subjecte respon a les qüestions referents tant a l'ansietat estat com a l'ansietat tret i quan lliura el qüestionari es pren la segona mesura de la taxa cardíaca.

Seguidament es lliura al subjecte un full DIN A-4 en blanc en posició horitzontal i el model A de la figura complexa de REY, es donen les instruccions referenciades al Manual de REY i es proporciona al subjecte el primer retolador amb el que comença la còpia de la figura. Al llarg de la prova s'anirà canviant el retolador per tal de saber quina ha estat la seqüència d'execució tant de la còpia com de la reproducció de memòria de la figura. A tal efecte hi ha un ordre preestablert dels colors, a saber; [Blau](#), [Verd](#), [Vermell](#), [Taronja](#), [Negre](#), [Lila](#), [Groc](#) i [marró](#). Una vegada ha finalitzat es pren la tercera mesura de taxa cardíaca i es pren nota del temps que ha trigat en reproduir la còpia de la figura A.

Es continua amb el test de les Alternances Motores de Luria, que consisteix en l'aprenentatge i la repetició d'una seqüència de tres moviments manuals (Puny, Cantó, Palma). El subjecte ha de mantenir aquesta seqüència de moviments durant 30 segons. Al finalitzar aquest període de temps es pren nota de la quarta mesura de taxa cardíaca i



Material i mètodes

del total de seqüències que ha completat correctament, del nombre d'errors i del nombre de seqüències que han estat necessàries per aconseguir fer-ne quatre de correctes de forma consecutiva.

A continuació i no deixant que passin mai més de tres minuts, es lliura al subjecte un altre full en blanc i es demana que reproduïxi de memòria, sense el model al davant, la figura complexa de REY que abans havia copiat, proporcionant al subjecte els llapis de colors que calguin en funció de la reproducció de memòria de la figura per obtenir el registre de l'ordre que ha seguit per la reproducció de la figura. Es pren nota de la cinquena mesura de taxa cardíaca i del temps que ha emprat en la reproducció de la figura.

A continuació s'administra el test d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de REY, es donen les instruccions pertinents al subjecte i es llegeix en veu alta una llista de 15 paraules, amb un interval d'un segon entre cadascuna, a continuació i sense necessitat de seguir el mateix ordre, el subjecte haurà de repetir-ne tantes com en pugui recordar. Aquesta situació experimental es repetirà en cinc ocasions. Després es llegirà al subjecte una segona llista, també formada per 15 paraules amb el mateix procediment. Quan hagi verbalitzat totes aquelles paraules que pugui recordar, se'l demanarà que anomeni tantes paraules de la primera llista com pugui, però aquesta vegada sense que l'hi hagin estat llegides abans. En cadascun dels intents es prendrà nota de l'ordre en que ha recordat les paraules i el nombre total de les que ha pogut recordar. Quan finalitza el record d'aquesta primera llista de paraules sense la lectura anterior, es prendrà la sisena mesura de taxa cardíaca.

Seguidament s'administra al subjecte el test anomenat Torre de Hanoi, que consta d'una base quadrada de fusta amb tres cilindres perpendiculars disposats de manera que dos dels cilindres queden a la part posterior de la base i un a la part anterior i estan numerats de l'u al tres. L'objectiu és traslladar tres peces de fusta de diferent llargada (gran, mitjana i petita), inserides en el cilindre número 1, fins al cilindre amb el número 3. Només es pot moure una peça cada vegada, sense

poder-ne deixar cap a la taula o tenir-la a la mà i sense poder posar mai una peça més gran sobre una de més petita. Es pren nota dels moviments de cada peça i del nombre total de moviments. Una vegada assolit l'objectiu es pren la setena mesura de taxa cardíaca.

La prova següent s'anomena Orientació de Línies de Benton i consta de trenta làmines enquadrades. Cadascun dels ítems són dues línies dibuixades a les pàgines imparells del quadern amb una inclinació determinada i a les pàgines parells (les que hi ha més a prop del subjecte) hi ha sempre totes les línies possibles, que són onze, numerades de 1 a 11, amb una separació de 18° cadascuna, des de 0° fins a 180°. La tasca consisteix en identificar els dos números corresponents a les línies ítem. Quan acaba d'identificar les 30 parelles de línies, es pren la vuitena mesura de taxa cardíaca.

A continuació, després de 20 minuts de l'aplicació de l'Aprenentatge Auditiu-Verbal de REY, es torna a demanar al subjecte que anomeni el nombre màxim de paraules que pugui recordar de la primera llista de paraules (assaig 7). Després que hagi anomenat totes les paraules que pugui recordar, es pren la novena mesura de taxa cardíaca. I tot seguit es demana al subjecte una segona mostra de saliva i se l'hi proporciona un altre "salivette", que es marcarà amb el número de pacient i una T, que indica el moment de recollida, que en aquest cas es fa durant l'administració de les proves.

A continuació es proporcionarà al subjecte el test Purdue Pegboard, consisteix en una tauler de fusta amb una sèrie de forats paral·lels al llarg de tot el tauler. A la part superior hi ha quatre recipients que contenen; el de la dreta i el de l'esquerra pals petits de metall d'uns 3 cm. de llargària i, el més proper a la dreta, cilindres d'aproximadament 0,5 cm. de llargària, que encaixen dins dels pals, també de metall i el més proper a l'esquerra collarets, gairebé plans, que també encaixen dins dels pals i que són igualment de metall.

La primera tasca consisteix, en posar tants pals com sigui possible utilitzant la mà dreta per agafar els pals del recipient de la



Material i mètodes

dreta, als forats del tauler de la dreta en un temps de trenta segons. La segona tasca consisteix en fer exactament el mateix però agafant els pals del recipient esquerra i posant-los als forats de l'esquerra, amb la mà esquerra. La tercera tasca consisteix en una execució a l'hora de la mà esquerra i la mà dreta agafant els pals corresponents amb cada mà i introduint-los als forats, també durant trenta segons. La quarta i última tasca consisteix en fer un muntatge, de manera que haurà d'agafar el pal del recipient dret amb la mà dreta i posar-lo al primer forat del tauler de la dreta, agafar amb la mà esquerra un cilindre i encaixar-lo al pal, mentrestant agafar un collaret amb la mà dreta i posar-lo dins del pal i finalment agafar un altre cilindre amb la mà esquerra i encaixar-lo al pal per acabar un muntatge, haurà de fer tots els muntatges que l'hi siguin possibles en un minut. Quan hagi passat aquest minut es pren nota de la desena mesura de taxa cardíaca.

La següent prova, test Stroop, consisteix en una lectura el més ràpid possible, durant 45 segons de tres làmines; la primera làmina conté 100 paraules referents als colors ROJO, AZUL, VERDE escrites en majúscules i en tinta negra. Es tracta doncs de llegir les paraules el més ràpid possible. La segona làmina conté 100 creus (XXXX), pintades també de color vermell, blau o verd, i del què es tracta és d'anar anomenant els colors el més ràpid possible durant 45 segons.

En la tercera làmina hi ha 100 paraules, referents a colors, igual que en la primera làmina, però aquí estan escrites en un color de tinta diferent del que indica la paraula, per exemple: ROJO, AZUL, VERDE i la tasca consisteix en anomenar el color de la tinta amb la que esta escrita la paraula, el temps per aquesta última làmina també és de 45 segons i contarà el nombre de paraules llegides en cadascuna de les làmines. Quan s'hagi acabat el temps, es prendrà nota de la onzena mesura de taxa cardíaca i es passarà al test següent.

El següent test (WCST), el *Wisconsin Card Sorting Test* consisteix en aparellar primer un bloc amb 64 targetes i després un altre amb 64 targetes més, amb quatre targetes estímulo o targetes clau, la

primera conté un triangle vermell, la segona dos estels verds, la tercera tres creus grogues i la quarta quatre cercles blaus.

El subjecte no sap en cap moment sota quins criteris ha d'aparellar les targetes, però, per cada targeta que col·loca l'hi comuniquem si esta aparellada correctament o no. L'objectiu del test és completar sis categories correctament, on cada categoria suposa una correcta col·locació de 10 targetes començant aparellant per color, després per forma i finalment per número i tornant a repetir aquestes tres categories per completar el test. Quan ha col·locat correctament 10 targetes en cada categoria de forma successiva i seguint l'ordre esmentat o bé ha exhaurit els dos blocs de targetes es dona el test per acabat. Es pren la dotzena i última mesura de taxa cardíaca.

Després procedirem a demanar al subjecte la tercera mostra de saliva, se l'hi proporciona un altre "salivette", que es marcarà amb el número de pacient i una D (Després), o amb una C si és un subjecte control, el número de participant control i una D. Per exemple, el subjecte control 5 (C 5 D).

Finalment, es donarà al subjecte un altre "salivette", que es marcarà amb el número de pacient i una M (Matí), o amb una C si és un subjecte control, el número de participant control i una M. Per exemple, el subjecte control 5 (C 5 M) i el subjecte alcohòlic 5 (5 M).

També proporcionarem al participant les instruccions per la recollida de saliva al matí, que l'haurà de recollir just en el moment de despertar-se, sense menjar res i sense rentar-se les dents i procurant que el cotó quedi ben moll. S'informarà també al subjecte que haurà de guardar la "salivette" al congelador de casa seva si no pot portar la mostra de forma immediata al centre o a l'espai destinat a l'administració de les proves.

Així mateix lliurarem al subjecte el test TCI, perquè el respongui a casa seva de forma autoadministrada, aquest test està compost per una sèrie de premisses a les que ha de contestar (V) Verdader o (F)



Material i mètodes

Fals. I se li indica que ha de retornar la mostra de saliva i el test el més aviat possible.

A continuació s'adjunta el protocol de l'ordre d'administració dels tests;

Protocol

1. Consentiment informat
2. Informació personal
3. Història clínica
4. Recollida de Saliva (A)
5. Taxa Cardíaca (TC₁)
6. State-trait Anxiety Inventori (STAI) (TC₂)
7. Test de Còpia de REY (TC₃)
8. Alternances Motores de Luria (Puny-Cantó-Palma) (TC₄)
9. Memòria de REY (TC₅)
10. Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (TC₆)
11. Torre de Hanoi (TC₇)
12. Orientació de Línees de Benton (TC₈)
13. Memòria Auditiu-Verbal de Rey (TC₉)
14. Recollida de Saliva Test (T)
15. Purdue Pegboard (TC₁₀)
16. Stroop (TC₁₁)
17. Wisconsin Card Sorting Test (TC₁₂)
18. Recollida de Saliva (D)
19. TCI (per casa)
20. Tub i instruccions per Recollida de Saliva (M)

CAPÍTOL 4. Resultats

Resultats

4.1. Descripció de la mostra

En el present estudi es parteix d'una mostra de 122 subjectes, en la seva totalitat de sexe masculí. Es descarten 39 subjectes per no complir els criteris d'inclusió. Els participants del grup experimental, són individus alcohòlics en període d'abstinència superior a tres mesos i sense limitació de temps màxim en aquest període. Els participants del grup control són; o bé bevedors moderats d'alcohol o abstemis. Es considera consum moderat d'alcohol no superar un consum de 40 grams d'alcohol per dia en homes o 4 Unitats de Beguda Standard (UBS).

4.1.1. Grup experimental

El grup experimental està format per 62 subjectes, d'una edat mitjana de 44,69 anys, amb una desviació típica de 8,75. La mitjana d'anys de consum d'alcohol del grup és de 23,24 anys, amb una desviació típica de 9,13. La mitjana d'abstinència és de 19,68 mesos,



Resultats

amb valors que fluctuen des dels 4 mesos als 84 mesos. Del total de subjectes que conformen el grup experimental, el 50% estan casats, el 33,9% estan solters i 16,1% estan divorciats, separats o vidus. En aquest grup, el 22,6% de les persones que el componen presenten un nivell d'estudis primaris, el 33% han cursat Batxillerat, el 24,2% Formació Professional tenint en compte ambdós graus i el 20,1% estudis universitaris. Del total de subjectes del grup experimental, el 64,6% estan laboralment actius, el 12,9% estan a l'atur, el 16,1% de baixa laboral per problemes relacionats amb la dependència alcohòlica i el 6,4% estan jubilats.

En aquest estudi s'han tingut en compte també el nombre de canvis de lloc de treball i si el motiu d'aquests canvis responien a un intent per millorar laboralment o econòmicament o si pel contrari, responien a problemes relacionats amb la malaltia alcohòlica. Observem que del total de subjectes del grup experimental, el 67,7% han canviat entre 0 i 5 vegades de lloc de treball, el 21% han canviat entre 6 i 10 vegades, i el 11,3% ha canviat entre 11 i 20 vegades de lloc de treball. Pràcticament la totalitat dels subjectes refereixen que el motiu dels canvis ha estat per millorar la seva situació econòmica i laboral, tot i que refereixen alguns problemes d'absentisme, períodes d'incapacitat transitòria i algun acomiadament pactat.

Del total de subjectes del grup experimental, el 55% refereix bona relació familiar i només el 7% refereix una mala relació familiar en la actualitat, la resta de subjectes referien una relació normal. Hem de tenir en compte que el suport familiar és un factor important tant a l'inici del tractament de l'alcoholisme com per al manteniment de l'abstinència i que el tractament psicoterapèutic millora també la relació familiar.

Del total de persones del grup experimental, el 14,5% dediquen el seu temps lliure a activitats relacionades amb algun tipus d'exercici físic, mentre que el 85,5% refereixen no fer res en el seu temps d'oci o dedicar-lo a activitats totalment sedentàries. En el grup d'alcohòlics, el

83,9% dels integrants neguen haver tingut mai problemes legals, mentre que el 16,1% dels subjectes refereixen haver tingut almenys un problema legal.

El 53,2% del total de subjectes no presenta antecedents familiars d'alcoholisme, mentre que el 29% dels subjectes tenen un familiar de primer grau afectat per la malaltia alcohòlica, només un 11,3% tenen un familiar de segon grau amb la malaltia i trobem que el 6,5% presenten una alta densitat familiar d'alcoholisme, és a dir, a la família hi ha tres o més integrants de primer i/o segon grau afectats per la malaltia alcohòlica.

Per altra banda, tret del consum del tabac que era habitual en la majoria dels subjectes, el 66,1% asseguren no haver consumit mai cap altre tipus de substància psicoactiva, mentre que el 32,3% refereixen consum d'ansiolítics de forma concomitant amb l'alcohol i només un 1,6% dels subjectes refereix el consum d'altres tipus de drogues de forma esporàdica en algun moment de la seva vida. El 75,8% no refereix el consum de cap droga d'abús, mentre que el 16,1% refereixen haver consumit cànnabis en algun moment de la seva vida i el 8,1% refereixen haver consumit cocaïna esporàdicament en algun moment de la seva vida.

El 61,3% dels integrants del grup no presenten cap tipus de psicopatologia, mentre que el 30,6% refereix haver patit algun tipus de simptomatologia en algun moment de la seva vida que no ha estat incapacitant i el 8,1% refereix haver patit simptomatologia compatible amb algun trastorn psicopatològic. En els antecedents familiars de psicopatologia, observem que el 62,9% no presenten cap familiar amb història de psicopatologia, el 22,6% tenen un familiar de segon grau afectat d'algun trastorn psicopatològic, el 8% tenen un familiar de primer grau afectat i el 6,5% presenten més d'un familiar de primer grau amb algun trastorn psicopatològic.

4.1.2. Grup control

El grup està format per 21 subjectes sans amb una edat mitjana de 40 anys amb una desviació típica igual a 11,59. Del total de subjectes que conformen el grup control, el 57,1% estan casats i el 42,9% estan solters. En aquest grup, el 28,6% de les persones presenten un nivell d'estudis primaris, el 19% ha cursat Batxillerat, el 9,5% estudis de Formació Professional tenint en compte ambdós graus i el 42,9% estudis universitaris. Del total de persones que componen el grup control, el 95,3% estan laboralment actius i el 4,7% estan a l'atur. En aquest estudi s'han tingut en compte també, el nombre de canvis de lloc de treball i si el motiu d'aquests canvis responien a un intent per millorar laboralment o econòmicament o si pel contrari, responien a altres tipus de problemàtica.

Observem que del total de subjectes el 81% ha canviat entre 0 i 5 vegades de lloc de treball mentre que el 19% han canviat entre 6 i 10 vegades de lloc de treball. Pràcticament la totalitat dels subjectes refereix que el motiu dels canvis ha estat per millorar la seva situació econòmica i laboral. Del total de subjectes d'aquest grup, el 95,2% refereix bona relació familiar i el 4,8% refereix una relació familiar dins de la normalitat. Del total de persones del grup control, el 62% dediquen el seu temps lliure a activitats relacionades amb algun tipus d'exercici físic, mentre que el 38% dediquen el seu oci a activitats totalment sedentàries. En aquest grup el 95,2% neguen haver tingut mai problemes legals, mentre que el 4,8% refereix haver tingut un sol problema legal. El 66,7% del total de subjectes d'aquest grup no presenten història familiar d'alcoholisme, el 9,5% dels subjectes tenen un familiar de primer grau afectat per la malaltia alcohòlica, i el 19% tenen un familiar de segon grau amb la malaltia i el 4,8% presenten una alta densitat familiar d'alcoholisme, és a dir, a la família hi ha tres o més integrants de primer i/o segon grau afectats per la malaltia alcohòlica.

Cal destacar que a més els subjectes amb alta densitat familiar d'alcoholisme presenten també més d'un familiar amb trastorn psicopatològic. Del total de subjectes del grup control el 85,7% assegura no haver consumit cap altre tipus de substància psicoactiva, mentre que el 14,3% refereixen consum d'ansiolítics en algun moment de la seva vida i el 19% refereix haver consumit cànnabis en algun moment de la seva vida. El 76,2% dels integrants del grup control no presenten cap tipus de psicopatologia, mentre que el 23,8% refereix haver patit algun tipus de simptomatologia sense arribar a complir criteris diagnòstics.

El 61,9% no presenta cap familiar amb història de psicopatologia, mentre que el 33,3% tenen un familiar de segon grau afectat per algun trastorn psicopatològic i el 4,8% tenen un familiar de primer grau afectat per algun trastorn psicopatològic.

4.1.3. Diferències entre grups

Podem observar algunes diferències entre la mostra d'alcohòlics abstinents i el grup control, que possiblement són conseqüència o estan relacionades amb el trastorn. En el cas de l'estat civil, en el grup d'alcohòlics tenim subjectes separats, encara que en un baix percentatge, en canvi en el nostre grup control no hi ha subjectes separats. També observem diferències en la distribució de subjectes per nivell educatiu, els dos grups presenten una proporció similar de subjectes amb estudis primaris, però el grup control presenta més subjectes amb estudis universitaris. També observem més canvis en el lloc de treball entre els alcohòlics abstinents. Pel que fa a la relació familiar, tot i que en els dos grups la podem considerar bona, està referida com a millor en el grup control. Finalment, no observem diferències entre la densitat familiar d'alcoholisme o presència de psicopatologia entre el grup control i el grup d'alcohòlics abstinents.

4.2. Freqüència cardíaca

La mesura del ritme cardíac ens permetrà conèixer si les situacions d'execució de les tasques suposen un increment en l'activitat del subjecte mesurant la Freqüència Cardíaca (FC). En aquest cas es van prendre 12 mesures de la taxa cardíaca coincidint amb el començament de l'avaluació i recollida de dades i amb la finalització de l'execució de cadascuna de les proves administrades. Es va recollir la 1^a mesura de la FC després de l'entrevista clínica i abans de començar a administrar les proves, la 2^{ona} després de l'administració del test STAI, la 3^{era} després de l'execució de la Còpia de la Figura Complexa de REY, la 4^{arta} després del test de les Alternances Motores de Luria, la 5^{ena} després de l'execució de Memòria de la Figura Complexa de REY, la 6^{ena} després del test RAVLT, la 7^{ena} després del test de la Torre de Hanoi, la 8^{ena} després del Test d'Orientació de Línies de Benton, la 9^{ena} després del record a mig termini del test RALVT, la 10^{ena} després del test Purdue Pegboard, la 11^{ena} després del test Stroop i 12^{ena} mesura després del WSCT.

Les dades han estat analitzades amb una prova no-paramètrica; U de Mann-Whitney, ja que la prova d'homogeneïtat de variàncies (estadístic de Levene) resulta significativa.

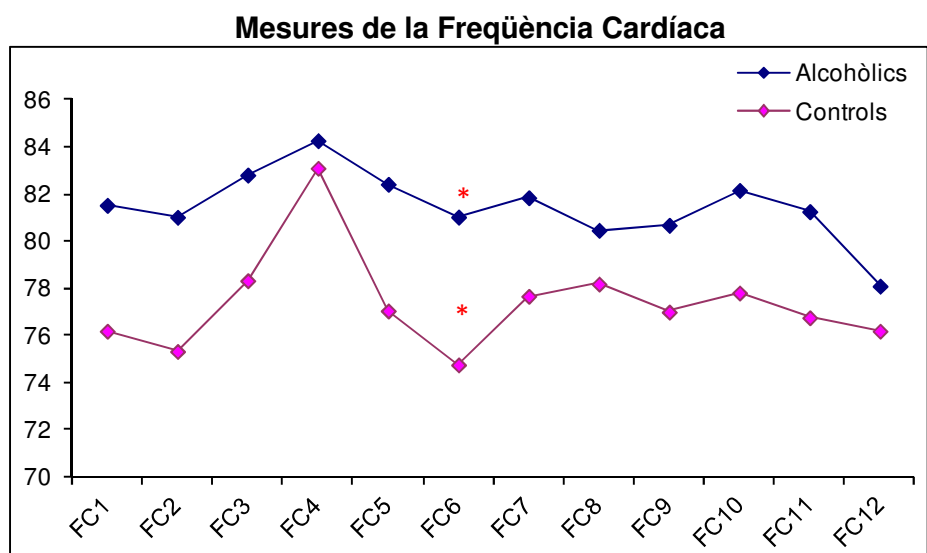
Podem observar que el grup de subjectes control presenta una disminució significativa de la freqüència cardíaca ($p=0,042$) respecte el grup d'alcohòlics en la sisena mesura, que s'efectua després de la tasca verbal RAVLT. La FC en el grup d'alcohòlics, es manté molt estable al llarg de les dotze mesures, al contrari del que observem en el grup control.

Per tal de determinar l'efecte d'altres variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general multivariant, utilitzant com a factor el grup (alcohòlics i control) i com a covariables, l'edat i el nivell d'estudis. Aquesta anàlisi revela que els resultats no estan influenciats per les covariables.

Taula 1. Freqüència Cardíaca

Freqüència Cardíaca	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
FC Inicial	Alcohòlics	62	81,53	13,07	0,133
	Controls	21	76,19	9,69	
FC 2	Alcohòlics	62	81,02	12,72	0,088
	Controls	21	75,33	9,96	
FC 3	Alcohòlics	62	82,81	13,90	0,169
	Controls	21	78,33	11,71	
FC 4	Alcohòlics	62	84,27	15,45	0,757
	Controls	21	83,10	13,81	
FC 5	Alcohòlics	62	82,42	12,31	0,077
	Controls	21	77,05	10,41	
FC 6	Alcohòlics	62	81,03	12,57	0,042*
	Controls	21	74,76	10,02	
FC 7	Alcohòlics	62	81,85	13,23	0,212
	Controls	21	77,67	13,04	
FC 8	Alcohòlics	62	80,47	12,67	0,463
	Controls	21	78,19	10,80	
FC 9	Alcohòlics	62	80,68	11,28	0,212
	Controls	21	77,00	12,43	
FC 10	Alcohòlics	62	82,16	12,65	0,161
	Controls	21	77,81	10,58	
FC 11	Alcohòlics	62	81,26	13,25	0,171
	Controls	21	76,76	11,58	
FC Final	Alcohòlics	62	78,10	12,57	0,541
	Controls	21	76,19	11,47	

Resultats



Gràfica 1. Mostra la mitjana de les 12 mesures de la freqüència cardíaca expressades en pulsacions per minut al llarg de l'exploració neuropsicològica. FC1 es refereix al valor inicial, abans de les proves i FC12 es correspon a la freqüència cardíaca un cop finalitzada l'exploració.

*Indica diferències significatives entre grups $p < 0,05$.

4.3. Nivells de cortisol en saliva

Els nivells de cortisol de cada individu ens permet conèixer l'estat basal i la reactivitat individual en l'execució de les tasques. Les situacions d'execució de les tasques suposen un increment en l'activitat del subjecte en relació als nivells d'estrès i per tant en la producció i alliberació d'aquesta hormona i el patró temporal de canvi d'aquesta hormona en relació a la situació d'estrès.

Es van recollir quatre mostres de saliva per determinar els nivells de cortisol en quatre moments diferents. La primera mostra es va recollir just abans de començar l'administració de les proves neuropsicològiques (cortisol abans), la segona durant l'administració de les proves (cortisol test), la tercera després de finalitzar el darrer test (cortisol després) i la quarta mostra, la recollia el subjecte a casa seva, a les 8 hores del matí per tal d'obtenir els nivells de cortisol basal (cortisol matí). Els resultats d'aquestes mesures els podem observar a la Taula 2. El nombre de subjectes de cadascun dels grups en relació a les mesures dels nivells de cortisol és diferent en alguns casos degut a que algunes mostres de saliva recollides van resultar insuficients en volum per realitzar l'anàlisi de cortisol.

Les dades han estat analitzades amb una anàlisi de la variància (ANOVA). L'estadístic de Levene revela que no hi ha diferències significatives i per tant les variàncies són homogènies.

En les mesures dels nivells de cortisol, els resultats no indiquen diferències significatives entre alcoholics i controls respecte d'aquesta hormona en les mesures a primera hora del matí, abans, durant i després de la valoració neuropsicològica i de personalitat.

Per tal de determinar l'efecte d'altres variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general multivariant, utilitzant com a factor el grup d'alcoholics i el grup control i com a covariables, l'edat i el nivell d'estudis. Aquesta anàlisi revela que no hi ha diferències significatives entre el grup experimental i el grup control i que no està influenciada per les covariables.

Resultats

Taula 2. Nivells de Cortisol

Nivells de Cortisol	Grup	N	Mitjana	Desviació Típica	Significació
Cortisol Matí	Alcohòlics	44	3,64 µg/dl	2,61	0,773
	Controls	21	3,88 µg/dl	4,21	
Cortisol Abans	Alcohòlics	51	2,42 µg/dl	2,58	0,827
	Controls	21	2,28 µg/dl	2,09	
Cortisol Test	Alcohòlics	44	1,89 µg/dl	1,75	0,493
	Controls	20	2,24 µg/dl	2,05	
Cortisol Després	Alcohòlics	48	1,97 µg/dl	2,71	0,313
	Controls	21	1,34 µg/dl	1,14	

4.4. Característiques de personalitat

4.4.1. Ansietat estat i ansietat tret (STAI)

(Spielberger, 1970)

L'inventari de Spielberger ens permet apreciar dos conceptes diferents de l'ansietat, l'ansietat estat, conceptualitzada com un estat o condició emocional transitòria que pot fluctuar en el temps i en la intensitat i l'ansietat tret que assenyala una propensió ansiosa relativament estable en el temps i una tendència en l'individu a percebre les situacions com amenaçadores. Els resultats d'aquesta prova els podem observar a la taula 3.

Les dades han estat analitzades amb una anàlisi de la variància (ANOVA), en la que no s'han observat diferències significatives en l'ansietat estat entre el grup control i el grup d'alcohòlics.

En les dades obtingudes en l'ansietat tret, donat que la prova d'homogeneïtat de variàncies (estadístic de Levene), ens mostra diferències significatives ($p=0,049$), s'ha aplicat la prova no-paramètrica corresponent, U de Mann-Whitney (Taula 3). Els resultats indiquen que el grup experimental obté una puntuació significativament major que el grup control en ansietat tret ($p=0,033$), pel que podríem dir que hi hauria una propensió ansiosa relativament estable en el temps significativament major en el grup d'alcohòlics.

Per tal de determinar l'efecte d'altres variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general multivariant, utilitzant com a factor el grup d'alcohòlics i el grup control i com a covariables, l'edat i el nivell educatiu. L'anàlisi multivariant ens revela que es mantenen les diferències significatives entre el dos grups, el grup d'alcohòlics presenta nivells significativament més elevats d'ansietat tret ($p=0,026$) que el grup control. No s'observen diferències entre els grups respecte de l'ansietat estat. Però, l'ansietat estat es veu afectada per l'edat dels subjectes ($p=0,002$), són els subjectes més joves els que puntuen més alt per aquesta variable.

Taula 3. Puntuacions en ansietat tret i estat (STAI)

STAI	Grup	N	Mitjana	Desviació Típica	Significació
STAI Estat	Alcohòlics	62	13,90	7,57	0,943
	Controls	21	13,76	8,35	
STAI Tret	Alcohòlics	62	20,40	11,38	0,033*
	Controls	21	15,00	8,17	

4.4.2. The Temperament and Character Inventory (TCI)

(Cloninger, 1987)

Cloninger mitjançant aquest qüestionari i la base teòrica que el sustenta, proposa un mètode per la descripció i classificació clínica de les variacions de la personalitat normal i anormal. Aquest model psicobiològic parteix de la hipòtesi de l'existència de quatre dimensions temperamentals de la personalitat; Evitació del dany, Cerca de novetat, Dependència de la Recompensa i Persistència i tres dimensions de caràcter; Auto-direcció, Cooperació i Auto-transcendència. Podem observar que el nombre de subjectes de cadascun dels grups es diferent al de la mostra total utilitzada, degut a que aquests qüestionaris els responien els subjectes a casa i alguns no els van retornar.

Les dades que es presenten a les taules, han estat analitzades amb una anàlisi de la variància (ANOVA). Per tal de controlar els possibles efectes de l'edat i les diferències educatives, aquestes dues variables han estat introduïdes com a covariables en un anàlisi multivariant, els resultats d'aquesta anàlisi els presentem al final d'aquest apartat.

Els resultats que podem observar a la (Taula 4) no indiquen diferències significatives entre alcoholics i controls en la dimensió de cerca de novetat. Observem diferències significatives en la primera subescala de cerca de novetat (NS1), baixes puntuacions descriuen persones que no presenten necessitat de noves sensacions, no gaudeixen de l'exploració, prefereixen llocs familiars, persones conegudes i situacions habituals ($p=0,023$).

En la segona subescala de la variable cerca de novetat (NS2), observem una tendència ($p=0,062$) del grup d'alcoholics a obtenir majors puntuacions que el grup control. Puntuacions elevades en aquesta subescala defineixen subjectes impressionables, dramàtics i

excitables, que prenen decisions ràpidament amb la informació incompleta i que controlen molt poc els seus impulsos (Taula 4).

Taula 4. Puntuacions en la dimensió Cerca de Novetat (TCI)

Cerca de Novetat	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Cerca de Novetat (NS)	Alcohòlics	51	18,53	5,97	0,560
	Controls	19	17,63	4,90	
NS1	Alcohòlics	51	5,20	2,51	0,023*
	Controls	19	6,68	2,00	
NS2	Alcohòlics	51	3,86	2,38	0,062
	Controls	19	2,68	1,67	
NS3	Alcohòlics	51	5,22	2,23	0,244
	Controls	19	4,53	2,04	
NS4	Alcohòlics	51	4,20	2,25	0,425
	Controls	19	3,74	1,73	

En la dimensió general d'Evitació del Dany (HA) les puntuacions obtingudes es presenten a la taula 5, tot i que no existeixen diferències significatives ($p=0,076$) semblen ser més elevades en el grup d'alcohòlics que en el grup control. Puntuacions elevades en l'escala general de HA, defineixen persones que tendeixen a ser aprensives, cautes, temoroses, insegures, passives, tímides i que tendeixen a inhibir-se en situacions socials.

Resultats

Taula 5. Puntuacions en la dimensió Evitació del Dany (TCI)

Evitació del Dany	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Evitació del Dany (HA)	Alcohòlics	51	16,16	7,35	0,076
	Controls	19	12,84	5,19	
HA1	Alcohòlics	51	3,63	2,56	0,491
	Controls	19	3,16	2,41	
HA2	Alcohòlics	51	4,47	2,11	0,132
	Controls	19	3,63	1,86	
HA3	Alcohòlics	51	3,82	2,51	0,149
	Controls	19	2,89	1,91	
HA4	Alcohòlics	51	4,24	2,29	0,084
	Controls	19	3,16	2,29	

Els resultats obtinguts en l'escala de Dependència de la recompensa indiquen diferències significatives en la primera de les subescales (RD1) en la que trobem puntuacions significativament elevades en els subjectes alcohòlics ($p=0,004$). Puntuacions elevades en aquesta subescala (RD1) descriuen persones que es caracteritzen per ser molt sentimentals, comprensives i sensibles amb les persones del seu entorn (Taula 6).

Taula 6. Puntuacions en la dimensió Dependència de la Recompensa (TCI)

Dependència de la Recompensa	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Dependència de la Recompensa (RD)	Alcohòlics	51	14,63	3,77	0,510
	Controls	19	13,95	3,95	
RD1	Alcohòlics	51	7,08	1,76	0,004**
	Controls	19	5,58	2,22	
RD3	Alcohòlics	51	4,20	2,63	0,321
	Controls	19	5,00	1,94	
RD4	Alcohòlics	51	3,35	1,23	0,961
	Controls	19	3,37	1,07	

En la dimensió de Persistència no observem diferències significatives entre els grups (Taula 7).

Taula 7. Puntuacions en la dimensió de Persistència (TCI)

Persistència	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Persistència (P)	Alcohòlics	51	4,37	1,83	0,463
	Controls	19	4,74	1,85	

En la dimensió d'auto-direcció la prova d'homogeneïtat de variàncies (estadístic de Levene), mostra diferències significatives en les dues primeres subescales d'auto-direcció (SD1, SD2) i en l'escala general d'auto-direcció (SD). Per tant, per avaluar aquestes variables s'ha aplicat la prova no-paramètrica U de Mann-Whitney.



Resultats

Els resultats de les proves no-paramètriques indiquen diferències significatives en l'escala d'auto-direcció (SD), en aquesta escala general, el grup d'alcohòlics presenta puntuacions significativament més baixes ($p=0,008$) que el grup control (Taula 8).

Observem en la primera subescala d'auto-direcció (SD1) una tendència ($p=0,059$) a puntuacions més baixes en el grup d'alcohòlics respecte el grup control, aquestes puntuacions descriuen persones que tendeixen a culpar als altres i a les circumstàncies de tot el que els passa. Senten que les seves actituds, comportament i decisions no són una conseqüència de les seves eleccions.

En la tercera subescala d'auto-direcció (SD3), el grup control presenta una puntuació significativament major ($p=0,009$) que el grup d'alcohòlics, altes puntuacions en aquesta subescala defineixen persones amb inventiva, efectives, proactives, competents i amb bona capacitat de resolució de problemes. El grup d'alcohòlics presenten una menor puntuació en SD3, el que descriu persones desesperades o ineficaces que no han desenvolupat habilitats en resolució de problemes, que es perceben incapaces i incompetents i que tendeixen a esperar que altres persones prenguin la iniciativa (Taula 8).

De la mateixa manera en la subescala d'auto-direcció (SD5) observem una tendència, el grup d'alcohòlics obté puntuacions més baixes que el grup control, el que descriu persones que presenten hàbits incompatibles amb els objectius que volen assolir i que són percebudes com persones auto-derrotistes i amb poca voluntat a les que també s'associa impulsivitat. En els nostres resultats aquesta subescala està influenciada per les covariables de l'edat i el nivell d'estudis, traient la influència d'aquestes variables les diferències resulten significatives ($p=0,045$).

Taula 8. Puntuacions en la dimensió Auto-direcció (TCI)

Auto-direcció	Grup	N	Mitjana	Desviació Típica	Significació
Auto-direcció (SD)	Alcohòlics	51	29,25	8,36	0,008**
	Controls	19	34,79	4,88	
SD1	Alcohòlics	51	5,61	2,03	0,059
	Controls	19	6,63	1,30	
SD2	Alcohòlics	51	5,41	2,22	0,108
	Controls	19	6,53	0,84	
SD3	Alcohòlics	51	3,04	1,57	0,009**
	Controls	19	4,11	1,20	
SD4	Alcohòlics	51	7,63	3,03	0,247
	Controls	19	8,53	2,34	
SD5	Alcohòlics	51	7,59	2,77	0,055
	Controls	19	9,00	2,45	

En la dimensió de cooperació no observem diferències significatives en l'escala general. Observem puntuacions significativament elevades ($p=0,032$) en la quarta subescala de cooperació (C4) dels subjectes alcohòlics respecte del grup control (Taula 9). Puntuacions elevades en aquesta subescala descriuen persones compassives, benèvoles, caritatives, amb absència de rancúnia i no venjatives.

Resultats

Taula 9. Puntuacions en la dimensió Cooperació (TCI)

Cooperació	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Cooperació (C)	Alcohòlics	51	31,84	5,63	0,892
	Controls	19	32,05	5,92	
C1	Alcohòlics	51	6,63	2,08	0,487
	Controls	19	7,00	1,70	
C2	Alcohòlics	51	4,76	1,52	0,220
	Controls	19	5,26	1,45	
C3	Alcohòlics	51	5,59	1,28	0,450
	Controls	19	5,84	1,12	
C4	Alcohòlics	51	8,51	1,88	0,032*
	Controls	19	7,21	2,40	
C5	Alcohòlics	51	6,35	1,55	0,369
	Controls	19	6,74	1,66	

En relació a l'escala d'auto-transcendència (Taula 10) no observem diferències significatives entre els grups, tot i que observem una tendència a majors puntuacions en el grup d'alcohòlics en la subescala ST3, puntuacions elevades en aquesta escala descriuen persones molt espirituals, que creuen en miracles i experiències extra-sensorials. L'anàlisi multivariat ens revela que les diferències significatives obtingudes entre els grups no estan influenciades per l'edat, però sí pel nivell d'estudis ($p=0,035$). Traient la influència del nivell d'estudis continuem observant aquesta tendència amb una ($p=0,064$) de majors puntuacions en el grup d'alcohòlics en aquesta dimensió de la personalitat.

Taula 10. Puntuacions en la dimensió Auto-transcendència (TCI)

Auto-transcendència	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Auto-transcendència (ST)	Alcohòlics	51	14,37	6,88	0,215
	Controls	19	12,16	5,70	
ST1	Alcohòlics	51	5,63	2,54	0,642
	Controls	19	5,32	2,31	
ST2	Alcohòlics	51	3,37	2,27	0,798
	Controls	19	3,21	2,53	
ST3	Alcohòlics	51	5,37	3,45	0,061
	Controls	19	3,63	2,24	

Per tal de determinar l'efecte d'altres variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general multivariant, utilitzant com a factors el grup d'alcohòlics i el grup control i com a covariables, l'edat i el nivell educatiu.

L'anàlisi multivariant ens revela que les diferències significatives obtingudes entre els grups no estan influenciades per l'edat en cap dels casos.

Traient la influència de les possibles covariables, tant pel que es refereix a l'edat dels participants com al nivell d'estudis, observem que la majoria de diferències entre els grups es mantenen. En la primera subescala de la variable de dependència de la recompensa (RD1) continuem observant puntuacions significativament elevades ($p=0,005$) en el grup de subjectes alcohòlics respecte del grup control. Es mantenen les diferències significatives en la tercera subescala d'auto-direcció (SD3), el grup control presenta una puntuació significativament major ($p=0,019$) que el grup d'alcohòlics. En la cinquena subescala

Resultats

d'auto-direcció (SD5) en la que anteriorment observàvem una tendència, traient la influència de les covariables observem diferències significatives entre els grups ($p=0,046$), obtenint el grup experimental puntuacions menors que el grup control. Com ja s'ha comentat anteriorment, aquestes puntuacions més baixes descriuen persones que presenten hàbits incompatibles amb els objectius que volen assolir, són percebudes com auto-derrotistes i amb poca voluntat i també se'ls associa major impulsivitat. Es mantenen també les diferències significatives en l'escala d'auto-direcció (SD), ($p=0,015$) i en la quarta subescala de cooperació (C4) ($p=0,016$).

4.5. Resultats neuropsicològics

4.5.1. Test de Benton

Aquest test ens permet avaluar la capacitat viso-espacial immediata. Concretament ens permet avaluar l'habilitat per estimar la orientació i la inclinació de cada parell de línies en cadascuna de les làmines. Les 11 línies possibles estan separades cadascuna exactament 18° de la següent i el test conté 30 làmines. Els resultats d'aquesta prova es mostren a la taula 11.

La prova d'homogeneïtat de variàncies (estadístic de Levene), mostra diferències significatives ($p=0,005$) pel que s'ha aplicat la prova no-paramètrica U de Mann-Whitney, per tal d'estudiar les diferències significatives entre grups.

Aquests resultats indiquen que el grup experimental obté puntuacions significativament menors que el grup control ($p<0,001$), pel que podríem dir que hi hauria un deteriorament en el grup d'alcohòlics (Taula 11).

Per tal de determinar l'efecte d'altres variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general

univariant, utilitzant com a factor el grup d'alcohòlics i el grup control i com a covariables, l'edat i el nivell educatiu.

L'anàlisi ens revela diferències altament significatives entre el dos grups, donat el resultat podem dir que el grup d'alcohòlics obté una pitjor puntuació en l'execució del test de Benton ($p=0,003$), que no es veu afectada per la variable edat, tot i que si que es veu afectada pel nivell d'estudis ($p=0,048$).

Taula 11. Puntuacions en el test d'orientació de línies de Benton

Benton	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Benton	Alcohòlics	62	24,85	4,30	<0,001**
	Controls	21	28,10	1,84	

4.5.2. Test de còpia i de reproducció de memòria de figures geomètriques complexes de REY (Rey, 1997)

Aquest test ens permet apreciar el nivell de desenvolupament intel·lectual i perceptiu motor del subjecte, avaluar variables d'atenció, memòria visual immediata, velocitat de funcionament mental, nivell organitzatiu i sembla ser sensible als dèficits de planificació frontals (Gil, 1999). Els resultats d'aquesta prova els podem observar a la taula 12.

Per analitzar l'execució de la còpia de la figura complexa de Rey, donat que la prova d'homogeneïtat de variàncies (estadístic de Levene), mostra diferències significatives ($p=0,035$), s'ha aplicat la prova no-paramètrica U de Mann-Whitney. Els resultats de la prova mostren que el grup experimental obté una puntuació significativament menor que el grup control en l'execució de la còpia (Taula 12), ($p=0,015$), pel que podríem dir que hi hauria una capacitat analítica i organitzadora significativament menor en el grup d'alcohòlics.

Resultats

Per tal de determinar l'efecte d'altres variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general multivariant, utilitzant com a factor el grup d'alcohòlics i el grup control i com a covariables, l'edat i el nivell educatiu.

Aquesta anàlisi revela diferències significatives entre el dos grups, el grup d'alcohòlics obté una pitjor puntuació en l'execució de la còpia de la figura de Rey ($p=0,046$). L'execució de la còpia, no es veu afectada per l'edat, però si es veu significativament afectada ($p=0,021$) pel nivell d'estudis, tot i tenint en compte aquest factor, les diferències entre els grups continuen essent significatives ($p=0,046$).

En els resultats de l'anàlisi de la variància ANOVA (Taula 12), podem observar que el grup control porta a terme l'execució de la reproducció de memòria de la figura complexa significativament millor que el grup d'alcohòlics ($p<0,001$). Aquests resultats no es veuen afectats ni per la variable edat ni pel nivell d'estudis.

Taula 12. Puntuacions en el test de la Figura Complexa de Rey

Figura de REY	Grup	N	Mitjana	Desviació Típica	Significació
Còpia	Alcohòlics	62	28,56	4,04	0,015*
	Controls	21	30,81	2,69	
Memòria	Alcohòlics	62	16,41	5,55	0,001**
	Controls	21	20,98	4.32	

4.5.3. Test de la Torre de Hanoi

Aquest test ens permet avaluar funcions executives del lòbul frontal, la capacitat de planificar una activitat, mantenir l'atenció, pensar en diferents alternatives, escollir-ne una i desenvolupar un marc

conceptual que dirigeixi l'activitat. Els resultats d'aquesta prova els podem observar a la taula 13.

Les dades han estat analitzades amb una anàlisi de la variància ANOVA, que no ha revelat diferències significatives entre els grups.

Taula 13. Puntuacions en el test de la Torre de Hanoi

Torre de Hanoi	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Tres blocs	Alcohòlics	61	9,67	3,48	0,102
	Controls	21	8,33	2,18	

4.5.4. Test de les Alternances motores de Luria

Aquest test ens permet avaluar l'aprenentatge motor, la capacitat d'aprendre una seqüència de moviments i mantenir-la durant un període de 30 segons. Els resultats d'aquesta prova els podem observar a la taula 14.

Les dades han estat analitzades amb una anàlisi de la variància ANOVA, que no ha revelat diferències significatives entre els grups, la prova d'homogeneïtat de variàncies (estadístic de Levene), mostra diferències significatives ($p=0,009$) pel que s'han aplicat proves no-paramètriques, en aquest cas; U de Mann-Whitney. Les proves no paramètriques no indiquen diferències significatives en la variable aprenentatge entre el grup experimental i el grup control. Els resultats d'aquestes proves no revelen diferències significatives entre els grups. Observem que les covariables edat i nivell d'estudis influeixen significativament la variable de manteniment de la seqüència de moviments manuals ($p<0,001$ i $p=0,003$) respectivament.

Resultats

Taula 14. Puntuacions en el test de les alternances motores de Luria (PCP)

PCP Luria	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Aprenentatge	Alcohòlics	62	4,56	1,11	0,839
	Controls	21	4,29	0,46	
Manteniment	Alcohòlics	62	17,08	7,43	0,899
	Controls	21	16,86	5,33	
Errors	Alcohòlics	62	1,27	1,34	0,686
	Controls	21	1,14	1,06	

4.5.5. Test Purdue Pegboard

Aquest test mesura l'agilitat manual i la capacitat de coordinació òculo-manual. Els resultats d'aquesta prova els podem observar a la Taula 15.

Les dades han estat analitzades amb una anàlisi de la variància ANOVA. La prova d'homogeneïtat de variàncies (estadístic de Levene), mostra diferències significatives en la variable d'execució de la prova amb la mà dreta, i per tant, s'ha aplicat la prova no-paramètrica U de Mann-Whitney. Els resultats de la prova no-paramètrica U de Mann-Whitney (Taula 15) indica diferències significatives ($p=0,003$) en l'execució de la prova amb la mà dreta, obtenint una pitjor habilitat manual el grup de subjectes alcohòlics que el grup control. La resta de resultats analitzats amb ANOVA, indiquen diferències significatives entre alcohòlics i controls en les categories d'execució amb la mà esquerra ($p<0,001$), amb les dues mans ($p<0,001$) i en la categoria de muntatge ($p=0,028$).

Per tal de determinar l'efecte d'altres variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general multivariant, utilitzant com a factor el grup d'alcohòlics i el grup control i com a covariables, l'edat i el nivell educatiu. L'anàlisi revela que els resultats no estan afectats per la covariable edat, però sí per la variable nivell d'estudis, excepte en l'execució de la prova amb la mà dreta. L'anàlisi del model lineal general multivariant revela diferències significatives entre el grup experimental i el grup control en les categories d'execució de la prova amb la mà esquerra ($p < 0,001$), amb la mà dreta ($p = 0,011$), amb les dues mans ($p < 0,001$) i tot i que no hi ha diferències significatives en la categoria de muntatge observem una marcada tendència ($p = 0,052$) a una menor agilitat manual del grup d'alcohòlics respecte del grup control.

Taula 15. Puntuacions en el test Purdue Pegboard

Purdue Pegboard	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Mà Esquerra	Alcohòlics	62	12,52	1,90	<0,001**
	Controls	21	14,29	1,49	
Mà Dreta	Alcohòlics	61	13,52	1,89	0,003**
	Controls	21	14,86	1,28	
Dues mans	Alcohòlics	62	21,06	3,24	<0,001**
	Controls	21	24,19	2,66	
Muntatge	Alcohòlics	62	6,44	1,52	0,028*
	Controls	21	7,29	1,45	

4.5.6. Test Stroop

Les dimensions bàsiques avaluades pel test Stroop, s'associen amb la flexibilitat cognitiva, la velocitat de processament i la resistència a la interferència procedent d'estímuls externs, també s'ha relacionat amb la creativitat, la psicopatologia i la complexitat cognitiva, dimensions que juguen un paper crucial en molts dels processos cognitius interrelacionats que determinen l'habilitat individual per afrontar l'estrès cognitiu i processar informacions complexes. Els resultats d'aquesta prova els podem observar a la taula 16.

Les dades han estat analitzades amb una anàlisi de la variància ANOVA i els resultats indiquen diferències significatives entre alcohòlics i controls en l'execució de la prova de lectura de paraules ($p=0,017$), que indicaria una menor velocitat de processament en el grup d'alcohòlics, però no indiquen diferències significatives en la emissió de respostes a la categoria color, ni en la prova de resistència a la interferència, emissió de respostes en la categoria paraules i colors (Taula 16).

Per tal de determinar l'efecte d'altres variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general multivariant, utilitzant com a factor el grup d'alcohòlics i el grup control i com a covariables, l'edat i el nivell educatiu. Aquesta anàlisi revela que no hi ha diferències significatives entre el grup experimental i el grup control, ni efectes de les covariables.

Taula 16. Puntuacions en el test Stroop

Stroop	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Paraules	Alcohòlics	62	109,95	18,49	0,017*
	Controls	21	121,38	18,52	
Colors	Alcohòlics	62	70,90	13,85	0,122
	Controls	21	76,24	12,51	
Paraules i Colors	Alcohòlics	62	43,21	12,50	0,086
	Controls	21	48,57	11,39	
Índex interferència	Alcohòlics	62	0,33	8,19	0,422
	Controls	21	1,96	7,21	

4.5.7. Test d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RAVLT)

Aquest test mesura la memòria declarativa verbal. La capacitat d'aprenentatge, la memòria immediata i la retenció o memòria a mig termini. Els resultats d'aquesta prova els podem observar a la taula 17.

Les dades han estat analitzades amb una anàlisi de la variància ANOVA. L'estadístic de Levene revela que no hi ha diferències significatives i per tant que les variàncies són homogènies.

Els resultats (Taula 17) indiquen diferències significatives entre alcohòlics i controls en la categoria d'aprenentatge ($p < 0,001$), el nombre de paraules que aprenen i poden recordar el grup d'alcohòlics és significativament menor que el que poden aprendre les persones del grup control. En la llista de paraules de la interferència, que se'ls repeteix una sola vegada, el nombre de paraules recordades pel grup d'alcohòlics és significativament menor ($p < 0,001$) al que recorden el

Resultats

grup control i finalment, en la memòria a mig termini, el nombre de paraules que recorden el grup d'alcohòlics és també significativament menor que el nombre de respostes que recorda el grup control ($p < 0,001$).

Observem que el grup experimental, obté una menor puntuació en les proves de capacitat d'aprenentatge, memòria immediata i memòria a mig termini (Taula 17). Per tal de determinar l'efecte d'altres variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general multivariant, utilitzant com a factors el grup d'alcohòlics i el grup control i com a covariables, l'edat i el nivell educatiu.

Aquesta anàlisi revela diferències significatives entre el grup experimental i el grup control que no estan afectades pel nivell educatiu, però sí per l'edat, tant en el nivell d'aprenentatge ($p = 0,002$), com en la interferència ($p < 0,001$), com a nivell de la memòria a mig termini ($p = 0,002$).

En la categoria aprenentatge, el grup d'alcohòlics presenta una puntuació significativament pitjor ($p = 0,010$) que el grup control. En la tasca de memòria immediata, el grup d'alcohòlics presenta una puntuació significativament menor ($p = 0,002$) que el grup control. En la valoració de la memòria a mig termini, podem dir que els alcohòlics presenten una menor capacitat ($p = 0,008$).

Taula 17. Puntuacions en el test auditiu verbal de Rey (RALVT)

RALVT REY	Grup	N	Mitjana	Desviació típica	Significació
Aprenentatge	Alcohòlics	62	50,52	7,87	0,001**
	Controls	21	57,14	8,32	
Interferència	Alcohòlics	62	10,50	2,54	<0,001**
	Controls	21	13,10	3,03	
Memòria a mig termini	Alcohòlics	62	10,98	2,71	0,001**
	Controls	21	13,19	2,42	

4.5.8. Test de classificació de targetes Wisconsin (WCST)

Aquest test mesura la funció executiva i la capacitat de desenvolupar i mantenir les estratègies de solució de problemes, entre les quals hi ha, estratègies de planificació, indagacions organitzades, utilització del feed-back ambiental per canviar esquemes, orientació de la conducta cap a un objectiu i la modulació de les respostes impulsives. Els resultats d'aquesta prova els podem observar a la taula 18.

Donat que la prova d'homogeneïtat de variàncies (estadístic de Levene), mostra diferències significatives en les variables de puntuació total, errors i percentatge de respostes correctes, s'ha aplicat la prova no-paramètrica U de Mann-Whitney (Taula 18).

Els resultats indiquen diferències significatives entre alcohòlics i controls en les respostes totals, en el total d'errors i en el percentatge de respostes correctes. Observem que el grup experimental, obté un major nombre de respostes totals (Taula 18), degut a que necessiten un major nombre d'intents per completar la prova que el grup control ($p=0,002$). Els subjectes del grup d'alcohòlics presenten un major nombre de

Resultats

respostes perseveratives ($p=0,012$) que el grup control. També observem diferències significatives en el nombre d'errors que cometen els alcohòlics en respecte del grup control ($p=0,017$). El percentatge de respostes correctes també és significativament major ($p=0,046$) en el grup control que en el grup experimental, de manera que de totes les respostes emeses per completar la prova, el grup control dóna més respostes correctes.

Com es pot observar també a la taula 18, trobem una tendència ($p=0,056$) que indica una major quantitat de respostes correctes en el grup experimental degut a les característiques de la mateixa prova, on tal com hem vist el grup experimental precisa un major nombre d'intents per completar el test i emet respostes correctes aïllades sense arribar a completar les categories. El percentatge d'errors comesos al completar la prova ha estat significativament més gran en el grup afectat de la malaltia alcohòlica que en el grup control ($p=0,035$). Per altra banda podem observar que la quantitat d'errors perseveratius que cometen els alcohòlics és significativament major ($p=0,009$) en relació als que cometen el grup control. En l'índex aprendre a aprendre no observem diferències significatives entre grups. Amb tot és important destacar que el grup d'alcohòlics presenten una mitjana negativa en aquest índex. Una puntuació positiva, en el cas del nostre grup control, indica una millora en l'eficàcia a través de la realització de categories consecutives, presumiblement a causa de l'aprenentatge (Heaton et al., 1993), tot i que obtenint una puntuació negativa és possible identificar també una realització relativament bona.

Taula 18. Puntuacions en el test de cartes de Wisconsin (WCST)

Wisconsin Card Sorting Test	Grup	N	Mitjana	Desviació Típica	Significació
WCST Totals	Alcohòlics	62	80,76	18,07	0,002**
	Control	21	72,38	5,80	
WCST Correctes	Alcohòlics	62	63,95	10,57	0,056
	Control	21	62,76	2,28	
% Respostes Correctes	Alcohòlics	62	80,93	13,85	0,046*
	Control	21	87,00	4,22	
Respostes Perseveratives	Alcohòlics	62	8,92	9,62	0,012**
	Control	21	5,57	3,20	
WCST Errors	Alcohòlics	62	16,61	16,71	0,017*
	Control	21	9,43	3,91	
% Errors	Alcohòlics	62	18,90	13,69	0,035*
	Control	21	12,76	4,00	
WCST Errors Perseveratius	Alcohòlics	62	8,27	8,43	0,009**
	Control	21	5,29	2,70	
Índex Aprendre a aprendre	Alcohòlics	62	-0,801	3,79	0,217
	Control	21	0,265	1,67	

Per tal de determinar possibles efectes d'aquestes variables en els resultats d'aquesta prova, es porta a terme una anàlisi del model lineal general multivariat, utilitzant com a covariables, l'edat i el nivell educatiu. Aquesta anàlisi revela que no hi ha influència d'aquestes covariables.

4.6. Correlacions

Per tal de conèixer les possibles associacions entre les variables estudiades, a continuació presentem les correlacions entre els nivells d'ansietat i els nivells de cortisol i les proves neuropsicològiques, les correlacions entre la freqüència Cardíaca i els nivells d'ansietat i els nivells de cortisol i les proves neuropsicològiques, les correlacions entre la freqüència Cardíaca i les variables de personalitat i les correlacions entre les variables de personalitat i les proves neuropsicològiques.

4.6.1. Correlacions entre nivells d'ansietat i cortisol

Aquesta relació ens permetrà conèixer el grau d'associació entre l'ansietat estat, és a dir, l'ansietat en el moment determinat d'administrar les proves neuropsicològiques i els nivells de cortisol basal, abans, durant i després de l'administració d'aquelles. També ens permetrà conèixer el grau d'associació entre l'ansietat tret, l'ansietat general dels individus i els nivells de cortisol en les situacions esmentades anteriorment.

En els resultats d'aquestes correlacions podem observar com els nivells alts de cortisol basal presenten associacions amb els nivells d'ansietat estat ($p=0,005$) i amb els nivells d'ansietat tret ($p=0,002$). Els nivells d'ansietat tret presenten també correlacions positives amb els nivells de cortisol després de l'execució de les proves neuropsicològiques ($p=0,042$). Aquests resultats indiquen que els subjectes amb una major ansietat tenen nivells més alts de cortisol. Els resultats d'aquestes correlacions els podem observar a la Taula 19.

No s'han observat correlacions entre els nivells d'ansietat estat i els nivells de cortisol abans, durant i després de l'execució de les proves neuropsicològiques. Tampoc s'han observat correlacions entre els nivells d'ansietat tret i els nivells de cortisol abans i durant les proves neuropsicològiques.

Taula 19. Correlació entre els nivells d'ansietat i cortisol

Cortisol STAI		Cortisol Matí	Cortisol Abans	Cortisol Test	Cortisol Després
STAI Estat	r de Pearson	0,342**	-0,046	0,113	0,124
	Sig. (bilateral)	0,005	0,704	0,374	0,309
STAI Tret	r de Pearson	0,371**	0,015	0,060	0,246*
	Sig. (bilateral)	0,002	0,899	0,638	0,042

4.6.2. Correlacions entre els nivells d'ansietat i Tests neuropsicològics

Els resultats d'aquestes correlacions ens permetran conèixer les associacions entre els nivells d'ansietat i el rendiment en les diferents variables neuropsicològiques. Ens permetrà conèixer també com afecten els nivells d'ansietat estat i tret en l'execució i el rendiment de les proves i el paper que pot estar desenvolupant l'ansietat com a possible marcador de la malaltia alcohòlica. Aquesta aproximació ens permetrà identificar aquelles proves que es veuen més afectades per la reactivitat del subjecte i/o aquelles proves que suposen un major estrès o repte pel subjecte.

4.6.2.1. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Figura de REY

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions d'ansietat estat, i ansietat tret i l'execució del test còpia i reproducció de memòria de la figura complexa de REY. També ens permetrà conèixer el grau d'associació entre els diferents nivells de cortisol estudiats i els resultats d'aquest test. Els resultats d'aquestes correlacions els podem veure a la taula 20.

Resultats

Els resultats indiquen una associació negativa entre els nivells de cortisol abans de les proves neuropsicològiques i l'execució en la còpia de la figura de REY ($p=0,038$).

Podem observar una important associació negativa entre els nivells d'ansietat tret i l'execució de la reproducció de memòria de la figura complexa de REY ($p=0,004$).

Els nivells de cortisol enregistrats després de l'administració de les proves neuropsicològiques presenten una associació negativa amb l'execució de memòria de la figura complexa de REY ($p=0,023$).

Aquest resultat podria indicar una major alliberació de cortisol lligada a la dificultat experimentada pel subjecte, o un efecte dels nivells de cortisol sobre la prova.

Taula 20. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i la Figura Complexa de Rey

Figura de REY		STAI Estat	STAI Tret	Cortisol Matí	Cortisol Abans	Cortisol Test	Cortisol Després
Còpia	r de Pearson	0,133	-0,167	-0,025	-0,245*	-0,100	-0,188
	Sig. (bilateral)	0,229	0,132	0,844	0,038	0,430	0,121
Memòria	r de Pearson	-0,094	-0,311**	-0,115	-0,112	-0,105	-0,274*
	Sig. (bilateral)	0,399	0,004	0,363	0,349	0,410	0,023

4.6.2.2. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i PCP Luria

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions d'ansietat estat, i ansietat tret i l'execució del test PCP de Luria. També ens permetrà conèixer el grau d'associació entre els diferents nivells de cortisol estudiats i els resultats d'aquest test.

Els resultats indiquen una correlació positiva entre els nivells de cortisol i l'índex d'aprenentatge del test ($p=0,027$). Aquesta associació podria ser deguda a un efecte psicomotriu, pel qual a més activitat motora trobaríem també un increment dels nivells d'alliberació de cortisol.

4.6.2.3. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i RAVLT

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions d'ansietat estat, i ansietat tret i l'execució del test Auditiu-Verbal de REY. També ens permetrà conèixer el grau d'associació entre els diferents nivells de cortisol estudiats i els resultats del test Auditiu-Verbal de REY. Els resultats indiquen una correlació negativa entre els nivells de cortisol després de les proves neuropsicològiques i la memòria a curt termini ($p=0,045$) i també respecte de la memòria a mig termini ($p=0,048$). Aquests resultats podrien estar indicant que un increment en l'alliberació de cortisol vindria donada per una possible percepció del subjecte de la dificultat de la tasca presentada o bé que els nivells augmentats de cortisol són el factor que dificulta la tasca.

Els resultats del RALVT indiquen que no hi ha cap tipus d'associació entre una millor o pitjor execució i els nivells d'ansietat dels individus en el moment de l'administració.

4.6.2.4. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i WCST

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions d'ansietat estat, i ansietat tret i l'execució del test de classificació de targetes WCST. També ens permetrà conèixer el grau d'associació entre els diferents nivells de cortisol estudiats i els



Resultats

resultats del test WCST. Els resultats d'aquestes correlacions els podem veure a la taula 21.

Els resultats revelen una associació negativa entre l'índex d'aprenentatge del test i els nivells de cortisol abans de les proves ($p=0,010$). A major nivell de cortisol abans de les proves s'obtenen puntuacions més baixes de l'índex aprendre a aprendre del test, que reflexa l'eficàcia conceptual del subjecte a través de les diverses etapes de la complimentació del test.

Taula 21. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i el WCST

Wisconsin Card Sorting Test		STAI Tret	Cortisol Abans
Aprendre a Aprendre	r de Pearson Sig. (bilateral)	-0,081 0,465	-0,302 0,010
Respostes Correctes	r de Pearson Sig. (bilateral)	-0,206 0,062	-0,003 0,982

4.6.2.5. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Benton

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions d'ansietat estat, i ansietat tret i l'execució del test de Benton. També ens permetrà conèixer el grau d'associació entre els diferents nivells de cortisol estudiats i els resultats del test de Benton. Els resultats no revelen cap tipus d'associació entre l'ansietat, el cortisol i l'execució del test de Benton.

4.6.2.6. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Torre de Hanoi

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions d'ansietat estat, i ansietat tret i l'execució del test de la Torre de Hanoi. També ens permetrà conèixer el grau d'associació entre els diferents nivells de cortisol estudiats i els resultats del test de la Torre de Hanoi.

Els resultats no revelen cap tipus d'associació entre l'ansietat, el cortisol i l'execució del test de la torre de Hanoi.

4.6.2.7. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Purdue Pegboard

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions d'ansietat estat, i ansietat tret i l'execució del test Purdue Pegboard. També ens permetrà conèixer el grau d'associació entre els diferents nivells de cortisol estudiats i els resultats d'aquest test. Els resultats indiquen una correlació negativa entre els nivells d'ansietat tret i l'execució de la prova de muntatge, de planificació i velocitat d'execució òculo-manual ($p=0,021$).

No hi ha relació entre els nivells de cortisol en saliva i l'execució del test Purdue Pegboard.

4.6.2.8. Correlacions entre nivells d'ansietat, cortisol i Stroop

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions d'ansietat estat, i ansietat tret i l'execució del test Stroop. També ens permetrà conèixer el grau d'associació entre els diferents nivells de cortisol estudiats i els resultats del test Stroop.



Resultats

Els resultats no revelen cap tipus d'associació entre l'ansietat, el cortisol i l'execució del test Stroop, tant sols observem una tendència a una correlació negativa entre el nivell de cortisol abans de les proves i l'execució en la velocitat de processament i lectura ($p=0,062$).

4.6.3. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i Cortisol

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre la freqüència cardíaca i els nivells de cortisol mesurats durant el test. Observem que hi ha una correlació positiva entre la setena mesura de la freqüència cardíaca, mesura després de l'execució del test de la torre de Hanoi i els nivells de cortisol mesurats després de la bateria de proves neuropsicològiques, considerem que aquesta única correlació entre totes les mesures de la freqüència cardíaca i totes les mesures dels nivells de cortisol, pot ser deguda a l'atzar.

4.6.4. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i nivells d'ansietat

No s'observa cap tipus d'associació entre els nivells d'ansietat estat i d'ansietat tret i les mesures de la freqüència cardíaca en la mostra.

4.6.5. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i Tests Neuropsicològics

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions les mesures de la freqüència cardíaca al llarg dels test i els resultats dels test neuropsicològics. Observem correlacions entre les mesures de la freqüència cardíaca i els test RALVT i WCST.

4.6.5.1. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i RALVT

Observem correlacions entre la memòria a curt termini i la memòria a mig termini del RALVT. Els resultats d'aquestes correlacions les podem veure a la taula 22.

Observem correlacions negatives entre la memòria a curt i a mig termini i la freqüència cardíaca al començament de les proves, de manera que a major freqüència cardíaca pitjor realitzen la tasca de memòria en el test RALVT.

Taula 22. Correlacions entre la freqüència cardíaca i el RALVT

RALVT REY		Memòria curt termini	Memòria mig termini	Interferència
Freqüència Cardíaca Inicial	r de Pearson Sig. (bilateral)	-0,234 0,033	-0,231 0,036	-0,173 0,118
Freqüència Cardíaca Final	r de Pearson Sig. (bilateral)	-0,001 0,585	-0,008 0,940	0,001 0,993

4.6.5.2. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i WCST

Aquestes correlacions ens permeten conèixer el grau d'associació entre la reactivitat dels subjectes de la mostra relacionat amb la flexibilitat cognitiva i les habilitats per desenvolupar i mantenir estratègies de solució de problemes. Aquestes correlacions les podem veure a la taula 23.

Observem correlacions negatives entre el percentatge de respostes correctes i la freqüència cardíaca al començament de les proves, de manera que quan els subjectes presenten una major freqüència cardíaca obtenen un menor percentatge de respostes correctes i un major nombre d'errors en el WCST.

Resultats

Taula 23. Correlacions entre la freqüència cardíaca i el WCST

Wisconsin Card Sorting Test		Percentatge Correctes	Percentatge Errors
Freqüència Cardíaca Inicial	r de Pearson Sig. (bilateral)	-0,241 0,028	0,246 0,025
Freqüència Cardíaca Final	r de Pearson Sig. (bilateral)	-0,103 0,355	0,112 0,314

4.6.6. Correlacions entre la Freqüència Cardíaca i TCI

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les mesures de la freqüència cardíaca mesurades durant les proves i les dimensions de temperament i caràcter.

No s'han observat correlacions entre la freqüència cardíaca i les dimensions de temperament. Observem una correlació positiva entre la dimensió de cooperació del caràcter, que descriu persones compassives, amb absència de rancúnia i amb necessitat de ser acceptats pels altres i la mesures de la de la freqüència cardíaca inicial ($p=0,045$), la quarta ($p=0,019$), la novena ($p=0,050$), la desena ($p=0,046$) i la mesura final ($p=0,011$), de manera les persones que presenten una major freqüència cardíaca mesurada al començament de les proves i després dels tests de les alternances motores de Luria, del RALVT i del Purdue Pegboard obtenen puntuacions més elevades en la dimensió de cooperació.

Observem una correlació positiva entre la dimensió d'auto-transcendència del caràcter ($p=0,041$), que descriu persones sense pretensions, pacients, creatives, desinteressades i espirituals i la setena mesura de la freqüència cardíaca, obtinguda després de l'execució de la torre de Hanoi, considerem que aquesta correlació aïllada pot ser deguda a l'atzar.

4.6.7. Correlacions entre TCI i Test neuropsicològics

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions de temperament i caràcter i els resultats dels tests neuropsicològics. En els resultats que s'expressen a continuació, tot i que nombroses de les subescales de cadascuna de les dimensions han presentat associacions amb els resultats dels test neuropsicològics, només s'han tingut en compte les associacions entre les escales generals del TCI.

Aquestes associacions poden reflectir la implicació de sistemes neurals comuns i poden ser útils per a l'elaboració de programes d'intervenció en estimulació cognitiva, modificació de conducta o cognitiu conductuals que es potenciïn mútuament.

4.6.7.1. Correlacions entre TCI i Benton

Observem una associació positiva entre el resultat del test de Benton i la dimensió de caràcter auto-direcció ($p=0,015$), que descriu persones orientades a aconseguir els seus objectius, de manera que les persones que obtenen major puntuació en el test de Benton, obtenen també major puntuació en l'escala de caràcter d'auto-direcció.

4.6.7.2. Correlacions entre TCI i Hanoi

Observem una associació positiva entre el resultat del test de la Torre de Hanoi i la dimensió de temperament cerca de novetat ($p=0,002$), que descriu persones irritables, curioses, irascibles, entusiastes i impulsives, de manera que a major puntuació en el test obtindrien puntuacions més altes en aquesta escala general. Observem també una associació positiva entre el test de la Torre de Hanoi i la dimensió de caràcter auto-direcció ($p=0,024$), que descriu persones orientades a aconseguir els seus objectius, de manera que les persones que obtenen majors puntuacions en el test de la Torre de Hanoi obtenen majors puntuacions en la dimensió d'auto-direcció.

4.6.7.3. Correlacions entre TCI i RALVT

Aquests resultats ens permetran conèixer el grau d'associació entre les dimensions de temperament i caràcter i les mesures del test auditiu verbal de Rey, en aquest cas, els resultats expressats a la taula 24 recullen les correlacions entre la cerca de novetat, l'evitació del dany i la dependència de la recompensa i la memòria a curt i mig termini i la interferència.

Observem en aquest cas, correlacions entre el test i les variables de personalitat d'evitació del dany i dependència de la recompensa, corresponen a dimensions de temperament. Les correlacions que observem són negatives entre evitació del dany i memòria a curt, mig termini i interferència, de manera que a major evitació del dany s'obtenen pitjors puntuacions en memòria i interferència. Observem també una correlació positiva entre dependència de la recompensa i memòria a curt termini. A major dependència de la recompensa obtenim majors puntuacions en memòria a curt termini, però no a mig termini ni estan afectats per la interferència. Observem una correlació positiva entre majors puntuacions en la dimensió de caràcter auto-direcció i majors puntuacions en memòria a mig termini.

Taula 24. Correlació entre el test RAVLT i les dimensions de temperament NS, HA, RD i la dimensió de caràcter SD

RALVT REY		HA	RD	SD
Memòria a Curt termini	r de Pearson Sig. (bilateral)	-0,282 0,018	0,285 0,017	0,175 0,147
Memòria a Mig termini	r de Pearson Sig. (bilateral)	-0,292 0,014	0,127 0,296	0,243 0,043
Interferencia	r de Pearson Sig. (bilateral)	-0,315 0,008	0,108 0,374	0,232 0,053

4.6.7.4. Correlacions entre TCI i Stroop

Els resultats observats entre el test Stroop i les dimensions de temperament de dependència de la recompensa i persistència revelen associacions positives entre el nombre de colors anomenats i la tasca paraules i colors i la dimensió dependència de la recompensa, de manera que a millor execució de les tasques obtenen també major puntuació en RD. Observem una correlació negativa entre la dimensió Persistència i l'índex d'interferència, de manera que les persones que estarien menys afectades per la interferència obtindrien puntuacions majors en persistència. Observem també correlacions negatives entre la dimensió de caràcter d'auto-transcendència que descriu persones sense pretensions, pacients, creatives, desinteressades i espirituals i l'execució de la tasca de paraules i colors, de manera que les persones que obtenen puntuacions altes en l'execució de la tasca obtenen puntuacions baixes en aquesta dimensió del caràcter. Observem una correlació negativa entre auto-transcendència i l'índex d'interferència, de manera que les persones que obtenen puntuacions elevades en auto-transcendència obtenen menys puntuació en l'índex d'interferència. Podem observar aquests resultats en la taula 25.

Taula 25. Correlació entre el test STROOP i les dimensions de temperament RD i P i la dimensió de caràcter ST

STROOP		RD	P	ST
Paraules	r de Pearson	0,234	-0,024	-0,201
	Sig. (bilateral)	0,051	0,846	0,095
Colors	r de Pearson	0,240	0,018	-0,182
	Sig. (bilateral)	0,045	0,882	0,131
Paraules i colors	r de Pearson	0,141	-0,176	-0,355
	Sig. (Bilateral)	0,244	0,146	0,003
Interferència	r de Pearson	-0,038	-0,280	-0,359
	Sig. (bilateral)	0,752	0,019	0,002

4.6.7.5. Correlacions entre TCI i Figura complexa de Rey

Observem una correlació negativa entre l'execució de memòria del test de la Figura Complexa de Rey i la dimensió de temperament d'evitació del dany, de manera que quan s'obtenen majors puntuacions en l'execució de memòria de la prova s'obtenen puntuacions menors en la dimensió d'evitació del dany. Podem observar aquests resultats en la taula 26. Observem també una associació positiva entre l'execució de memòria del test de la Figura Complexa de Rey i la dimensió de caràcter d'auto-direcció, que descriu persones orientades a aconseguir els seus objectius, de manera que, quan s'obtenen majors puntuacions en l'execució de memòria de la prova s'obtenen majors puntuacions en les característiques que defineix la dimensió d'auto-direcció.

Taula 26. Correlació entre el test de la Figura Complexa de REY i la dimensió de temperament HA i la dimensió de caràcter SD

Figura de REY		HA	SD
Còpia	r de Pearson	-0,013	0,167
	Sig. (bilateral)	0,915	0,166
Memòria	r de Pearson	-0,379	0,395
	Sig. (bilateral)	0,001	0,001

4.6.7.6. Correlacions entre TCI i Purdue Pegboard

Els resultats que observem en el test Purdue Pegboard revelen una associació negativa entre l'execució del test a dues mans i la dimensió de temperament de cerca de novetat, de manera que millor execució del test a dues mans s'obtenen puntuacions més baixes en cerca de novetat. Observem també una associació negativa entre la tasca de muntatge del test i la dimensió d'evitació del dany, de forma que una millor execució d'aquesta tasca correlaciona amb una puntuació menor en la dimensió d'evitació del dany. En relació a les

dimensions de caràcter observem que una millor execució de la prova amb les dues mans correlaciona positivament amb la dimensió d'auto-direcció i que una millor execució tant amb la mà esquerra, amb la mà dreta i amb ambdues mans correlaciona positivament amb la dimensió cooperació, aquesta dimensió descriu persones compassives, amb absència de rancúnia i no venjatives, amb necessitat de ser acceptats pels altres. Les persones que obtenen altes puntuacions en aquestes dimensions de caràcter, obtenen també altes puntuacions en l'execució de les tasques. Els resultats en aquestes proves els podem veure a la taula 27.

Taula 27. Correlació entre el test Purdue Pegboard i les dimensions de temperament NS i HA i les dimensions de caràcter SD i C

Purdue Pegboard		NS	HA	SD	C
Mà esquerra	r de Pearson	-0,072	-0,111	-0,141	0,295
	Sig. (bilateral)	0,552	0,362	0,244	0,013
Mà dreta	r de Pearson	-0,074	-0,220	0,149	0,246
	Sig. (bilateral)	0,548	0,069	0,223	0,042
Dues mans	r de Pearson	-0,307	-0,203	0,395	0,346
	Sig. (Bilateral)	0,010	0,092	0,001	0,003
Muntatge	r de Pearson	0,101	-0,277	0,160	0,196
	Sig. (bilateral)	0,408	0,020	0,187	0,105

4.6.7.7. Correlacions entre TCI i WCST

En els resultats que obtenim no observem correlacions entre les escales generals del TCI de Cloninger i el WCST. En les subescales observem correlacions negatives entre NS1 i el nombre de respostes perseveratives ($p=0,046$) i el nombre d'errors perseveratius ($p=0,039$). Quan més baixes són les puntuacions obtingudes en la subescala NS1,

Resultats

observem puntuacions més altes en el nombre de respostes perseveratives i d'errors perseveratius.

En la subescala HA2 observem una correlació negativa amb el nombre de respostes correctes ($p=0,038$). A més altes puntuacions obtingudes en la subescala HA2, observem puntuacions més baixes en el nombre de respostes correctes.

En la subescala C1 observem una correlació positiva amb l'índex d'aprenentatge ($p=0,031$). La subescala C1 defineix persones intolerants i no amigables, quan s'obtenen puntuacions més baixes de C1, s'obtidrien puntuacions més baixes en l'índex aprendre a aprendre.

En la subescala ST2 observem una correlació negativa amb el percentatge de respostes correctes ($p=0,043$) i també observem una associació positiva amb el percentatge d'errors ($p=0,048$). A majors puntuacions obtingudes en la subescala ST2, que descriu persones a les que els agrada la natura, idealistes i que es sacrifiquen per injustícies, observem una associació amb un menor nombre de respostes correctes i més errors.

En línies generals aquestes associacions ens mostren grups de variables presents en alcoholics abstinentes que podrien esdevenir possibles marcadors de vulnerabilitat en persones no alcoholiques per la malaltia. S'han descrit també correlacions que poden indicar substrats biològics comuns, que estan afectant a l'execució de diferents proves, característiques hormonals, trets de personalitat i nivells d'activació fisiològics.

CAPÍTOL 5. Discussió

En el nostre estudi hem volgut identificar característiques de personalitat, psicofisiològiques de regulació o resposta a l'estrès, i neuropsicològiques associades al consum d'alcohol en subjectes abstinents. Algunes d'aquestes característiques poden ser el resultat o es poden veure agreujades pel consum de alcohol durant períodes llargs, però d'altres poden estar presents abans del consum abusiu i poden servir com a marcadors de vulnerabilitat i fins i tot poden ser factors responsables de l'inici, i del manteniment de l'alcoholisme. Aquesta malaltia addictiva, com tot fenomen biològic i psicològic és una realitat complexa, que ha de ser abordada des de diferents dimensions.

Una de les dificultats importants en la realització d'aquest treball ha estat obtenir subjectes que complissin amb els criteris d'inclusió. Al llarg dels darrers anys i cada vegada més, és freqüent que l'addicció a l'alcohol estigui associada pel consum d'altres substàncies o altres addicions, bé siguin drogues o psicofàrmacs, en el present estudi s'han descartat tots aquells individus policonsumidors.

Discussió

La presència de psicopatologia de forma concomitant a l'alcoholisme ha estat un altre factor que ha dificultat la obtenció d'una mostra major, en moltes ocasions els trastorns psicològics que pateixen els individus amb alcoholisme esbiaixen les dades obtingudes en els diferents tests. També l'alcohol com a neurotòxic, impedirà saber si les variacions en les variables estudiades són prèvies al consum, conseqüència del mateix o una interrelació d'ambdues. Hi ha indicis que algunes característiques estan presents abans de l'inici del consum, per exemple, en un estudi amb fills de pares alcohòlics, es va poder demostrar que hi ha diferències en nens amb alta densitat d'alcoholisme respecte el funcionament executiu (Corral, Holguin, & Cadaveira, 2003).

Per altra banda, és important tenir en compte que els subjectes han estat seleccionats en diferents CAS i centres de tractament psicològic o psicoterapèutic, el que suggereix que la mostra està preocupada per la seva malaltia, presenta interès i motivació per resoldre la seva problemàtica, i que han portat a terme o estan portant a terme un treball psicoterapèutic en el moment de l'administració de les proves. Aquesta variable és una de les que explicaria que només el 7% dels subjectes del grup experimental refereixin una mala relació familiar en l'actualitat. Tal i com ja s'havia descrit els subjectes amb més suport familiar són aquells que acudeixen a un centre de tractament (Horak et al., 2002).

Observem que la majoria de subjectes del grup experimental tot i estar en tractament, presenten dificultats per gestionar adequadament el seu temps lliure, i dediquen el seu temps lliure a activitats totalment sedentàries o refereixen no fer res. La gestió del temps lliure és un factor molt important en el manteniment de l'abstinència (Rotert, 1989; Teichner, Horner, & Harvey, 2001; Walton, Blow, Bingham, & Chermack, 2003).

En la variable psicofisiològica de la freqüència cardíaca (FC), podem observar que la població d'alcohòlics es manté molt estable en totes les mesures que es prenen. En la sisena mesura de la freqüència cardíaca, després d'administrar el Test d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RAVLT), observem diferències significatives entre els dos grups. Les dades obtingudes en el grup d'alcohòlics per aquesta mesura de la FC es mantenen estables respecte les altres mesures al llarg de totes les proves neuropsicològiques, en canvi, en el grup control la freqüència disminueix i és el que dóna lloc a les diferències observades. Per altra banda, observem que el grup control presenta fluctuacions en el batec cardíac al llarg de totes les proves. Pel que sembla, existeix una resposta major i una capacitat de retornar als nivells basals del ritme cardíac en el grup control que no s'observa en el grup d'alcohòlics, això ens podria suggerir que el grup d'alcohòlics té una menor capacitat de reacció i/o de regulació.

El grup d'alcohòlics presenta una menor capacitat de resposta als diferents estímuls i una major freqüència cardíaca mantinguda en situació d'estrès psicològic, que han referit també altres autors (Fox, Bergquist, Hong, & Sinha, 2007). Altres estudis revelen un sistema de resposta sobreactivat amb implicacions de l'eix HPA i dels nivells de cortisol en sang en subjectes alcohòlics, observat tant en animals (Li, Bian, Dave, & Ye, 2011) com en humans (Boschloo et al., 2011) que recolzen la idea d'una major freqüència cardíaca en el grup d'alcohòlics (Ohira et al., 2009) i una dificultat en tornar a nivells basals (Badrick et al., 2008).

Hem de tenir en compte que el nostre grup d'alcohòlics presenten una història d'alcoholisme de com a mínim 8 anys d'evolució (la mitjana és de 23 anys de consum) i tot i que són alcohòlics abstinents des de com a mínim 3 mesos, (la mitjana d'abstinència és de 19,68 mesos, amb valors que fluctuen des dels 4 mesos als 84 mesos) podria ser un efecte residual del consum mantingut d'alcohol al llarg dels anys. Així mateix s'han suggerit respostes atenuades dels nivells



Discussió

de cortisol i de la freqüència cardíaca en subjectes alcohòlics, argumentant una possible alteració en la regulació del sistema límbic de les respostes hipotalàmiques i del tronc cerebral a l'estrès psicològic i una desconexió entre la percepció d'amenaça i les respostes fisiològiques expressades en persones afectades per alcoholisme (Panknin, Dickensheets, Nixon, & Lovallo, 2002).

Els nivells de cortisol mesurats en saliva presenten una gran variabilitat i en la mostra actual no hem pogut observar diferències significatives entre grups, ni en les mesures basals de primera hora del matí ni en les mesures realitzades durant l'execució de les proves neuropsicològiques. És important tenir en compte que l'administració dels tests es fa en un ambient controlat i conegut pel grup d'alcohòlics en el que hi estan familiaritzats, pel fet d'administrar les proves del nostre estudi en els despatxos dels diferents CAS on reben tractament i pel mateix fet d'haver estat o estar en tractament (Fein et al., 2002). En aquest sentit, un estudi controlat de laboratori amb persones alcohòliques en tractament i abstinentes, tampoc va observar diferències amb els controls en diferents situacions d'estrès psicològic (Munro, Oswald, Weerts, McCaul, & Wand, 2005). En canvi, altres autors han suggerit que el consum d'alcohol pot provocar una disminució de la funció endocrina (Costin, Wolen, Fitting, Shelton, & Miles, 2012).

El grup d'alcohòlics presenta puntuacions majors en ansietat tret, pel que podríem dir que hi hauria una propensió ansiosa relativament estable en el temps, significativament major en el grup d'alcohòlics, altres autors ja han descrit el consum d'alcohol associat a l'ansietat tret (Kushner, Thuras, Abrams, Brekke, & Stritar, 2001). En canvi, en les puntuacions de l'ansietat estat no observem diferències entre els grups, és a dir, els subjectes alcohòlics no informen d'ansietat estat.

El fet d'estar en tractament de la malaltia alcohòlica i prevenció de recaigudes, també suposa tractar la simptomatologia de l'ansietat, que per sí mateixa és un indicador de risc de recaiguda (Driessen et al.,

2001; Willinger et al., 2002; Gorwood, 2010), així com l'estrès i l'ansietat de consum (Muller, Weijers, Boning, & Wiesbeck, 2008; Sinha et al., 2011). El que podria explicar que tot i que hi hagi una major ansietat tret, no observem diferències en l'ansietat estat.

Quan valorem els nivells de cortisol juntament amb les mesures d'ansietat podem observar que alts nivells de cortisol basal presenten associacions tant amb els nivells d'ansietat estat com amb els nivells d'ansietat tret. Els nivells d'ansietat tret presenten també correlacions positives amb els nivells de cortisol després de l'execució de les proves neuropsicològiques. Aquests resultats indiquen que nivells alts d'ansietat s'associen amb nivells més alts de cortisol especialment en situacions en que ja es produeix una secreció més alta, com és a primera hora del matí pels mateixos requeriments metabòlics o davant situacions estressants o que poden suposar més esforç psicològic com seria la realització de les proves (Golden, Wand, Malhotra, Kamel, & Horton, 2011).

Respecte els trets de personalitat, intentarem definir el perfil de personalitat de la mostra d'alcohòlics estudiats a partir del model psicobiològic de Cloninger (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993). En la nostra mostra, el grup d'alcohòlics presenta puntuacions que s'associen a l'alcoholisme crònic d'inici tardà, això és degut als mateixos criteris d'inclusió que suposaven una història de consum d'alcohol de llarga evolució, l'absència de consum d'altres drogues i de psicopatologia. Així, els individus presenten característiques del tipus I de la tipologia de Cloninger caracteritzats per una alta evitació del dany (HA) i baixes puntuacions en auto-direcció (SD).

En el nostre estudi els subjectes alcohòlics presenten aquestes característiques de personalitat amb una evitació del dany important, de forma que el consum d'alcohol no és per una baixa percepció de les conseqüències negatives, sinó que, al presentar també, alts nivells d'ansietat tret, la conducta mantinguda del consum d'alcohol respondria



Discussió

més a un intent de disminuir l'ansietat, això s'ha descrit sobretot en els casos en que l'ansietat és social, especialment en homes, (Kushner, Thuras, Abrams, Brekke, & Stritar, 2001; Thomas, Randall, & Carrigan, 2003; Boschloo et al., 2011) recolzant la hipòtesi de l'automedicació (Kushner, Abrams, Thuras, Thuras, & Hanson, 2000; Carrigan & Randall, 2003; Cosci, Schruers, Abrams, & Griez, 2007).

En el nostre estudi els subjectes alcohòlics presenten menor puntuació en la subescala NS1, de cerca de novetat, aquestes puntuacions descriuen persones que no presenten necessitat de noves sensacions, no disfruten de l'exploració, prefereixen llocs familiars, persones conegudes i situacions habituals. Aquestes característiques es corresponen amb la tipologia d'alcohòlic definida per Cloninger d'inici tardà i que no sol cursar amb la ingesta d'altres drogues d'abús (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993; Evren, Evren, Yancar, & Erkiran, 2007). Es resisteixen a les noves idees i activitats, tot i que hi hagi millors formes de resoldre una situació problema l'han d'haver posat a prova moltes vegades per aplicar-les (Fortier et al., 2008). Altres autors descriuen en diferents mostres, perfils de personalitat amb altes puntuacions en cerca de noves sensacions i que presenten baixa evitació del dany, el què es relaciona amb el tipus II d'alcoholisme d'inici primerenc (Lim et al., 2008), que en moltes ocasions es relaciona també amb consum d'altres substàncies i psicopatologia associada (Mulder, 2002; Willinger et al., 2002; Conway, Kane, Ball, Poling, & Rounsaville, 2003; Gruzca et al., 2006; Stansfield & Kirstein, 2007; Kimura, Sawayama, Matsushita, Higuchi, & Kashima, 2009). En canvi en la subescala NS2, tot i que les diferències no són significatives, presenten major puntuació, el que caracteritza subjectes impressionables, dramàtics i excitables, que prenen decisions ràpidament amb la informació incompleta i que controlen molt poc els seus impulsos.

La nostra mostra presenta unes característiques segons les quals, tot i que no tenen necessitat de noves sensacions i que prefereixen situacions habituals, aquest baix nivell de control dels impulsos, ha resultat en un manteniment del consum d'alcohol al llarg dels anys que possiblement s'ha vist potenciat pels efectes de l'alcohol (Willinger, Lenzinger et al., 2002; Grucza, Robert Cloninger et al., 2006; Stansfield and Kirstein, 2007; Demirbas, Ilhan, & Dogan, 2011).

La majoria d'alcohòlics presenten major puntuació en HA el que defineix a persones temoroses, insegures i nervioses que tendeixen a inhibir-se en situacions socials. En un estudi amb una mostra composta només per homes de diferents cultures i nacionalitats i segons el model de Cloninger en el que es descriu l'associació entre el tipus I i l'ansietat i la depressió i el tipus II i la major probabilitat de trastorn de la personalitat antisocial, observen que tots els grups d'alcohòlics presenten elevades puntuacions en HA respecte els controls (Ducci et al., 2007) i tenen en compte que hi hauria un estat alostàtic d'estrès, ansietat i disfòria en els trastorns per consum d'alcohol el que podria explicar aquestes altes puntuacions en HA. Aquestes mateixes característiques, i també els alts nivells d'ansietat com veurem més endavant, les baixes puntuacions en SD ja han estat descrites anteriorment en un estudi de Monras i col·laboradors, on observen una mostra que presenta aquestes mateixes característiques de personalitat esmentades a partir de l'Inventari de Temperament i Caràcter (TCI) de Cloninger en pacients alcohòlics que abusen de les benzodiazepines i presenten una tendència molt marcada d'evitació del risc (Monras, Mondon, & Jou, 2008).

La mostra d'alcohòlics també es caracteritza per presentar una major puntuació en RD1, el que descriu persones molt sentimentals, comprensives i sensibles amb les persones del seu entorn. Aquesta major puntuació en la primera subescala de dependència de la recompensa es veu recolzada per algunes troballes que apunten a una diferent sensibilitat a la recompensa associada a la impulsivitat i al



Discussió

funcionament del nucli accumbens en subjectes sense la malaltia alcohòlica però que presenten antecedents familiars d'alcoholisme (Andrews et al., 2011), o a la relació que s'estableix entre el control d'impulsos i les alteracions en l'avaluació de la recompensa (Vocci, 2008; Rogers, Moeller, Swann, & Clark, 2011), altres estudis recolzen que la dependència de la recompensa lligada a la impulsivitat i a una menor intel·ligència i memòria de treball estan relacionades amb l'inici de l'abús d'alcohol i al manteniment de la conducta de beure (Bobova, Finn, Rickert, & Lucas, 2009). L'efecte de la inhibició de resposta regulat per l'escorça prefrontal podria esdevenir un efecte resultat del consum del tòxic o podria estar present abans del consum d'alcohol com un factor de vulnerabilitat que s'incrementa amb l'abús (Lovallo, 2006).

Com s'ha esmentat anteriorment els subjectes alcohòlics presenten menor puntuació en SD, el que descriu persones immadures, dèbils, fràgils, destructives, ineficaces, i irresponsables. Aquest caràcter immadur s'ha associat amb l'addició a l'alcohol i a alts nivells de dependència interpersonal (Zilberman, Tavares, & el-Guebaly, 2003; Dom, D'Haene, Hulstijn, & Sabbe, 2006). La seva conducta està dirigida per la pressió de les circumstàncies externes enlloc d'estar-ho pels seus propis objectius (Angheliescu et al., 2011). La predisposició a trastorns de personalitat i psicopatologia en general, també s'associa amb baixes puntuacions en auto-direcció i del potencial cerebral P300 (Vedeniapin, Anokhin, Sirevaag, Rohrbaugh, & Cloninger, 2001). En un estudi recent, es troben els mateixos resultats observats en la nostra mostra amb puntuacions majors en evitació del dany i menors en auto-direcció i correlacions entre aquests trets i simptomatologia frontal (Pedrero Perez et al., 2011), val a dir que aquests autors observen també altes puntuacions en cerca de novetat, el que podria indicar heterogeneïtat de tipologies en la seva mostra. Les alteracions a l'escorça frontal s'han relacionat també amb una major vulnerabilitat a patir alcoholisme i altres addiccions (Lovallo, 2006; Durazzo et al., 2011).

En la subescala SD1 els alcoholòlics presenten una menor puntuació, el que defineix persones que tendeixen a culpar als altres i a les circumstàncies de tot el que els passa. Senten que les seves actituds, comportament i decisions no són una conseqüència de les seves eleccions. Així mateix, presenten una menor puntuació en SD3, que defineix persones desesperades o ineficaces. Aquestes persones no han desenvolupat habilitats en resolució de problemes i es perceben incapaces i incompetents. Tendeixen a esperar que altres persones prenguin la iniciativa.

Presenten també menor puntuació en SD5, que es fa evident quan incorporem l'edat com a covariable. Aquestes menors puntuacions, indiquen persones que presenten hàbits que dificulten l'assoliment d'objectius i amb poca voluntat i també s'associa a impulsivitat. L'edat és una variable que afecta tant a les conductes impulsives com a la capacitat per dirigir la conducta als objectius. Sembla que la conducta impulsiva disminuiria des de l'adolescència fins als 50 anys, i després tornaria a augmentar (Drobetz, Maercker & Forstmeier, 2012). Donat que la nostra mostra, té una edat mitjana al voltant dels 44 anys considerem important remarcar que aquestes característiques es mantenen. Aquestes característiques, d'actuar sense pensar, resulten encara més marcades en les persones amb alcoholisme d'inici primerenc (Dom, D'Haene, Hulstijn, & Sabbe, 2006; Hyman, Malenka, & Nestler, 2006), en els nostres resultats s'evidencia aquesta influència que resulta afectada també pel nivell d'estudis.

Les dades d'aquesta escala general recolzarien la idea que el grup d'alcoholòlics presenta una menor direcció de la pròpia conducta. Les baixes puntuacions en auto-direcció i la seva relació amb l'escorça prefrontal i frontal comporta a nivell neuropsicològic dèficits inhibitoris, dèficits en la programació de la conducta, dèficits motivacionals i en la presa de decisions i manca de flexibilitat cognitiva (Pedrero Perez et al., 2011).



Discussió

En el tret de cooperació, en la subescala C4 el grup d'alcohòlics presenta una major puntuació, el que descriu persones compassives, amb absència de rancúnia i no venjatives. Aquesta característica de personalitat podria estar relacionada directament amb les característiques de la mostra (Basiaux, le Bon et al. 2001), alguns estudis revelen que els alcohòlics que presenten aquestes característiques, presenten també una major adherència al tractament (Basiaux et al., 2001; Arnau, Mondon, & Santacreu, 2008), i les puntuacions inverses una probabilitat major de consum i també d'addició a altres drogues (Le Bon et al., 2004; Evren, Evren, Yancar, & Erkiran, 2007). Per la qual cosa i degut als mateixos criteris d'inclusió serien característiques pròpies d'aquelles mostres on els alcohòlics han de mantenir l'abstinència.

En el tret d'auto-transcendència els individus alcohòlics presenten una tendència a majors puntuacions en la subescala ST3, aquestes puntuacions, descriuen persones molt espirituals, que creuen en miracles i en experiències extra-sensorials. Altres autors, observen que aquestes puntuacions elevades en ST3 explicarien el manteniment del consum d'alcohol (Evren, Evren, Yancar, & Erkiran, 2007). Hem de tenir en compte que en els criteris d'inclusió es demanava un consum perllongat en el temps d'alcohol, per la qual cosa la nostra mostra podria està esbiaixada per aquesta característica de personalitat. El nivell d'estudis afecta significativament a ST3, a major nivell d'estudis menys creuen en miracles i en experiències extra-sensorials, pel que podríem dir que, tot i que les característiques de personalitat del grup d'alcohòlics tendeixen a no dirigir la conducta cap a objectius i a no prendre consciència de la repercussió de la pròpia conducta, quan el nivell d'estudis incrementa, aquestes creences deixarien de ser un dels factors que explicaria el consum d'alcohol. Altres estudis troben associacions entre les altes puntuacions en impulsivitat en l'escala NS, en HA, en RD i en ST i baixes puntuacions en SD indicatiu de característiques de personalitat de dependència afectiva (Zilberman, Tavares, & el-Guebaly, 2003; Sophia et al., 2009), de manera que

aquestes característiques de personalitat, la dependència afectiva i l'alcoholisme estarien associades.

En línies generals, les característiques de personalitat tant en el nostre grups d'alcohòlics com en d'altres grups estudiats, mostren subjectes amb dependència afectiva i de la recompensa, alts nivells d'evitació del dany, d'auto-transcendència i baixos nivells en auto-direcció. En el nostre cas, complirien els criteris pel tipus I segons la tipologia de Cloninger.

Els trets característics dels malalts alcohòlics poden estar relacionats amb afectacions de l'escorça frontal i estructures subcorticals. Disfuncions a aquest nivell poden afavorir l'addició i el manteniment del consum d'alcohol així com les pròpies alteracions neuropsicològiques (Kopera, Wojnar et al., 2012). També podrien explicar l'envelliment prematur i el deteriorament cognitiu que observem en alguns alcohòlics (Sanhueza, Garcia-Moreno, & Exposito, 2011). Un estudi recent mostra que existeix una certa recuperació de les zones cerebrals afectades per l'alcohol des del començament de l'abstinència (Bartsch et al., 2007), tot i que alguns dèficits persisteixen (Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006; Pfefferbaum, Adalsteinsson, & Sullivan, 2006).

Cal tenir en compte que les funcions cognitives resulten alterades pel consum d'alcohol, tot i que també poden existir alteracions cognitives prèvies al consum, com descriuen alguns estudis en fills de pares alcohòlics i nens afectats per alcoholisme multigeneracional (Corral, Holguin, & Cadaveira, 1999; Corral, Holguin, & Cadaveira, 2003). S'han descrit dèficits neuropsicològics que poden ser més o menys greus i poden ser transitoris o es poden cronificar (Bartsch et al., 2007). Els canvis neuropsicològics que afecten amb major freqüència als malalts alcohòlics inclouen les funcions executives, la memòria de treball, les capacitats viso-espacials i les funcions motores (Butters, Cermak, Montgomery, & Adinolfi, 1977; Moselhy, Georgiou, & Kahn,

Discussió

2001; Schwartz et al., 2002; Oscar-Berman, Kirkley, Gansler, & Couture, 2004; Oscar-Berman et al., 2009; Kopera, Wojnar et al., 2012). Des de ja fa uns anys sabem que l'alcoholisme pot produir alteracions disexecutives, tasques pròpies del lòbul frontal, pot afectar a la planificació i a la capacitat de resolució de problemes (Pishkin, Lovallo, & Bourne, 1985), també pot afectar a la flexibilitat cognitiva i a la capacitat d'inhibició de respostes (Hildebrandt, Brokate, Eling, & Lanz, 2004). A més les altes puntuacions en impulsivitat (NS2) dels alcoholics de la nostra mostra afegit al deteriorament de la presa de decisions i a la alteració de la memòria de treball, suggereixen l'existència de vincles entre la funció executiva i la presa de decisions sense tenir tota la informació (Noel et al., 2012). Els efectes neuropsicològics de l'alcoholisme crònic són múltiples i estan associats a una gran quantitat de variables. Els dèficits neuropsicològics descrits, poden ser més o menys greus i poden ser transitoris o es poden cronificar (Bartsch et al., 2007).

El resultat de la valoració neuropsicològica mostren que el grup d'alcoholics presenten alteracions viso-espacials, alteracions de la capacitat analítica i organitzativa, deteriorament de les estratègies de resolució de problemes, alteracions de la capacitat d'organització per l'aprenentatge i de la flexibilitat cognitiva, alteracions en memòria a curt i mig termini, alteracions en la retenció, en la recuperació de la informació i la planificació, alteracions motores i de la velocitat de processament, perseveracions i síndrome disexecutiva.

En relació a la capacitat viso-espacial, les baixes puntuacions en l'execució del test de Benton indiquen que la nostra mostra d'alcoholics presenta alteracions viso-espacials. Altres estudis mostren que una abstinència mantinguda (6-7 anys) resol a llarg termini molts dels dèficits cognitius associats a l'alcoholisme, excepte els de processament espacial, que persisteixen (Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006; Pfefferbaum, Adalsteinsson, & Sullivan, 2006). En aquesta mateixa línia, estudis posteriors evidencien una pèrdua de matèria grisa al lòbul

parietal associat amb la quantitat d'alcohol consumit i relacionada amb el dèficit espacial que presenten els individus alcohòlics que explicarien la persistència dels dèficits observats (Fein, Shimotsu, Chu, & Barakos, 2009). Però també s'ha suggerit que alguns d'aquest dèficits espacials podrien estar presents abans del consum d'alcohol, en aquest sentit, alguns estudis en fills de pares alcohòlics assenyalen que a més, també presenten major risc de patir trastorns psiquiàtrics, sobretot depressió i ansietat, dèficits cognitius i baix rendiment acadèmic així com un risc incrementat per l'alcoholisme (Schandler, Thomas, & Cohen, 1995; Silva, Benegal, Devi, & Mukundan, 2007; Diaz et al., 2008).

En el test de còpia i reproducció de memòria de figures geomètriques complexes de Rey, el grup d'alcohòlics presenta baixes puntuacions, aquest test mesura el nivell de desenvolupament intel·lectual i perceptiu-motor del subjecte, avalua variables d'atenció, memòria visual immediata, velocitat de funcionament mental, nivell organitzatiu i sembla ser sensible als dèficits de planificació frontals. Podríem dir que el grup d'alcohòlics presenta una capacitat analítica i organitzativa alterada (Sullivan, Mathalon, Ha, Zipursky, & Pfefferbaum, 1992; Levy, Monzani, Stephansky, & Weiss, 2008), un deteriorament de les estratègies de resolució de problemes, de la capacitat d'organització per l'aprenentatge, la retenció, la recuperació de la informació i la planificació (Dawson & Grant, 2000; Jang et al., 2007; Levy, Monzani, Stephansky, & Weiss, 2008). En la part del test que mesura la capacitat per reproduir de memòria la figura complexa, observem aquesta capacitat alterada en el grup d'alcohòlics tal i com ja s'havia descrit (Jang et al., 2007). En un intent d'esbrinar si existeix dany cerebral el grup de Jang va administrar el test de la figura de Rey, l'Stroop i el WCST entre d'altres proves, mentre obtenien imatges de ressonància magnètica, i van observar danys tant en la matèria grisa relacionada amb el deteriorament cognitiu, com danys en la matèria blanca relacionada amb la història de consum (Jang et al., 2007).

En un estudi longitudinal es remarca la recuperació de la funció de la memòria a curt termini en subjectes que es mantenen abstinentes (Rosenbloom, Pfefferbaum, & Sullivan, 2004) el que mostra que no totes les funcions alterades pel consum d'alcohol són irreversibles. No obstant, en el nostre estudi totes les proves que mesuren memòria presenten resultats que indiquen que es mantenen alterades, això es podria explicar perquè en la nostra mostra el període d'abstinència és relativament curt, amb una mitjana de 19,68 mesos, de manera que seria necessari un període d'abstinència més llarg, d'entre 6 i 7 anys per tal de no trobar aquestes funcions alterades com suggereixen alguns autors (Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006; Pfefferbaum, Adalsteinsson, & Sullivan, 2006). De tota manera, no sabem si algunes d'aquestes característiques alterades es troben presents en l'individu abans de la dependència al tòxic o bé, si és només després d'un temps determinat de consum que trobem aquestes alteracions, o bé si el consum incrementa una disfunció prèvia (Deckel, Hesselbrock, & Bauer, 1995; Bartsch et al., 2007; Kopera, Wojnar et al., 2012).

Els nivells de cortisol enregistrats després de l'administració de les proves neuropsicològiques presenten una associació negativa amb l'execució de memòria de la figura complexa de Rey, el que pot indicar una major alliberació de cortisol lligada a la dificultat experimentada pel subjecte, o un efecte negatiu de l'estrès en l'execució de la prova (Verschoor & Markus, 2011). De manera que l'estrès psicològic, la percepció de les situacions com amenaçadores, la flexibilitat cognitiva, l'estil d'afrontament i variables neuroendocrines com el cortisol presenten associacions amb l'execució d'aquestes proves (Southwick, Vythilingam, & Charney, 2005).

Per tal d'obtenir més dades sobre les funcions executives del lòbul frontal es va administrar el test de la Torre de Hanoi en la versió de tres blocs. Les dades obtingudes no van revelar diferències significatives, tot i que els alcoholics presenten un major nombre de moviments per completar la tasca. Considerem que la versió de la Torre

de Hanoi utilitzada en el nostre estudi resultava massa simple i no podia detectar diferències entre grups. Seria important observar com són aquestes diferències utilitzant la versió de cinc o de set blocs complicant, així la tasca de planificació i desenvolupament d'un marc conceptual per tal d'incrementar la sensibilitat de la prova, tal i com han suggerit altres autors (Pedrero-Perez, Ruiz Sanchez de Leon, Rojo Mota, Llanero Luque, & Puerta Garcia, 2011).

En relació a l'aprenentatge motor i manteniment d'una seqüència motora el grup d'alcohòlics no presenta alteracions en el Test de les Alternances motores de Luria. Alguns autors han referit en l'alcoholisme crònic alteracions motores i alentiment motor (Grant, Adams, & Reed, 1984; Rourke & Grant, 1999; Mlinarics, Kelemen, Sefcsik, & Nemeth, 2009). En la nostra mostra només observem alteracions motores utilitzant proves més complexes. En aquest sentit, en quant a l'agilitat manual i a la capacitat de coordinació òculo-manual, administrant el test Purdue Pegboard, observem una pitjor execució dels individus alcohòlics en totes les proves del test, el que indicaria alteracions motores en el grup d'alcohòlics (Grant, Adams, & Reed, 1984; Rourke & Grant, 1999; Konrad et al., 2012), aquesta prova presentaria una sensibilitat i una especificitat major que d'altres proves neuropsicològiques, evidenciant aquestes alteracions motores en el grup d'alcohòlics abstinentes. Aquesta menor agilitat manual i de velocitat i menor capacitat de coordinació del grup d'alcohòlics podria estar present abans de la malaltia alcohòlica, generada o potser potenciada per l'efecte de l'alcohol com a neurotòxic (Corral-Varela & Cadaveira, 2002; Loeber et al., 2009; Mlinarics, Kelemen, Sefcsik, & Nemeth, 2009). Trobem especialment rellevant utilitzar proves amb una sensibilitat adequada per tal de determinar les alteracions motores relacionades amb l'alcoholisme. Les persones afectades per aquesta malaltia presenten capacitats motores i d'aprenentatge motor preservades i poden desenvolupar una activitat laboral i una vida normalitzada amb abstinència mantinguda, no obstant la utilització



Discussió

d'instruments de mesura més sensibles pot posar en evidència dèficits lleus. Alguns dels danys provocats per l'alcohol remetent durant les primeres setmanes (Carlen et al., 1986), però la recuperació de les funcions la observem al llarg de mesos i anys (Cardenas, Studholme, Gazdzinski, Durazzo, & Meyerhoff, 2007).

Hi ha determinades funcions que no milloren, el que pot ésser degut a una alteració prèvia, a la necessitat d'un major temps d'abstinència o a efectes tòxics irreversibles de l'alcohol (Crews et al., 2005; Bartsch et al., 2007). En la nostra mostra podríem parlar d'alteracions disexecutives lleus. Això podria ser degut a un efecte del tractament i seguiment psicoterapèutic, que han contribuït a recuperar funcions neuropsicològiques, el que també reverteix en una millora integral de la persona. El que sí que observem són diferències en les puntuacions obtingudes en agilitat manual i en velocitat de processament, que estan més relacionades amb la coordinació motora que depèn del cerebel. Com s'ha comentat anteriorment, un seguit d'estudis conclouen que una abstinència mantinguda a llarg termini resol molts dels dèficits cognitius i estructurals associats a l'alcoholisme (Crews et al., 2005; Bartsch et al., 2007), tot i que que persisteixen alguns dels dèficits de processament espacial (Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006). Aquestes dades recolzen la necessitat de desenvolupar estratègies de rehabilitació cognitiva que pal·liïn, recuperin i potenciïn el funcionament de l'escorça frontal en addictes a l'alcohol, per aprofitar adequadament altres estratègies terapèutiques tal i com proposa el NIDA (Vocci, 2008).

Observem una associació entre els nivells de cortisol mesurats durant l'execució de les proves neuropsicològiques i l'índex d'aprenentatge del test PCP. Aquesta associació podria ser deguda a un efecte de l'activitat motora, pel qual a més activitat motora trobaríem també un increment dels nivells d'alliberació de cortisol (Czarnecki & Czarnecka, 2003). A més, aquests nivells alts de cortisol podrien facilitar la realització de la prova, com suggereix un estudi recent que mostra

que els alts nivells circulants de cortisol augmenten l'excitabilitat corticoespinal i redueixen l'activitat de l'àcid gamma-aminobutíric (GABA), el que resulta una troballa important ja que la disminució de l'activitat del GABA intracortical és un requisit previ per l'aprenentatge motor i pels processos de plasticitat de l'escorça motora (Milani et al., 2010).

En relació a la flexibilitat cognitiva, a la velocitat de processament i a la resistència a la interferència, s'ha observat en el test Stroop, una menor velocitat de processament en el nostre grup d'alcohòlics, al igual que troben altres autors (Mlinarics, Kelemen, Sefcsik, & Nemeth, 2009). En el nostre estudi no s'observen diferències en interferència, en canvi en estudis de patologia dual d'alcoholisme i trastorns bipolars (Levy, Monzani, Stephansky, & Weiss, 2008), observen deteriorament en la prova d'interferència de l'Stroop, en el WCST i en memòria visual de la Figura Complexa de Rey.

La memòria verbal s'ha estudiat utilitzant el test d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RAVLT), aquest test mesura la memòria declarativa verbal, la capacitat d'aprenentatge, la memòria immediata i la retenció o memòria a mig termini. Observem que en la categoria aprenentatge, en la llista de paraules de la interferència, el nombre total de paraules recordades pel grup d'alcohòlics i la memòria a mig termini és menor. Estem davant d'un seguit d'alteracions que com s'ha comentat anteriorment tenen relació amb una síndrome disexecutiva lleu que també pot estar afectada per estrès emocional i factors afectius (Johnson-Greene, Adams, Gilman, & Junck, 2002).

Observem una correlació negativa entre els nivells de cortisol després de les proves neuropsicològiques i la memòria a curt termini i també respecte de la memòria a mig termini. Aquests resultats podrien estar indicant que un increment en l'alliberació de cortisol vindria donada per una possible percepció del subjecte de la dificultat de la tasca presentada i de l'ansietat percebuda (Sinha et al., 2011). Per altra



Discussió

banda aquests increments en els nivells de cortisol podrien respondre a una dificultat per regular l'eix que a l'hora empitjoraria la clínica d'aquests subjectes pels efectes sobre l'estimulació de l'hipocamp (McEwen, 2003).

En els estudis de correlacions observem varies associacions entre característiques neuropsicològiques i de personalitat, algunes de les quals poden ser epifenòmens. De totes elles, només discutirem les que poden estar relacionades amb sistemes neurals comuns que expliquin alhora característiques de personalitat i característiques neuropsicològiques.

Observem una associació negativa entre la dimensió evitació del dany i el rendiment en la prova auditiu verbal de Rey, tant en la memòria a curt termini, a mig termini com en la d'interferència. L'evitació del dany, com a característica de personalitat podria dificultar els processos d'aprenentatge i memòria verbal. En canvi, observem una correlació positiva entre la memòria a curt termini i la dependència de la recompensa, sembla que la motivació del subjecte afectaria en l'execució a curt termini de la tasca de memòria, però no modificaria la memòria a mig termini o la capacitat d'inhibir les interferències. Finalment, l'auto-direcció s'associa de forma positiva amb la memòria a mig termini i amb la capacitat d'inhibir la interferència. Estratègies d'intervenció dirigides a fomentar les conductes dirigides a objectius podrien millorar alguns aspectes cognitius dels subjectes.

En les funcions executives relacionades amb la capacitat de desenvolupar estratègies de solució de problemes s'ha observat que en el Test de Classificació de Targetes Wisconsin (WCST) el grup d'alcohòlics obté un major nombre de respostes totals al test degut a que necessiten un major nombre d'intents per completar la prova que el grup control. També observem una major quantitat d'errors en el grup d'alcohòlics en l'execució de la tasca. Això també estaria relacionat amb els resultats obtinguts en la dimensió d'autodirecció (SD) de Cloninger

on observem que el grup d'alcohòlics presenta una menor direcció de la pròpia conducta dirigida a objectius. Aquest patró de comportament perseveratiu relacionat amb aprenentatges anteriors com el patró de consum i d'altres mecanismes inadequats d'adaptació interfereixen en els individus afectats per la malaltia alcohòlica impeding que puguin aplicar els nous patrons de comportament i manifestar flexibilitat cognitiva (Hyman, Malenka, & Nestler, 2006; Fortier et al., 2008). Tal i com suggereixen Hyman i col·laboradors els anys de consum i les recaigudes són el resultat de la persistència de respostes associatives apreses que s'han anat formant als circuits de l'escorça prefrontal i de l'estriat dorsal i que interfereixen amb la capacitat per aprendre associacions noves i més adaptatives a la situació problema (Hyman, Malenka, & Nestler, 2006; Fortier et al., 2008). El percentatge de respostes correctes és major en el grup control que en el grup experimental. El total de respostes emeses per completar la prova és major en el grup d'alcohòlics, pel que podem dir que hi ha una menor planificació de la tasca. Aquest grup precisa un major nombre d'intents per completar el test i emet respostes correctes aïllades sense arribar a completar les categories, el que ens podria fer pensar en una dificultat en poder establir i mantenir una estratègia prèviament escollida i en fer cas del feed-back, orientar la conducta cap a l'objectiu i en modular les respostes impulsives (Hyman, Malenka, & Nestler, 2006). Les característiques de personalitat de la mostra indiquen una dificultat en modular les respostes impulsives reflectides també en les puntuacions de la subescala NS2 (Grucza et al., 2006) que també podrien estar explicant el major nombre de respostes en aquesta prova.

En aquest estudi, s'han trobat associacions entre característiques de personalitat, els nivells d'ansietat, els nivells de cortisol, alteracions en l'aprenentatge auditiu-verbal de Rey, alteracions motores en el Purdue Pegboard i les respostes perseveratives i errors perseveratius en el WCST respecte d'algunes subescales de personalitat. Així, per exemple, en la nostra mostra el grup d'alcohòlics

Discussió

presenta puntuacions més baixes en la subescala NS1, que descriu persones que no presenten necessitat de noves sensacions, que no gaudeixen de l'exploració i que prefereixen persones conegudes i situacions habituals. Els resultats indiquen una associació negativa entre NS1 i un major nombre de respostes perseveratives i errors perseveratius. La perseveració en la resposta està associada amb aquesta característica de personalitat que presenta el nostre grup d'alcohòlics. Aquestes dues variables, una de personalitat i una altra neuropsicològica, ens estan indicant una menor flexibilitat que pot afectar tant a les relacions socials com a les seves capacitats cognitives per planificar i solucionar problemes. Altres autors també han assenyalat alteracions en les funcions executives i motores en una mostra en dones i també en una mostra només d'homes alcohòlics abstinents (Sullivan, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2000), aquests treballs també troben alteracions de les funcions viso-espacials.

Pel que fa als nivells de cortisol i l'execució del test de WSCT, s'observa una associació negativa entre l'índex d'aprenentatge i els nivells de cortisol abans de les proves, indicant que, a majors nivells de cortisol obtenim una pitjor execució o, que quan observem una millor execució és quan obtenim nivells més baixos de cortisol. En canvi un estudi amb una metodologia diferent i obtenint els nivells de cortisol sèric, els alcohòlics presentaven nivells més baixos de cortisol després de la tasca, que s'associaven amb una pitjor execució i més errors en el WCST, això era degut a una disminució dels nivells de cortisol en el grup d'alcohòlics que nosaltres no observem. Pel contrari en el grup control observaven una pitjor execució relacionada amb nivells alts de cortisol (Errico, King, Lovallo, & Parsons, 2002). Una possible explicació a les diferències entre els estudis podria ser que aquests autors realitzen les proves en alcohòlics abstinents durant uns 30 dies, mentre que el període d'abstinència en el nostre estudi era superior a 3 mesos. També és important tenir en compte la metodologia i el fet que alguns estudis conclouen que la forma més adequada de mesurar el cortisol

relacionat amb l'estrès psicològic és a partir de les determinacions de cortisol en saliva (Hellhammer, Wust, & Kudielka, 2009).

En el present estudi hem detectat que s'han d'utilitzar proves complexes per tal d'establir diferències entre alcohol·lics i controls, ja que en poques setmanes o pocs mesos moltes de les funcions alterades per l'alcohol es normalitzen i queden només dèficits residuals que són més difícils de detectar. Les proves que s'han d'utilitzar per detectar quines de les capacitats cognitives estan alterades, seran les que presentin un llindar de dificultat en les que tots els individus puguin realitzar la prova i que tinguin la sensibilitat suficient per detectar diferències entre grups, ajustades per tant, a la mostra.

La bateria de test utilitzada en aquest estudi resulta molt costosa d'administrar per la quantitat de temps que s'hi ha d'invertir, ja que entre l'entrevista inicial i totes les dades recollides el temps oscil·la entre tres i quatre hores. Els resultats revelen que algunes de les proves utilitzades no són suficientment específiques i que la dificultat d'alguna prova, com la variant de tres peces de la Torre de Hanoi o el test de les alternances motores de Luria, no han estat en el llindar de dificultat adequat. A més, el test de personalitat TCI, es lliurava a la persona amb el compromís de retornar-lo complimentat, juntament amb la mostra de cortisol matí, la qual cosa reverteix en pèrdua de dades. Prenent com a referència els resultats obtinguts en l'estudi i aquestes limitacions, l'ús d'una bateria reduïda de tests amb suficient sensibilitat i un llindar de dificultat adequat a cada mostra estudiada pot resultar útil per la detecció precoç de persones amb risc d'alcoholisme.

En aquest sentit molts pocs estudis treballen amb el test Purdue Pegboard i alcohol·lics abstinents, a la literatura trobem aquest test utilitzat en persones mentre estan abusant de l'alcohol o amb malalties derivades del consum d'alcohol, com l'encefalopatia hepàtica (Lockwood, Murphy, Donnelly, Mahl, & Perini, 1993; Marcziński, Fillmore, Henges, Ramsey, & Young, 2012).

Els nostres resultats, que indiquen diferències significatives en velocitat motora fina, lateralitat i coordinació òculo-manual, posa de relleu l'ús d'aquesta prova per detectar alteracions neuropsicològiques a aquest nivell. L'STAI és un altre test que proposem utilitzar segons els nostres resultats, aquests indiquen que el nivell d'ansietat tret és un factor que està present en la malaltia alcohòlica, i que fins i tot, pot ser un indicador de risc per l'alcoholisme.

En relació a les característiques de personalitat, el TCI és un test que aporta molta informació sobre la mostra, i tot i que si no és homogènia no es poden establir tipologies, les subescales del test ens indiquen aspectes de la personalitat que poden ser rellevants en l'alcoholisme.

Els resultats a nivell de processament espacial, tant en el test d'orientació de línies de Benton, com en el test de la figura complexa de Rey mostren una bona especificitat i un llindar de dificultat adequat, a l'hora d'utilitzar una bateria neuropsicològica que inclogui aquests tests juntament amb d'altres s'haurà de tenir en compte el temps d'abstinència de la mostra, ja que com s'ha comentat en aquest mateix capítol, l'abstinència mantinguda durant anys resol molts dels dèficits cognitius excepte els de processament espacial, que alguns autors han trobat també abans de la malaltia alcohòlica com a factor de risc. El Test auditiu verbal de Rey (RALVT) és una prova amb una especificitat i un llindar de dificultat adequat en la nostra mostra i aporta molta informació en els processos de memòria a curt i mig termini i en aprenentatge i interferència. En relació a la flexibilitat cognitiva i a la planificació, el WCST és una prova d'elecció que aporta dades importants alhora de mesurar aquestes variables en pacients alcohòlics.

Considerem especialment rellevant el planificar una intervenció psicoterapèutica adequada a cada cas, ja que mantenir l'abstinència és decisiu per recuperar i resoldre molts dels dèficits cognitius generats pel consum d'alcohol. També és important enfortir alguns dominis a nivell

cognitiu i desenvolupar estratègies d'afrontament a les dificultats quotidianes per mantenir l'abstinència i propiciar millores a tots nivells.

Les associacions que observem entre les dimensions de caràcter i temperament avaluades amb el TCI i els tests neuropsicològics poden estar indicant la implicació de sistemes neurals comuns. En el cas de l'ansietat, per exemple, els alcohòlics presenten molta més ansietat tret. En un subjecte activat es produeix una descàrrega noradrenèrgica al sistema límbic, això pot afectar també a la memòria a curt i mig termini. Als processos de vivència cognitiva de l'ansietat, també hi està implicada l'escorça prefrontal, que també regula la flexibilitat cognitiva i la capacitat de resolució de problemes. Aquestes associacions poden ser molt útils per a l'elaboració de programes d'intervenció en estimulació cognitiva, modificació de conducta i estratègies terapèutiques per al tractament de l'alcoholisme.

Observem també que la mostra d'alcohòlics presenten evitació del dany, i les correlacions indiquen que, com a característica de personalitat podria dificultar els processos d'aprenentatge i memòria verbal. Les correlacions que observem entre la memòria a curt termini i la dependència de la recompensa, semblen indicar que afectaria a la memòria a curt termini, però no modificaria la memòria a mig termini ni la capacitat d'inhibir la interferència. L'auto-direcció s'associa de forma positiva amb la memòria a mig termini i amb la capacitat d'inhibir la interferència. Les característiques que presenten aquests subjectes ens porten a proposar la idea de dissenyar estratègies d'intervenció per tal de fomentar les conductes dirigides a objectius, ja que podrien millorar tant aspectes cognitius, com de prevenció de recaigudes.

Aquest estudi presenta certes limitacions de caràcter conceptual, ja que quan parlem de termes com per exemple, personalitat, temperament, caràcter o funcions executives són conceptes d'una heterogenietat important. En aquest sentit podem observar des de lleugeres disfuncions fins a alteracions més importants. Per altra banda,

Discussió

hi ha certs factors metodològics com els mateixos instruments utilitzats per recollir les dades neuropsicològiques, certes variables culturals en l'inventari de personalitat, els pròpis criteris d'inclusió i exclusió de la mostra, que poden esbiaixar les dades recollides. A més el fet que el test de personalitat sigui de tipus autoinforme presenta una limitació inherent, biaix i també l'anosognòsia habitualment atribuïda als pacients adictes (Golstein et al., 2009).

CAPÍTOL 6. Conclusions

Conclusions

- 1- El grup d'alcohòlics abstinents no difereix del grup control en l'edat, però presenta diferències en algunes característiques com a conseqüència del trastorn i degut als criteris d'inclusió del grup experimental
- 2- El grup d'alcohòlics abstinents, presenta una reactivitat cardíaca menor que el grup control, que només és significativa després de la tasca verbal del RALVT
- 3- El grup d'alcohòlics abstinents presenta més ansietat tret que el grup control, però no presenta diferències en els nivells de cortisol en cap de les mesures
- 4- Les característiques de personalitat de la nostra mostra d'alcohòlics abstinents indiquen que són subjectes molt sensibles amb les persones del seu entorn, compassives i benevolents, que prefereixen persones i entorns coneguts. Són subjectes que prenen decisions amb la informació incompleta, mostren una baixa capacitat de resolució de problemes i presenten hàbits que dificulten l'assoliment d'objectius. Aquestes característiques es corresponen amb la tipologia I de Cloninger
- 5- La valoració neuropsicològica mostra que el grup d'alcohòlics abstinents presenta dèficits viso-espacials, alteracions de la capacitat analítica i organitzativa, dèficit en la flexibilitat cognitiva i deteriorament de les estratègies de resolució de problemes. El test d'orientació de línies de Benton i el test de la figura complexa de Rey han mostrat sensibilitat per detectar aquestes diferències
- 6- El test de la torre de Hanoi administrada en el format de tres blocs no ha mostrat sensibilitat suficient per discriminar entre els dos grups



Conclusions

- 7- La coordinació motora i l'agilitat manual valorada en el test Purdue-Pegboard, es veu disminuïda en el grup d'alcohòlics abstinents
- 8- En línies generals nivells elevats de cortisol abans, durant o després de les proves, mostren associacions negatives amb la memòria a curt i mig termini i l'aprenentatge, indicant que aquestes proves serien més sensibles a la reactivitat del subjecte
- 9- El grup d'alcohòlics abstinents presenta alteracions en la memòria a curt i mig termini, en l'aprenentatge verbal mesurat pel RALVT i alteracions en la velocitat de processament de paraules mesurat en el test Stroop. En canvi l'efecte de la interferència només s'observa en el RALVT
- 10- Els alcohòlics abstinents presenten alteracions en les funcions executives, de planificació i flexibilitat cognitiva i un major nombre de perseveracions mesurades en el WCST
- 11- Una baixa puntuació en la dimensió de personalitat d'auto-direcció i algunes proves neuropsicològiques indiquen que el grup d'alcohòlics abstinents presenta una baixa capacitat en planificació i en resolució de problemes, el que fa que aquesta característica sigui un indicador potencial de risc per l'alcoholisme
- 12- Els nivells d'ansietat tret correlacionen positivament amb els nivells de cortisol a primera hora del matí i després de les proves, mentre que l'ansietat estat només correlaciona amb els nivells de cortisol a primera hora del matí. Això indica una major reactivitat a estímuls externs en subjectes que puntuen alt en ansietat tret

- 13- Uns nivells alts d'ansietat tret s'associen amb una pitjor capacitat organitzativa en l'execució de la reproducció de memòria de la figura de Rey i del muntatge en el test de Purdue-Pegboard
- 14- Els subjectes que puntuen alt en dependència de la recompensa, presenten millors puntuacions en algunes proves neuropsicològiques que no impliquen funcions executives complexes
- 15- La cerca de novetat i l'evitació del dany són dues característiques de la nostra mostra d'alcohòlics abstinents que s'associen de forma diferent amb l'aprenentatge i amb la memòria verbal; així la cerca de novetat s'associa amb major sensibilitat a la interferència en una prova de memòria, mentre que l'evitació del dany s'associa amb una pitjor execució de la memòria a curt i mig termini
- 16- En línies generals, puntuacions altes en ansietat tret, evitació del dany, alteracions en les proves d'aprenentatge, memòria verbal i alteracions en planificació i funcions executives, són variables a tenir en compte com a predictors de risc d'alcoholisme o de dany en poblacions d'alcohòlics

Conclusions

Bibliografia

Bibliografia

- Adams, K. M., Gilman, S., Koeppe, R. A., Klun, K. J., Brunberg, J. A., Dede, D., et al. (1993). Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 17(2), 205-210.
- Adinoff, B., Iranmanesh, A., Veldhuis, J., & Fisher, L. (1998). Disturbances of the stress response: the role of the HPA axis during alcohol withdrawal and abstinence. *Alcohol Health Res World*, 22(1), 67-72.
- Aguilera, G. (2011). HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. *Exp Gerontol*, 46(2-3), 90-95.
- Ahmed, A., Saksena, S., Sherlock, M., Olliff, S. P., Elias, E., & Stewart, P. M. (2008). Induction of hepatic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in patients with alcoholic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 68(6), 898-903.
- Almela, P., Navarro-Zaragoza, J., Garcia-Carmona, J. A., Mora, L., Hidalgo, J., Milanes, M. V., et al. (2012). Role of corticotropin-releasing factor (CRF) receptor-1 on the catecholaminergic response to morphine withdrawal in the nucleus accumbens (NAc). *PLoS One*, 7(10), e47089.
- American Psychiatric Association (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III. *American Psychiatric Publishing, Inc.*
- American Psychiatric Association (1987). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R. *American Psychiatric Publishing, Inc...*
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. *American Psychiatric Publishing, Inc..*
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. *American Psychiatric Publishing, Inc..*



Bibliografia

- Andrews, M. M., Meda, S. A., Thomas, A. D., Potenza, M. N., Krystal, J. H., Worhunsky, P., et al. (2011). Individuals family history positive for alcoholism show functional magnetic resonance imaging differences in reward sensitivity that are related to impulsivity factors. *Biol Psychiatry*, *69*(7), 675-683.
- Anghelescu, I., Klawe, C., Singer, P., Fehr, C., Hiemke, C., Quante, A., et al. (2011). Low novelty seeking and high self directedness scores in alcohol-dependent patients without comorbid psychiatric disorders homozygous for the A10 allele of the dopamine transporter gene. *World J Biol Psychiatry*, *11*(2 Pt 2), 382-389.
- Anthenelli, R. M., Maxwell, R. A., Geraciotti, T. D., Jr., & Hauger, R. (2001). Stress hormone dysregulation at rest and after serotonergic stimulation among alcohol-dependent men with extended abstinence and controls. *Alcohol Clin Exp Res*, *25*(5), 692-703.
- Arnau, M. M., Mondon, S., & Santacreu, J. J. (2008). Using the temperament and character inventory (TCI) to predict outcome after inpatient detoxification during 100 days of outpatient treatment. *Alcohol Alcohol*, *43*(5), 583-588.
- Babor, T. F., Dolinsky, Z. S., Meyer, R. E., Hesselbrock, M., Hofmann, M., & Tennen, H. (1992). Types of alcoholics: concurrent and predictive validity of some common classification schemes. *Br J Addict*, *87*(10), 1415-1431.
- Babor, T. F., Hofmann, M., DeBoca, F. K., Hesselbrock, V., Meyer, R. E., Dolinsky, Z. S., et al. (1992). Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(8), 599-608.
- Badrick, E., Bobak, M., Britton, A., Kirschbaum, C., Marmot, M., & Kumari, M. (2008). The relationship between alcohol consumption and cortisol secretion in an aging cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, *93*(3), 750-757.

- Balcells, M., & Gual, A. (1999). Farmacoterapia de la deshabitució alcohòlica. Nuevos fármacos y nuevos conceptos. *Aula Médica Psiquiatría*; 1:43-50.
- Barnes, J. J., Dean, A. J., Nandam, L. S., O'Connell, R. G., & Bellgrove, M. A. (2011). The molecular genetics of executive function: role of monoamine system genes. *Biol Psychiatry*, 69(12), e127-143.
- Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Smith, S. M., Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A., et al. (2007). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*, 130(Pt 1), 36-47.
- Basiaux, P., le Bon, O., Dramaix, M., Massat, I., Souery, D., Mendlewicz, J., et al. (2001). Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study. *Alcohol Alcohol*, 36(6), 584-587.
- Batllori, M. (1994). Arnau de Vilanova i l'arnaldisme. Ed. 3 i 4, València.
- Beaulieu, S., Saury, S., Sareen, J., Tremblay, J., Schutz, C. G., McIntyre, R. S., et al. (2012). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. *Ann Clin Psychiatry*, 24(1), 38-55.
- Belloch, A., Sandín, B., Ramos, F. (1995). Manual de Psicopatología. Vol.1. *McGraw-Hill*. Madrid.
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol*, 35(6), 364-367.
- Bierut, L. J., Agrawal, A., Bucholz, K. K., Doheny, K. F., Laurie, C., Pugh, E., et al. (2010). A genome-wide association study of alcohol dependence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(11), 5082-5087.
- Bobova, L., Finn, P. R., Rickert, M. E., & Lucas, J. (2009). Disinhibitory psychopathology and delay discounting in alcohol dependence:

Bibliografia

- personality and cognitive correlates. *Exp Clin Psychopharmacol*, 17(1), 51-61.
- Boden, J. M., & Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. *Addiction*, 106(5), 906-914.
- Bohn, M.J., Meyer, R.E. (1994). Typologies of addiction. In: M. Galanter & H.D. Kleber (Eds.). Textbook of substance abuse treatment, Washington DC. *American Psychiatric Press*, pp. 11-24.
- Bonfiglio, J. J., Inda, C., Refojo, D., Holsboer, F., Arzt, E., & Silberstein, S. (2011). The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular mechanisms involved. *Neuroendocrinology*, 94(1), 12-20.
- Borges, G., & Loera, C. R. (2010). Alcohol and drug use in suicidal behaviour. *Curr Opin Psychiatry*, 23(3), 195-204.
- Boschloo, L., Vogelzangs, N., Licht, C. M., Vreeburg, S. A., Smit, J. H., van den Brink, W., et al. (2011). Heavy alcohol use, rather than alcohol dependence, is associated with dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system. *Drug Alcohol Depend*, 116(1-3), 170-176.
- Brower, K. J. (2001). Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health*, 25(2), 110-125.
- Budde, H., Sander, T., Wernicke, C., Muller, A., Gallinat, J., Schmidt, L. G., et al. (2010). Serotonin transporter promoter polymorphism and dopaminergic sensitivity in alcoholics. *J Neural Transm*, 117(1), 133-138.
- Butters, N., Cermak, L. S., Montgomery, K., & Adinolfi, A. (1977). Some comparisons of the memory and visuoperceptive deficits of chronic alcoholics and patients with Korsakoff's disease. *Alcohol Clin Exp Res*, 1(1), 73-80.
- Bystritsky, A., Kerwin, L., Niv, N., Natoli, J. L., Abrahami, N., Klap, R., et al. (2010). Clinical and subthreshold panic disorder. *Depress Anxiety*, 27(4), 381-389.

- Cardenas, V. A., Studholme, C., Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., & Meyerhoff, D. J. (2007). Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *Neuroimage*, *34*(3), 879-887.
- Carlen, P. L., Penn, R. D., Fornazzari, L., Bennett, J., Wilkinson, D. A., & Wortzman, G. (1986). Computerized tomographic scan assessment of alcoholic brain damage and its potential reversibility. *Alcohol Clin Exp Res*, *10*(3), 226-232.
- Carrigan, M. H., & Randall, C. L. (2003). Self-medication in social phobia: a review of the alcohol literature. *Addict Behav*, *28*(2), 269-284.
- Casas, M., Gutiérrez, M., San, L. (1994). Psicopatología y Alcoholismo. *Ediciones en Neurociencias*. Barcelona.
- Charness, M. E. (1993). Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, *17*(1), 2-11.
- Chou, K. L., Mackenzie, C. S., Liang, K., & Sareen, J. (2011). Three-year incidence and predictors of first-onset of DSM-IV mood, anxiety, and substance use disorders in older adults: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, *72*(2), 144-155.
- Chou, S. P., Lee, H. K., Cho, M. J., Park, J. I., Dawson, D. A., & Grant, B. F. (2012). Alcohol use disorders, nicotine dependence, and co-occurring mood and anxiety disorders in the United States and South Korea-a cross-national comparison. *Alcohol Clin Exp Res*, *36*(4), 654-662.
- Christensen, A.(1978). El diagnóstico neuropsicológico de Luria. Madrid: Pablo del Rio.
- Clarke, T. K., Treutlein, J., Zimmermann, U. S., Kiefer, F., Skowronek, M. H., Rietschel, M., et al. (2008). HPA-axis activity in alcoholism: examples for a gene-environment interaction. *Addict Biol*, *13*(1), 1-14.



Bibliografia

- Cloninger, C. R. (1987). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, *236*(4800), 410-416.
- Cloninger, C. R. (1994). Temperament and personality. *Curr Opin Neurobiol*, *4*(2), 266-273.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, *50*(12), 975-990.
- Clugston, R. D., & Blaner, W. S. (2012). The adverse effects of alcohol on vitamin A metabolism. *Nutrients*, *4*(5), 356-371.
- Compton, W. M., Conway, K. P., Stinson, F. S., Colliver, J. D., & Grant, B. F. (2005). Prevalence, correlates, and comorbidity of DSM-IV antisocial personality syndromes and alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*, *66*(6), 677-685.
- Conner, K. R., Duberstein, P. R., & Conwell, Y. (2000). Domestic violence, separation, and suicide in young men with early onset alcoholism: reanalyses of Murphy's data. *Suicide Life Threat Behav*, *30*(4), 354-359.
- Conway, K. P., Kane, R. J., Ball, S. A., Poling, J. C., & Rounsaville, B. J. (2003). Personality, substance of choice, and polysubstance involvement among substance dependent patients. *Drug Alcohol Depend*, *71*(1), 65-75.
- Cornelius, J. R., Bukstein, O., Salloum, I., & Clark, D. (2003). Alcohol and psychiatric comorbidity. *Recent Dev Alcohol*, *16*, 361-374.
- Corral, M. M., Holguin, S. R., & Cadaveira, F. (1999). Neuropsychological characteristics in children of alcoholics: familial density. *J Stud Alcohol*, *60*(4), 509-513.
- Corral, M., Holguin, S. R., & Cadaveira, F. (2003). Neuropsychological characteristics of young children from high-density alcoholism families: a three-year follow-up. *J Stud Alcohol*, *64*(2), 195-199.

- Corral-Varela, M., & Cadaveira, F. (2002). Neuropsychological aspects of alcohol dependence: the nature of brain damage and its reversibility. *Rev Neurol*, 35(7), 682-687.
- Cosci, F., Schruers, K. R., Abrams, K., & Griez, E. J. (2007). Alcohol use disorders and panic disorder: a review of the evidence of a direct relationship. *J Clin Psychiatry*, 68(6), 874-880.
- Costin, B. N., Wolen, A. R., Fitting, S., Shelton, K. L., & Miles, M. F. (2012). Role of Adrenal Glucocorticoid Signaling in Prefrontal Cortex Gene Expression and Acute Behavioral Responses to Ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*.
- Cottencin, O. (2009). Severe depression and addictions. *Encephale*, 35 Suppl 7, S264-268.
- Covault, J., Gelernter, J., Hesselbrock, V., Nellissery, M., & Kranzler, H. R. (2004). Allelic and haplotypic association of GABRA2 with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 129B(1), 104-109.
- Crews, F. T., & Nixon, K. (2009). Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 44(2), 115-127.
- Crews, F. T., Buckley, T., Dodd, P. R., Ende, G., Foley, N., Harper, C., et al. (2005). Alcoholic neurobiology: changes in dependence and recovery. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(8), 1504-1513.
- Criqui, M. H. (1986). Alcohol consumption, blood pressure, lipids, and cardiovascular mortality. *Alcohol Clin Exp Res*, 10(6), 564-569.
- Czarnecki, T., & Czarnecka, E. (2003). Aspects of chronobiological effects of ethanol. *Psychiatr Pol*, 37(3), 503-510.
- Dawson, L. K., & Grant, I. (2000). Alcoholics' initial organizational and problem-solving skills predict learning and memory performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Int Neuropsychol Soc*, 6(1), 12-19.



Bibliografia

- Debabeche, C., Lebas, M., & Triffaux, J. M. (2007). [Borderline personality disorder: clinic approach of a psychopathology "without limits"]. *Rev Med Liege*, 62(12), 730-735.
- Deckel, A. W., Hesselbrock, V., & Bauer, L. (1995). Relationship between alcohol-related expectancies and anterior brain functioning in young men at risk for developing alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 19(2), 476-481.
- Deckel, A. W., Hesselbrock, V., & Bauer, L. (1995). Relationship between alcohol-related expectancies and anterior brain functioning in young men at risk for developing alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 19(2), 476-481.
- Demirbas, H., Ilhan, I. O., & Dogan, Y. B. (2011). Ways of problem solving as predictors of relapse in alcohol dependent male inpatients. *Addict Behav*, 37(1), 131-134.
- Di Nicola, M., Martinotti, G., Tedeschi, D., Frustaci, A., Mazza, M., Sarchiapone, M., et al. (2010). Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *Hum Psychopharmacol*, 25(3), 268-275.
- Diaz, R., Gual, A., Garcia, M., Arnau, J., Pascual, F., Canuelo, B., et al. (2008). Children of alcoholics in Spain: from risk to pathology. Results from the ALFIL program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 43(1), 1-10.
- Dom, G., D'Haene, P., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2006). Impulsivity in abstinent early- and late-onset alcoholics: differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction*, 101(1), 50-59.
- Dorn, L. D., Lucke, J. F., Loucks, T. L., & Berga, S. L. (2007). Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles. *Ann Clin Biochem*, 44(Pt 3), 281-284.
- Driessen, M., Meier, S., Hill, A., Wetterling, T., Lange, W., & Junghanns, K. (2001). The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and

without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol Alcohol*, 36(3), 249-255.

Drobetz, R., Maercker, A., & Forstmeier, S. (2012). Delay of gratification in old age: assessment, age-related effects, and clinical implications. *Aging Clin Exp Res*, 24(1), 6-14.

Ducci, F., Enoch, M. A., Funt, S., Virkkunen, M., Albaugh, B., & Goldman, D. (2007). Increased anxiety and other similarities in temperament of alcoholics with and without antisocial personality disorder across three diverse populations. *Alcohol*, 41(1), 3-12.

Duke, P. J., Pantelis, C., & Barnes, T. R. (1994). South Westminster schizophrenia survey. Alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset. *Br J Psychiatry*, 164(5), 630-636.

Duke, P. J., Pantelis, C., McPhillips, M. A., & Barnes, T. R. (2001). Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia: epidemiological study in central London. *Br J Psychiatry*, 179, 509-513.

Dulit, R. A., Fyer, M. R., Haas, G. L., Sullivan, T., & Frances, A. J. (1990). Substance use in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 147(8), 1002-1007.

Durazzo, T. C., Tosun, D., Buckley, S., Gazdzinski, S., Mon, A., Fryer, S. L., et al. (2011). Cortical thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: relationships to relapse and extended abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(6), 1187-1200.

Edenberg, H. J., & Foroud, T. (2006). The genetics of alcoholism: identifying specific genes through family studies. *Addict Biol*, 11(3-4), 386-396.

Edenberg, H. J., Dick, D. M., Xuei, X., Tian, H., Almasy, L., Bauer, L. O., et al. (2004). Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol



Bibliografia

- dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet*, 74(4), 705-714.
- Ehlers, C. L., & Phillips, E. (2003). EEG low-voltage alpha and alpha power in African American young adults: relation to family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 27(5), 765-772.
- Ehlers, C. L., Gilder, D. A., Wall, T. L., Phillips, E., Feiler, H., & Wilhelmsen, K. C. (2004). Genomic screen for loci associated with alcohol dependence in Mission Indians. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 129B(1), 110-115.
- Emanuele, N., & Emanuele, M. A. (1997). The endocrine system: alcohol alters critical hormonal balance. *Alcohol Health Res World*, 21(1), 53-64.
- Enoch, M. A., Rohrbaugh, J. W., Davis, E. Z., Harris, C. R., Ellingson, R. J., Andreason, P., et al. (1995). Relationship of genetically transmitted alpha EEG traits to anxiety disorders and alcoholism. *Am J Med Genet*, 60(5), 400-408.
- Enoch, M. A., White, K. V., Harris, C. R., Rohrbaugh, J. W., & Goldman, D. (2002). The relationship between two intermediate phenotypes for alcoholism: low voltage alpha EEG and low P300 ERP amplitude. *J Stud Alcohol*, 63(5), 509-517.
- Errico, A. L., King, A. C., Lovallo, W. R., & Parsons, O. A. (2002). Cortisol dysregulation and cognitive impairment in abstinent male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 26(8), 1198-1204.
- Erwin, W. E., Williams, D. B., & Speir, W. A. (1998). Delirium tremens. *South Med J*, 91(5), 425-432.
- Etelalahti, T. J., Saarikoski, S. T., & Eriksson, C. J. (2011). Associations of corticosterone and testosterone with alcohol drinking in F2 populations derived from AA and ANA rat lines. *Alcohol*, 45(5), 421-426.
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety

- disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*, 164(10), 1476-1488.
- Evren, C., Evren, B., Yancar, C., & Erkiran, M. (2007). Temperament and character model of personality profile of alcohol- and drug-dependent inpatients. *Compr Psychiatry*, 48(3), 283-288.
- Evren, E. C., & Evren, B. (2003). [Comorbidity of alcohol-substance use disorders in schizophrenia: a review]. *Turk Psikiyatri Derg*, 14(3), 213-224.
- Fahlke, C., Engel, J. A., Eriksson, C. J., Hard, E., & Soderpalm, B. (1994). Involvement of corticosterone in the modulation of ethanol consumption in the rat. *Alcohol*, 11(3), 195-202.
- Fahlke, C., Hard, E., & Hansen, S. (1996). Facilitation of ethanol consumption by intracerebroventricular infusions of corticosterone. *Psychopharmacology (Berl)*, 127(2), 133-139.
- Feighner, J.P., Robins, E., Guze, S.B., Woodruff, R.A. Jr., Winokur, G., & Muñoz, R. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiatry*, 26:57-63.
- Fein, G., & McGillivray, S. (2007). Cognitive performance in long-term abstinent elderly alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(11), 1788-1799.
- Fein, G., Bachman, L., Fisher, S., & Davenport, L. (1990). Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *West J Med*, 152(5), 531-537.
- Fein, G., Di Sclafani, V., Cardenas, V. A., Goldmann, H., Tolou-Shams, M., & Meyerhoff, D. J. (2002). Cortical gray matter loss in treatment-naive alcohol dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*, 26(4), 558-564.
- Fein, G., Shimotsu, R., Chu, R., & Barakos, J. (2009). Parietal gray matter volume loss is related to spatial processing deficits in long-term abstinent alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res*, 33(10), 1806-1814.



Bibliografia

- Fein, G., Torres, J., Price, L. J., & Di Sclafani, V. (2006). Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcohol Clin Exp Res*, *30*(9), 1538-1544.
- Fortier, C. B., Steffen, E. M., Lafleche, G., Venne, J. R., Disterhoft, J. F., & McGlinchey, R. E. (2008). Delay discrimination and reversal eyeblink classical conditioning in abstinent chronic alcoholics. *Neuropsychology*, *22*(2), 196-208.
- Fox, H. C., Bergquist, K. L., Hong, K. I., & Sinha, R. (2007). Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*, *31*(3), 395-403.
- Freixa, F. (1996). La enfermedad alcohólica. *Herder*, Barcelona.
- Freixa, F., & Sánchez-Turet, M. (1999). Concepto histórico de la enfermedad alcohólica. En Sánchez-Turet, M. Enfermedades y problemas relacionados con el alcohol. *Espaxs*. Barcelona.
- Froehlich, J. C. (1997). Opioid peptides. *Alcohol Health Res World*, *21*(2), 132-136.
- Gelernter, J., Kranzler, H. R., Panhuysen, C., Weiss, R. D., Brady, K., Poling, J., et al. (2009). Dense genomewide linkage scan for alcohol dependence in African Americans: significant linkage on chromosome 10. *Biol Psychiatry*, *65*(2), 111-115.
- George, A., & Figueredo, V. M. (2011). Alcoholic cardiomyopathy: a review. *J Card Fail*, *17*(10), 844-849.
- George, D. T., Nutt, D. J., Dwyer, B. A., & Linnoila, M. (1990). Alcoholism and panic disorder: is the comorbidity more than coincidence? *Acta Psychiatr Scand*, *81*(2), 97-107.
- Gianoulakis, C. (1998). Alcohol-seeking behavior: the roles of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the endogenous opioid system. *Alcohol Health Res World*, *22*(3), 202-210.
- Gil, R. (1999). Manual de Neuropsicología. *Ed. Masson*. Barcelona.

- Gilman, J. M., Ramchandani, V. A., Davis, M. B., Bjork, J. M., & Hommer, D. W. (2008). Why we like to drink: a functional magnetic resonance imaging study of the rewarding and anxiolytic effects of alcohol. *J Neurosci*, *28*(18), 4583-4591.
- Gil-Verona, J. A., Pastor, J. F., de Paz, F., Barbosa, M., Macias-Fernandez, J. A., Maniega, M. A., et al. (2003). Neurobiology of addiction to drugs of abuse. *Rev Neurol*, *36*(4), 361-365.
- Goenjian, A. K., Bailey, J. N., Walling, D. P., Steinberg, A. M., Schmidt, D., Dandekar, U., et al. (2012). Association of TPH1, TPH2, and 5HTTLPR with PTSD and depressive symptoms. *J Affect Disord*, *140*(3), 244-252.
- Goenjian, H. A., Chiu, E. S., Alexander, M. E., St Hilaire, H., & Moses, M. (2012). Incidence of cleft pathology in greater new orleans before and after hurricane katrina. *Cleft Palate Craniofac J*, *48*(6), 757-761.
- Goldberg, D. M., Hahn, S. E., & Parkes, J. G. (1995). Beyond alcohol: beverage consumption and cardiovascular mortality. *Clin Chim Acta*, *237*(1-2), 155-187.
- Golden C.J. Test de colores y palabras (Stroop). Madrid: *TEA Ediciones*; 2005.
- Golden, C.J., Marsella, A.J. y Golden, E.E. (1975). Personality correlates of the Stroop Color and Word Test: more negative results. *Perceptual and Motor Skills*, *41*, 599-602.
- Golden, S. H., Wand, G. S., Malhotra, S., Kamel, I., & Horton, K. (2011). Reliability of hypothalamic-pituitary-adrenal axis assessment methods for use in population-based studies. *Eur J Epidemiol*, *26*(7), 511-525.
- Goldstein, R. B., Dawson, D. A., Saha, T. D., Ruan, W. J., Compton, W. M., & Grant, B. F. (2007). Antisocial behavioral syndromes and DSM-IV alcohol use disorders: results from the National

Bibliografia

- Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(5), 814-828.
- Goldstein, R. Z., Craig, A. D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A. R., Paulus, M. P., et al. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci*, 13(9), 372-380.
- Goodwin, D. W. (1985). Alcoholism and genetics. The sins of the fathers. *Arch Gen Psychiatry*, 42(2), 171-174.
- Gorwood, P. (2010). Alcohol dependence and anxious disorders: dangerous liaisons. *Rev Prat*, 60(6), 801-806.
- Grant, B. F. (1993). ICD-10 and proposed DSM-IV harmful use of alcohol/alcohol abuse and dependence, United States 1988: a nosological comparison. *Alcohol Clin Exp Res*, 17(5), 1093-1101.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., & Ruan, W. J. (2005). Co-occurrence of DSM-IV personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Compr Psychiatry*, 46(1), 1-5.
- Grant, I., Adams, K. M., & Reed, R. (1984). Aging, abstinence, and medical risk factors in the prediction of neuropsychologic deficit among long-term alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*, 41(7), 710-718.
- Griffin, R. E., Gross, G. A., & Teitelbaum, H. S. (1993). Delirium tremens: a review. *J Am Osteopath Assoc*, 93(9), 924, 929-932, 935.
- Groote Veldman, R., & Meinders, A. E. (1996). On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Endocr Rev*, 17(3), 262-268.
- Grucza, R. A., Robert Cloninger, C., Bucholz, K. K., Constantino, J. N., Schuckit, M. I., Dick, D. M., et al. (2006). Novelty seeking as a moderator of familial risk for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 30(7), 1176-1183.

- Hahn, C. Y., Huang, S. Y., Ko, H. C., Hsieh, C. H., Lee, I. H., Yeh, T. L., et al. (2006). Acetaldehyde involvement in positive and negative alcohol expectancies in han Chinese persons with alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 63(7), 817-823.
- Hales, R.E., Yudofsky, S.C., Talbott, J.A. (1995). The American Psychiatric Press. 2nd edition.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G. y Curtis, G. (1993). Wisconsin card sorting test (WCST) manual revised and expanded. Odessa, FL: *Psychological Assessment Resources*.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G. y Curtis, G. (2001). Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Madrid: *TEA Ediciones*.
- Heilig, M., Thorsell, A., Sommer, W. H., Hansson, A. C., Ramchandani, V. A., George, D. T., et al. (2010). Translating the neuroscience of alcoholism into clinical treatments: from blocking the buzz to curing the blues. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(2), 334-344.
- Hellhammer, D. H., Wust, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163-171.
- Helzer, J.E., Camino, G.J., Hwu, H., et al (1986). Alcoholism: a cross-national comparison of population surveys with the DIS, in *Alcoholism: A Medical Disorder*. Edited by Rose RM, Barrett J. New York, Raven.
- Hendershot, C. S., Lindgren, K. P., Liang, T., & Hutchison, K. E. (2012). COMT and ALDH2 polymorphisms moderate associations of implicit drinking motives with alcohol use. *Addict Biol*, 17(1), 192-201.
- Hendershot, C. S., Witkiewitz, K., George, W. H., Wall, T. L., Otto, J. M., Liang, T., et al. (2012). Evaluating a cognitive model of ALDH2 and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(1), 91-98.



Bibliografia

- Hildebrandt, H., Brokate, B., Eling, P., & Lanz, M. (2004). Response shifting and inhibition, but not working memory, are impaired after long-term heavy alcohol consumption. *Neuropsychology, 18*(2), 203-211.
- Hill, S. Y., Shen, S., Zezza, N., Hoffman, E. K., Perlin, M., & Allan, W. (2004). A genome wide search for alcoholism susceptibility genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 128B*(1), 102-113.
- Hillemecher, T. (2011). Biological mechanisms in alcohol dependence--new perspectives. *Alcohol Alcohol, 46*(3), 224-230.
- Horak, M., Morhart-Klute, V., Nowak, A., Ruster, P., De Christos, S., Pechmann, L., et al. (2002). Combined outpatient alcoholism therapy and occupational rehabilitation on welfare recipients--results of a pilot study. *Fortschr Neurol Psychiatr, 70*(8), 429-437.
- Huizink, A. C., Ferdinand, R. F., Ormel, J., & Verhulst, F. C. (2006). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and early onset of cannabis use. *Addiction, 101*(11), 1581-1588.
- Hunt, W. A. (1993). Neuroscience research: how has it contributed to our understanding of alcohol abuse and alcoholism? A review. *Alcohol Clin Exp Res, 17*(5), 1055-1065.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci, 29*, 565-598.
- Iranmanesh, A., Veldhuis, J. D., Johnson, M. L., & Lizarralde, G. (1989). 24-hour pulsatile and circadian patterns of cortisol secretion in alcoholic men. *J Androl, 10*(1), 54-63.
- Jang, D. P., Namkoong, K., Kim, J. J., Park, S., Kim, I. Y., Kim, S. I., et al. (2007). The relationship between brain morphometry and neuropsychological performance in alcohol dependence. *Neurosci Lett, 428*(1), 21-26.

- Jansson, I., Hesse, M., & Fridell, M. (2008). Personality disorder features as predictors of symptoms five years post-treatment. *Am J Addict*, 17(3), 172-175.
- Jezova, D. (2005). Control of ACTH secretion by excitatory amino acids: functional significance and clinical implications. *Endocrine*, 28(3), 287-294.
- Johansson, A. K., & Hansen, S. (2001). Increased novelty seeking and decreased harm avoidance in rats showing Type 2-like behaviour following basal forebrain neuronal loss. *Alcohol Alcohol*, 36(6), 520-524.
- Johnson-Greene, D., Adams, K. M., Gilman, S., & Junck, L. (2002). Relationship between neuropsychological and emotional functioning in severe chronic alcoholism. *Clin Neuropsychol*, 16(3), 300-309.
- Jukic, T., Rojc, B., Boben-Bardutzky, D., Hafner, M., & Ihan, A. (2011). The use of a food supplementation with D-phenylalanine, L-glutamine and L-5-hydroxytryptophan in the alleviation of alcohol withdrawal symptoms. *Coll Antropol*, 35(4), 1225-1230.
- Kannel, W. B., & Ellison, R. C. (1996). Alcohol and coronary heart disease: the evidence for a protective effect. *Clin Chim Acta*, 246(1-2), 59-76.
- Kaplan, H. I., Sadock, B. J. (1999). Sinopsis de Psiquiatria. Ciencias de la conducta, Psiquiatria clínica. Ed. Panamericana. 8ª ed. Madrid.
- Karolewicz, B., Johnson, L., Szebeni, K., Stockmeier, C. A., & Ordway, G. A. (2008). Glutamate signaling proteins and tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus of alcoholics. *J Psychiatr Res*, 42(5), 348-355.
- Khan, A., Levy, P., DeHorn, S., Miller, W., & Compton, S. (2008). Predictors of mortality in patients with delirium tremens. *Acad Emerg Med*, 15(8), 788-790.



Bibliografia

- Khazaal, Y., Fresard, E., & Zullino, D. (2007). Exposure to addictogenic substances, conditioned response and treatment of the exposure with response prevention. *Encephale*, 33(3 Pt 1), 346-351.
- Kimura, M., & Higuchi, S. (2011). Genetics of alcohol dependence. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65(3), 213-225.
- Kimura, M., Sawayama, T., Matsushita, S., Higuchi, S., & Kashima, H. (2009). Association between personality traits and ALDH2 polymorphism in Japanese male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 33(5), 799-803.
- Kirschbaum, C., Strasburger, C. J., Jammers, W., & Hellhammer, D. H. (1989). Cortisol and behavior: 1. Adaptation of a radioimmunoassay kit for reliable and inexpensive salivary cortisol determination. *Pharmacol Biochem Behav*, 34(4), 747-751.
- Klatsky, A. L. (2009). Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7(5), 499-506.
- Kocur, J., & Trendak, W. (2009). [Double diagnosis and forensic psychiatric opinion]. *Psychiatr Pol*, 43(5), 601-609.
- Konrad, A., Vucurevic, G., Lorscheider, M., Bernow, N., Thummel, M., Chai, C., et al. (2012). Broad disruption of brain white matter microstructure and relationship with neuropsychological performance in male patients with severe alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*, 47(2), 118-126.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2009). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.
- Kopera, M., Wojnar, M., Brower, K., Glass, J., Nowosad, I., Gmaj, B., et al. (2012) Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol*, 46(7), 665-671.
- Kranzler, H. R., Armeli, S., Tennen, H., Covault, J., Feinn, R., Arias, A. J., et al. (2011). A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and

5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype. *J Clin Psychopharmacol*, 31(1), 22-30.

Kumar, S., Porcu, P., Werner, D. F., Matthews, D. B., Diaz-Granados, J. L., Helfand, R. S., et al. (2009). The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology (Berl)*, 205(4), 529-564.

Kushner, M. G., Abrams, K., Thuras, P., Hanson, K. L., Brekke, M., & Sletten, S. (2005). Follow-up study of anxiety disorder and alcohol dependence in comorbid alcoholism treatment patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(8), 1432-1443.

Kushner, M. G., Abrams, K., Thuras, P., Thuras, P., & Hanson, K. L. (2000). Individual differences predictive of drinking to manage anxiety among non-problem drinkers with panic disorder. *Alcohol Clin Exp Res*, 24(4), 448-458.

Kushner, M. G., Mackenzie, T. B., Fiszdon, J., Valentiner, D. P., Foa, E., Anderson, N., et al. (1996). The effects of alcohol consumption on laboratory-induced panic and state anxiety. *Arch Gen Psychiatry*, 53(3), 264-270.

Kushner, M. G., Sher, K. J., & Beitman, B. D. (1990). The relation between alcohol problems and the anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 147(6), 685-695.

Kushner, M. G., Thuras, P., Abrams, K., Brekke, M., & Stritar, L. (2001). Anxiety mediates the association between anxiety sensitivity and coping-related drinking motives in alcoholism treatment patients. *Addict Behav*, 26(6), 869-885.

Lajtha, A., & Sershen, H. (2010). Nicotine: alcohol reward interactions. *Neurochem Res*, 35(8), 1248-1258.

Lappalainen, J., Krupitsky, E., Remizov, M., Pchelina, S., Taraskina, A., Zvartau, E., et al. (2005). Association between alcoholism and gamma-amino butyric acid alpha2 receptor subtype in a Russian population. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(4), 493-498.



Bibliografia

- Largerone, M. (2011). Amine oxidases of the quinoproteins family: their implication in the metabolic oxidation of xenobiotics. *Ann Pharm Fr*, 69(1), 53-61.
- Lawford, B. R., Young, R., Noble, E. P., Kann, B., & Ritchie, T. (2006). The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with comorbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *Eur Psychiatry*, 21(3), 180-185.
- Le Bon, O., Basiaux, P., Streel, E., Tecco, J., Hanak, C., Hansenne, M., et al. (2004). Personality profile and drug of choice; a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. *Drug Alcohol Depend*, 73(2), 175-182.
- Lev-Ran, S., Balchand, K., Lefebvre, L., Araki, K. F., & Le Foll, B. (2012). Pharmacotherapy of alcohol use disorders and concurrent psychiatric disorders: a review. *Can J Psychiatry*, 57(6), 342-349.
- Levy, B., Monzani, B. A., Stephansky, M. R., & Weiss, R. D. (2008). Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res*, 161(1), 28-35.
- Lezak, MD. (1994). Domains of behavior from a neuropsychological perspective: the whole story. *Nebr Symp Motiv*;41:23-55.
- Li, D., Zhao, H., & Gelernter, J. (2012). Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504lys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians. *Hum Genet*, 131(5), 725-737.
- Li, J., Bian, W., Dave, V., & Ye, J. H. (2011). Blockade of GABA(A) receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus attenuates voluntary ethanol intake and activates the

- hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Addict Biol*, 16(4), 600-614.
- Lim, S. W., Oh, K. S., Shin, Y. C., Kang, S. G., Kim, L., Park, Y. M., et al. (2008). Clinical and temperamental differences between early- and late-onset alcoholism in Korean men. *Compr Psychiatry*, 49(1), 94-97.
- Lockwood, A. H., Murphy, B. W., Donnelly, K. Z., Mahl, T. C., & Perini, S. (1993). Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 18(5), 1061-1068.
- Loeber, S., Duka, T., Welzel, H., Nakovics, H., Heinz, A., Flor, H., et al. (2009). Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications. *Alcohol Alcohol*, 44(4), 372-381.
- Lorains, F. K., Cowlishaw, S., & Thomas, S. A. (2011). Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction*, 106(3), 490-498.
- Lovallo, W. R. (2006). Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. *Int J Psychophysiol*, 59(3), 195-202.
- Luria, A. R. (1980). Higher cortical functions in man, 2nd ed. New York: Basic Books.
- Luria, A. R. (1995). Las funciones corticales superiores del hombre. México: Fontamara.
- Lutz, U. C., & Batra, A. (2010). [Diagnostics and therapy of alcohol withdrawal syndrome: focus on delirium tremens and withdrawal seizure]. *Psychiatr Prax*, 37(6), 271-278.
- Madrid, G. A., MacMurray, J., Lee, J. W., Anderson, B. A., & Comings, D. E. (2001). Stress as a mediating factor in the association between the DRD2 TaqI polymorphism and alcoholism. *Alcohol*, 23(2), 117-122.



Bibliografia

- Mantere, O., Suominen, K., Valtonen, H. M., Arvilommi, P., Leppamaki, S., Paunio, T., et al. (2012). Concomitants of family histories of mood disorders and alcoholism in a clinical cohort of patients with bipolar I and II disorder. *J Nerv Ment Dis*, 200(5), 388-394.
- Marczinski, C. A., Fillmore, M. T., Henges, A. L., Ramsey, M. A., & Young, C. R. (2012). Effects of energy drinks mixed with alcohol on information processing, motor coordination and subjective reports of intoxication. *Exp Clin Psychopharmacol*, 20(2), 129-138.
- Margolese, H. C., Malchy, L., Negrete, J. C., Tempier, R., & Gill, K. (2004). Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res*, 67(2-3), 157-166.
- Martin, S., Diebolt, M., & Andriantsitohaina, R. (2001). [Moderate alcohol consumption and cardiovascular diseases]. *Pathol Biol (Paris)*, 49(9), 769-774.
- Mason, B. L., & Pariante, C. M. (2006). The effects of antidepressants on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Drug News Perspect*, 19(10), 603-608.
- McEwen, B. S. (2003). Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 9(3), 149-154.
- Medrano, J., Sadaba, G., & Marot, M. (1992). Fundamentos lesionales y clínicos del daño cerebral alcohólico. *Archivos de Neurobiología*; 55: 147-155.
- Merali, Z., Michaud, D., McIntosh, J., Kent, P., & Anisman, H. (2003). Differential involvement of amygdaloid CRH system(s) in the salience and valence of the stimuli. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(8), 1201-1212.
- Mihic, S. J., & Harris, R. A. (1997). GABA and the GABAA receptor. *Alcohol Health Res World*, 21(2), 127-131.

- Milani, P., Piu, P., Popa, T., della Volpe, R., Bonifazi, M., Rossi, A., et al. (2010). Cortisol-induced effects on human cortical excitability. *Brain Stimul*, 3(3), 131-139.
- Millon, T., & Davis, R. D. (1998). Trastornos de la personalidad. Más allá del DSM-IV. Ed. Masson. Barcelona.
- Milton, A. L., & Everitt, B. J. (2010). The psychological and neurochemical mechanisms of drug memory reconsolidation: implications for the treatment of addiction. *Eur J Neurosci*, 31(12), 2308-2319.
- Mlinarics, R., Kelemen, O., Sefcsik, T., & Nemeth, D. (2009). Cognitive impairment in patients with alcoholism after long-term abstinence. *Neuropsychopharmacol Hung*, 11(3), 135-139.
- Monras, M., Mondon, S., & Jou, J. (2008). [Personality profile in alcoholic inpatients by TCI questionnaire. Differences between abusers and non abusers of benzodiazepines and between patients with personality disorders and patients without]. *Adicciones*, 20(2), 143-148.
- Moselhy, H. F., Georgiou, G., & Kahn, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol*, 36(5), 357-368.
- Mulder, R. T. (2002). Alcoholism and personality. *Aust N Z J Psychiatry*, 36(1), 44-52.
- Muller, S. E., Weijers, H. G., Boning, J., & Wiesbeck, G. A. (2008). Personality traits predict treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Neuropsychobiology*, 57(4), 159-164.
- Munro, C. A., Oswald, L. M., Weerts, E. M., McCaul, M. E., & Wand, G. S. (2005). Hormone responses to social stress in abstinent alcohol-dependent subjects and social drinkers with no history of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(7), 1133-1138.

Bibliografia

- Murphy, G. E., Wetzel, R. D., Robins, E., & McEvoy, L. (1992). Multiple risk factors predict suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 49(6), 459-463.
- Nestadt, G., Romanoski, A. J., Samuels, J. F., Folstein, M. F., & McHugh, P. R. (1992). The relationship between personality and DSM-III axis I disorders in the population: results from an epidemiological survey. *Am J Psychiatry*, 149(9), 1228-1233.
- Neves, F. S., Malloy-Diniz, L. F., & Correa, H. (2009). Suicidal behavior in bipolar disorder: what is the influence of psychiatric comorbidities? *J Clin Psychiatry*, 70(1), 13-18.
- Nielsen, J. (1968). Alcohol prices, alcohol consumption, delirium tremens and mortality in chronic alcoholism from 1911 to 1961. *Ugeskr Laeger*, 130(23), 987-992.
- Nielsen, J., & Sorensen, K. (1977). [Alcohol politics. Alcohol consumption, alcohol prices, delirium tremens and alcoholism as cause of death]. *Ugeskr Laeger*, 139(18), 1089-1096.
- Noble, E. P. (1996). Alcoholism and the dopaminergic system: a review. *Addict Biol*, 1(4), 333-348.
- Noble, E. P. (2003). D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 116B(1), 103-125.
- Noel, X., Brevers, D., Bechara, A., Hanak, C., Kornreich, C., Verbanck, P., et al. (2012). Neurocognitive determinants of novelty and sensation-seeking in individuals with alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 46(4), 407-415.
- Norcross, M., Mathur, P., Enoch, A. J., Karlsson, R. M., Brigman, J. L., Cameron, H. A., et al. (2008). Effects of adolescent fluoxetine treatment on fear-, anxiety- or stress-related behaviors in C57BL/6J or BALB/cJ mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 200(3), 413-424.

- Ohira, T., Tanigawa, T., Tabata, M., Imano, H., Kitamura, A., Kiyama, M., et al. (2009). Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension*, *53*(1), 13-19.
- O'Keefe, J. H., Bybee, K. A., & Lavie, C. J. (2007). Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol*, *50*(11), 1009-1014.
- Ooteman, W., Naassila, M., Koeter, M. W., Verheul, R., Schippers, G. M., Houchi, H., et al. (2009). Predicting the effect of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators. *Addict Biol*, *14*(3), 328-337.
- Organización Mundial de la Salud Ginebra (1994). CIE 10 trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. *Meditor*
- Oscar-Berman, M., Kirkley, S. M., Gansler, D. A., & Couture, A. (2004). Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp Res*, *28*(4), 667-675.
- Oscar-Berman, M., Valmas, M. M., Sawyer, K. S., Kirkley, S. M., Gansler, D. A., Merritt, D., et al. (2009). Frontal brain dysfunction. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *5*, 309-326.
- Oscar-Berman, M., Valmas, M. M., Sawyer, K. S., Kirkley, S. M., Gansler, D. A., Merritt, D., et al. (2009). Frontal brain dysfunction in alcoholism with and without antisocial personality disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *5*, 309-326.
- Panknin, T. L., Dickensheets, S. L., Nixon, S. J., & Lovallo, W. R. (2002). Attenuated heart rate responses to public speaking in individuals with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, *26*(6), 841-847.
- Papathanassoglou, E. D., Giannakopoulou, M., Mpouzika, M., Bozas, E., & Karabinis, A. (2010). Potential effects of stress in critical illness through the role of stress neuropeptides. *Nurs Crit Care*, *15*(4), 204-216.



Bibliografia

- Pedrero Perez, E. J., Ruiz Sanchez de Leon, J. M., Olivar Arroyo, A., Rojo Mota, G., Llanero Luque, M., & Puerta Garcia, C. (2011). Personality differences between alcohol abusers and matched controls: Relation to frontal symptoms and subtypes of addicts. *Psicothema*, 23(1), 100-106.
- Pedrero-Perez, E. J., Ruiz Sanchez de Leon, J. M., Rojo Mota, G., Llanero Luque, M., & Puerta Garcia, C. (2011). Neuropsychological characterization of functional and dysfunctional impulsivity in drug addicts: clinical implications. *Adicciones*, 24(1), 51-57.
- Pentiuk, O. O., Kachula, S. O., & Herych, O. (2004). Cytochrome P4502E1. Polymorphism, physiological function, regulation, and role in pathology. *Ukr Biokhim Zh*, 76(5), 16-28.
- Perone, M. J., Murray, C. A., Brown, O. A., Gibson, S., White, A., Linton, E. A., et al. (1998). Procorticotrophin-releasing hormone: endoproteolytic processing and differential release of its derived peptides within AtT20 cells. *Mol Cell Endocrinol*, 142(1-2), 191-202.
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E. V. (2006). Supratentorial profile of white matter microstructural integrity in recovering alcoholic men and women. *Biol Psychiatry*, 59(4), 364-372.
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Nathan, P. J., & Tancer, M. E. (2006). Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biol Psychiatry*, 59(5), 424-429.
- Piazza, P. V., & Le Moal, M. (1998). The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci*, 19(2), 67-74.
- Pishkin, V., Lovallo, W. R., & Bourne, L. E., Jr. (1985). Chronic alcoholism in males: cognitive deficit as a function of age of onset, age, and duration. *Alcohol Clin Exp Res*, 9(5), 400-406.

- Pombo, S., & Lesch, O. M. (2009). The alcoholic phenotypes among different multidimensional typologies: similarities and their classification procedures. *Alcohol Alcohol*, 44(1), 46-54.
- Porjesz, B., Almasy, L., Edenberg, H. J., Wang, K., Chorlian, D. B., Foroud, T., et al. (2002). Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABAA receptor gene locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(6), 3729-3733.
- Potvin, S., Stip, E., & Roy, J. Y. (2003). [Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis]. *Encephale*, 29(3 Pt 1), 193-203.
- Prendergast, M. A., & Mulholland, P. J. (2012). Glucocorticoid and polyamine interactions in the plasticity of glutamatergic synapses that contribute to ethanol-associated dependence and neuronal injury. *Addict Biol*, 17(2), 209-223.
- Prescott, C. A., Sullivan, P. F., Kuo, P. H., Webb, B. T., Vittum, J., Patterson, D. G., et al. (2006). Genomewide linkage study in the Irish affected sib pair study of alcohol dependence: evidence for a susceptibility region for symptoms of alcohol dependence on chromosome 4. *Mol Psychiatry*, 11(6), 603-611.
- Prisciandaro, J. J., DeSantis, S. M., Chiuzan, C., Brown, D. G., Brady, K. T., & Tolliver, B. K. (2012). Impact of depressive symptoms on future alcohol use in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence: a prospective analysis in an 8-week randomized controlled trial of acamprosate. *Alcohol Clin Exp Res*, 36(3), 490-496.
- Providencia, R. (2006). Cardiovascular protection from alcoholic drinks: scientific basis of the French Paradox. *Rev Port Cardiol*, 25(11), 1043-1058.
- Rademaker, A. R., Kleber, R. J., Geuze, E., & Vermetten, E. (2009). Personality dimensions harm avoidance and self-directedness predict the cortisol awakening response in military men. *Biol Psychol*, 81(3), 177-183.

Bibliografia

- Radley, J. J., Kabbaj, M., Jacobson, L., Heydendael, W., Yehuda, R., & Herman, J. P. (2011). Stress risk factors and stress-related pathology: neuroplasticity, epigenetics and endophenotypes. *Stress, 14*(5), 481-497.
- Radouco-Thomas, S., Garcin, F., Marquis, P.A., Chabot, F., Forest, J.C., & Radouco-Thomas, C. (1990). Biología del alcoholismo: aspectos nosológicos, terapéuticos y etiopatogénicos. En: J. Mendwicz (Ed.). *Tratado de biología psiquiática*. Ed. Masson. París.
- Ralevski, E., Ball, S., Nich, C., Limoncelli, D., & Petrakis, I. (2007). The impact of personality disorders on alcohol-use outcomes in a pharmacotherapy trial for alcohol dependence and comorbid Axis I disorders. *Am J Addict, 16*(6), 443-449.
- Ray, A. E., Stapleton, J. L., Turrisi, R., & Phillion, E. (2012). Patterns of drinking-related protective and risk behaviors in college student drinkers. *Addict Behav, 37*(4), 449-455.
- Reed, R. J., Grant, I., & Rourke, S. B. (1992). Long-term abstinent alcoholics have normal memory. *Alcohol Clin Exp Res, 16*(4), 677-683.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., et al. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama, 264*(19), 2511-2518.
- Rehm, J., Room, R., Graham, K., Monteiro, M., Gmel, G., & Sempos, C. T. (2003). The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction, 98*(9), 1209-1228.
- Rettori, V., De Laurentiis, A., & Fernandez-Solari, J. (2010). Alcohol and endocannabinoids: neuroendocrine interactions in the reproductive axis. *Exp Neurol, 224*(1), 15-22.
- Rey, A. (1964). L'examen clinique en psychologie. París. *Presses Universitaires de France*.

- Rey, A. (1987), Test de copia de una figura compleja. Madrid. *TEA*.
- Roberts, A. J., & Koob, G. F. (1997). The neurobiology of addiction: an overview. *Alcohol Health Res World*, 21(2), 101-106.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18(3), 247-291.
- Rodrigo, R., Miranda, A., & Vergara, L. (2011). Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clin Chim Acta*, 412(5-6), 410-424.
- Rodríguez-Martos, A., Gual, A., Llopis, J.J. (1999). La "unidad de bebida estándar" como registro simplificado del consumo de bebidas alcohólicas y su determinación en España. *Med Clin*; 112: 446-450.
- Rogers, R. D., Moeller, F. G., Swann, A. C., & Clark, L. (2011). Recent research on impulsivity in individuals with drug use and mental health disorders: implications for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(8), 1319-1333.
- Ros, L. T. (1995). Alcoholic withdrawal delirium. *Wiad Lek*, 48(1-12), 135-139.
- Rose, A. K., Shaw, S. G., Prendergast, M. A., & Little, H. J. (2010). The importance of glucocorticoids in alcohol dependence and neurotoxicity. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(12), 2011-2018.
- Rosenbloom, M. J., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2004). Recovery of short-term memory and psychomotor speed but not postural stability with long-term sobriety in alcoholic women. *Neuropsychology*, 18(3), 589-597.
- Rosenstingl, R. (1978). El alcoholismo en la prehistoria, en M.A. Gasull y cols., La enfermedad alcohólica. *Fargraf*, Barcelona.
- Ross, S., & Peselow, E. (2009). The neurobiology of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol*, 32(5), 269-276.

Bibliografia

- Rotert, D. A. (1989). Occupational therapy in alcoholism. *Occup Med*, 4(2), 327-337.
- Rounsaville, B. J., Kosten, T. R., Weissman, M. M., & Kleber, H. D. (1986). Prognostic significance of psychopathology in treated opiate addicts. A 2.5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 43(8), 739-745.
- Rounsaville, B. J., Weissman, M. M., Crits-Christoph, K., Wilber, C., & Kleber, H. (1982). Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts. Course and relationship to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 39(2), 151-156.
- Rourke, S. B., & Grant, I. (1999). The interactive effects of age and length of abstinence on the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholics: a 2-year follow-up study. *J Int Neuropsychol Soc*, 5(3), 234-246.
- Roy, A., Lamparski, D., DeJong, J., Moore, V., & Linnoila, M. (1990). Characteristics of alcoholics who attempt suicide. *Am J Psychiatry*, 147(6), 761-765.
- Rubin, E. (1980). Cardiovascular effects of alcohol. *Pharmacol Biochem Behav*, 13 Suppl 1, 37-40.
- Rust, C., & Gores, G. J. (2000). Apoptosis and liver disease. *Am J Med*, 108(7), 567-574.
- Saitz, R. (1998). Introduction to alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World*, 22(1), 5-12.
- Samochowiec, A. (2010). The influence of parents personality measured by temperamental and character inventory (TCI) on course of alcoholism characterized by Cloninger's and Lesch's typologies. *Ann Acad Med Stetin*, 56(2), 33-39.
- Samochowiec, J., Kucharska-Mazur, J., Grzywacz, A., Jablonski, M., Rommelspacher, H., Samochowiec, A., et al. (2006). Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT

- genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neurosci Lett*, 410(1), 1-5.
- Samson, H. H., Tolliver, G. A., & Schwarz-Stevens, K. (1990). Oral ethanol self-administration: a behavioral pharmacological approach to CNS control mechanisms. *Alcohol*, 7(3), 187-191.
- San, L., & Torrens, M. (1994). Alcohol y ansiedad. *Monografías de Psiquiatría*; 1:26-33.
- Sanchez-Pena, J. F., Alvarez-Cotoli, P., & Rodriguez-Solano, J. J. (2011). Psychiatric disorders associated with alcoholism: 2 year follow-up of treatment. *Actas Esp Psiquiatr*, 40(3), 129-135.
- Sanhueza, C., Garcia-Moreno, L. M., & Exposito, J. (2011). Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema*, 23(2), 209-214.
- Santo-Domingo, J., Cuadrado, P., & Martínez, J. (1995). Comorbilidad en el Alcoholismo: I. Depresión. *Arch. Neurobiol.* 58:143-150.
- Schandler, S. L., Thomas, C. S., & Cohen, M. J. (1995). Spatial learning deficits in preschool children of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 19(4), 1067-1072.
- Schank, J. R., Goldstein, A. L., Rowe, K. E., King, C. E., Marusich, J. A., Wiley, J. L., et al. (2012). The kappa opioid receptor antagonist JDTic attenuates alcohol seeking and withdrawal anxiety. *Addict Biol*, 17(3), 634-647.
- Schellekens, A. F., de Bruijn, E. R., van Lankveld, C. A., Hulstijn, W., Buitelaar, J. K., de Jong, C. A., et al. (2010). Alcohol dependence and anxiety increase error-related brain activity. *Addiction*, 105(11), 1928-1934.
- Schellekens, A. F., Franke, B., Ellenbroek, B., Cools, A., de Jong, C. A., Buitelaar, J. K., et al. (2012). Reduced dopamine receptor sensitivity as an intermediate phenotype in alcohol dependence and the role of the COMT Val158Met and DRD2 Taq1A genotypes. *Arch Gen Psychiatry*, 69(4), 339-348.



Bibliografia

- Schneider, B. (2009). Substance use disorders and risk for completed suicide. *Arch Suicide Res*, 13(4), 303-316.
- Schuckit, M. A. (1994). Alcohol and depression: a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 377, 28-32.
- Schuckit, M. A., Tipp, J. E., Bucholz, K. K., Nurnberger, J. I., Jr., Hesselbrock, V. M., Crowe, R. R., et al. (1997). The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*, 92(10), 1289-1304.
- Schwartz, B. L., Parker, E. S., Deutsch, S. I., Rosse, R. B., Kaushik, M., & Isaac, A. (2002). Source monitoring in alcoholism. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(6), 806-817.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*; B289: 199-209.
- Siegel, S. (1991). Feedforward processes in drug tolerance and dependence. In R.G. Lister & H. J. Weingartner (Eds.). *Perspectives on cognitive neuroscience*. Oxford University Press, New York.
- Silva, M. C., Benegal, V., Devi, M., & Mukundan, C. R. (2007). Cognitive deficits in children of alcoholics: At risk before the first sip! *Indian J Psychiatry*, 49(3), 182-188.
- Silva, M. C., Benegal, V., Devi, M., & Mukundan, C. R. (2007). Cognitive deficits in children of alcoholics: At risk before the first sip! *Indian J Psychiatry*, 49(3), 182-188.
- Simon, HA. (1975). The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive Psychol*;7:268-288.
- Sinha, R., Fox, H. C., Hong, K. I., Hansen, J., Tuit, K., & Kreek, M. J. (2011). Effects of adrenal sensitivity, stress- and cue-induced craving, and anxiety on subsequent alcohol relapse and treatment outcomes. *Arch Gen Psychiatry*, 68(9), 942-952.

- Smith, M. J., Barch, D. M., Wolf, T. J., Mamah, D., & Csernansky, J. G. (2008). Elevated rates of substance use disorders in non-psychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*, 106(2-3), 294-299.
- Sophia, E. C., Tavares, H., Berti, M. P., Pereira, A. P., Lorena, A., Mello, C., et al. (2009). Pathological love: impulsivity, personality, and romantic relationship. *CNS Spectr*, 14(5), 268-274.
- Southwick, S. M., Vythilingam, M., & Charney, D. S. (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu Rev Clin Psychol*, 1, 255-291.
- Spencer, R. L., & Hutchison, K. E. (1999). Alcohol, aging, and the stress response. *Alcohol Res Health*, 23(4), 272-283.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R.L., and Lushene, R.E. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press*.
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1975). Clinical criteria for psychiatric diagnosis and DSM-III. *Am J Psychiatry*, 132(11), 1187-1192.
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 35(6), 773-782.
- Sripada, C. S., Angstadt, M., McNamara, P., King, A. C., & Phan, K. L. (2012). Effects of alcohol on brain responses to social signals of threat in humans. *Neuroimage*, 55(1), 371-380.
- Stahl, S.M. (1998). Psicofarmacología esencial. *Ariel Neurociencia*. Barcelona.
- Stansfield, K. H., & Kirstein, C. L. (2007). Chronic cocaine or ethanol exposure during adolescence alters novelty-related behaviors in adulthood. *Pharmacol Biochem Behav*, 86(4), 637-642.



Bibliografia

- Strakowski, S. M., Keck, P. E., Jr., McElroy, S. L., Lonczak, H. S., & West, S. A. (1995). Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Compr Psychiatry, 36*(2), 106-112.
- Streel, E., Dan, B., Campanella, S., Meyvaert, A., Hanak, C., Pelc, I., et al. (2006). A pharmacological modulation of opiate withdrawal using an up-/down-regulation of the noradrenergic system in opiate-dependent rats. *Int J Neuropsychopharmacol, 9*(5), 621-626.
- Strumnik, A., & Karski, J. (2012). The laboratory diagnostics of alcoholic disease. *Pol Merkur Lekarski, 32*(190), 270-273.
- Sullivan, E. V., Fama, R., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2002). A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology, 16*(1), 74-83.
- Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Ha, C. N., Zipursky, R. B., & Pfefferbaum, A. (1992). The contribution of constructional accuracy and organizational strategy to nonverbal recall in schizophrenia and chronic alcoholism. *Biol Psychiatry, 32*(4), 312-333.
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res, 24*(5), 611-621.
- Svrakic, D. M., Lecic-Tosevski, D., & Divac-Jovanovic, M. (2009). DSM axis II: personality disorders or adaptation disorders? *Curr Opin Psychiatry, 22*(1), 111-117.
- Svrakic, D. M., Whitehead, C., Przybeck, T. R., & Cloninger, C. R. (1993). Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry, 50*(12), 991-999.
- Tanaka, K., Kunishige-Yamamoto, A., Hashimoto, H., Shintani, N., Hayata, A., & Baba, A. (2010). Increased ethanol preference and serotonin 1A receptor-dependent attenuation of ethanol-induced

- hypothermia in PACAP-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 391(1), 773-777.
- Teichner, G., Horner, M. D., & Harvey, R. T. (2001). Neuropsychological predictors of the attainment of treatment objectives in substance abuse patients. *Int J Neurosci*, 106(3-4), 253-263.
- Thiercelin, N., Rabiah Lechevallier, Z., Rusch, E., & Plat, A. (2011). Risk factors for delirium tremens: a literature review. *Rev Med Interne*, 33(1), 18-22.
- Thomas, S. E., Randall, C. L., & Carrigan, M. H. (2003). Drinking to cope in socially anxious individuals: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res*, 27(12), 1937-1943.
- Tiffin, J. A. (1948). The Purdue Pegboard: Norms & Studies of Reliability & Validity. *Journal of Applied Psychology* 32:234-247.
- Trevisan, L. A., Boutros, N., Petrakis, I. L., & Krystal, J. H. (1998). Complications of alcohol withdrawal: pathophysiological insights. *Alcohol Health Res World*, 22(1), 61-66.
- Tyacke, R. J., Lingford-Hughes, A., Reed, L. J., & Nutt, D. J. (2010). GABAB receptors in addiction and its treatment. *Adv Pharmacol*, 58, 373-396.
- Uhart, M., & Wand, G. S. (2009). Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research. *Addict Biol*, 14(1), 43-64.
- Vaillant, G. E., & Milofsky, E. S. (1982). The etiology of alcoholism: a prospective viewpoint. *Am Psychol*, 37(5), 494-503.
- Valderrama, J.C., Rubio, G., Sánchez, P., de Vicente, P., Cervera, G. & Santo-Domingo, J. (2000). Nuevas interpretaciones y nuevos abordajes del alcoholismo. En: Tipologías y comorbilidad en Alcoholismo. *Universidad de Deusto*. Bilbao.
- van Heeringen, C., Audenaert, K., Van Laere, K., Dumont, F., Slegers, G., Mertens, J., et al. (2003). Prefrontal 5-HT_{2a} receptor binding



Bibliografia

- index, hopelessness and personality characteristics in attempted suicide. *J Affect Disord*, 74(2), 149-158.
- van Munster, B. C., Korevaar, J. C., de Rooij, S. E., Levi, M., & Zwinderman, A. H. (2007). Genetic polymorphisms related to delirium tremens: a systematic review. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(2), 177-184.
- Vasiliou, V., Pappa, A., & Petersen, D. R. (2000). Role of aldehyde dehydrogenases in endogenous and xenobiotic metabolism. *Chem Biol Interact*, 129(1-2), 1-19.
- Vedeniapin, A. B., Anokhin, A. P., Sirevaag, E., Rohrbaugh, J. W., & Cloninger, C. R. (2001). Visual P300 and the self-directedness scale of the Temperament and Character Inventory. *Psychiatry Res*, 101(2), 145-156.
- Verschoor, E., & Markus, C. R. (2011). Affective and neuroendocrine stress reactivity to an academic examination: influence of the 5-HTTLPR genotype and trait neuroticism. *Biol Psychol*, 87(3), 439-449.
- Vocci, F. J. (2008). Cognitive remediation in the treatment of stimulant abuse disorders: a research agenda. *Exp Clin Psychopharmacol*, 16(6), 484-497.
- Vogel, R. A. (2002). Alcohol, heart disease, and mortality: a review. *Rev Cardiovasc Med*, 3(1), 7-13.
- Walker, B. M., Valdez, G. R., McLaughlin, J. P., & Bakalkin, G. (2012). Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. *Alcohol*, 46(4), 359-370.
- Walker, R. F., Fahmy, D. R., & Llewelyn, D. E. (1978). A direct radioimmunoassay for cortisol in parotid fluid and saliva [proceedings]. *J Endocrinol*, 77(2), 26P-27P.
- Walker, R. F., Riad-Fahmy, D., & Read, G. F. (1978). Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clin Chem*, 24(9), 1460-1463.

- Walsh, K., & Alexander, G. (2000). Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J*, 76(895), 280-286.
- Walton, M. A., Blow, F. C., Bingham, C. R., & Chermack, S. T. (2003). Individual and social/environmental predictors of alcohol and drug use 2 years following substance abuse treatment. *Addict Behav*, 28(4), 627-642.
- Wang, H. J., Gao, B., Zakhari, S., & Nagy, L. E. (2012). Inflammation in alcoholic liver disease. *Annu Rev Nutr*, 32, 343-368.
- Weiss, F., & Porrino, L. J. (2002). Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *J Neurosci*, 22(9), 3332-3337.
- Welsh, J. P., Han, V. Z., Rossi, D. J., Mohr, C., Odagiri, M., Daunais, J. B., et al. (2011). Bidirectional plasticity in the primate inferior olive induced by chronic ethanol intoxication and sustained abstinence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(25), 10314-10319.
- White, F. J. (2002). A behavioral/systems approach to the neuroscience of drug addiction. *J Neurosci*, 22(9), 3303-3305.
- Williams, C. M., & Skinner, A. E. (1990). The cognitive effects of alcohol abuse: a controlled study. *Br J Addict*, 85(7), 911-917.
- Williams, J.B.W. (1986). DSM-III-R preview: a look at organic mental and substance use disorders. *Hosp Community Psychiatry* 37:995-996.
- Willinger, U., Lenzinger, E., Hornik, K., Fischer, G., Schonbeck, G., Aschauer, H. N., et al. (2002). Anxiety as a predictor of relapse in detoxified alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*, 37(6), 609-612.
- Wilson, G. T. (1988). Alcohol and anxiety. *Behav Res Ther*, 26(5), 369-381.
- Wirtz, P. H., Siegrist, J., Schuhmacher, A., Hoefels, S., Maier, W., & Zobel, A. W. (2010). Higher overcommitment to work is



Bibliografia

- associated with higher plasma cortisol but not ACTH responses in the combined dexamethasone/CRH test in apparently healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 35(4), 536-543.
- Young, R. M., Lawford, B. R., Noble, E. P., Kann, B., Wilkie, A., Ritchie, T., et al. (2002). Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder: association with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Alcohol Alcohol*, 37(5), 451-456.
- Zakhari, S. (2006). Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health*, 29(4), 245-254.
- Zeichner, A., Allen, J. D., Petrie, C. D., Rasmussen, P. R., & Giancola, P. (1993). Attention allocation: effects of alcohol and information salience on attentional processes in male social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*, 17(4), 727-732.
- Zilberman, M. L., Tavares, H., & el-Guebaly, N. (2003). Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substance-related disorders. *BMC Psychiatry*, 3, 1.
- Zimmermann, U. S., O'Connor, S., & Ramchandani, V. A. (2011). Modeling alcohol self-administration in the human laboratory. *Curr Top Behav Neurosci*, 13, 315-353.
- Zucker, R. A. (1986). The four alcoholisms: a developmental account of the etiologic process. *Nebr Symp Motiv*, 34, 27-83.
- Zuo, L., Zhang, C. K., Wang, F., Li, C. S., Zhao, H., Lu, L., et al. (2011). A novel, functional and replicable risk gene region for alcohol dependence identified by genome-wide association study. *PLoS One*, 6(11), e26726.