

E El Papel Moderador de la Conectividad Funcional sobre la Conducta Disejectiva en la Predicción del Consumo Intensivo de Alcohol en Adolescentes

Luis F. Antón-Toro*

Centro de Neurociencia Cognitiva y Computacional, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Departamento de Psicología, Facultad de Salud, Universidad Camilo José Cela. Madrid, España.

Almudena Trucharte*

Departamento de Psicología, Facultad de Salud, Universidad Camilo José Cela. Madrid, España.

Danylyna Shpakivska-Bilán y Alberto del Cerro-León

Departamento de Psicología Experimental, Procesos cognitivos y Logopedia, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Centro de Neurociencia Cognitiva y Computacional, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Ricardo Bruña

Centro de Neurociencia Cognitiva y Computacional, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Departamento de Radiología, Rehabilitación y Fisioterapia, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Fernando Maestú

Departamento de Psicología Experimental, Procesos cognitivos y Logopedia, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Centro de Neurociencia Cognitiva y Computacional, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Luis Miguel García-Moreno

Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

*Luis F. Antón-Toro y Almudena Trucharte han contribuido igualmente al desarrollo de este trabajo.

Correspondencia Luis F. Antón Toro. Departamento de Psicología, Universidad Camilo José Cela. C/Castillo de Alarcón, 28692-Villafranca del Castillo, Madrid, España. Correo electrónico: luisfernando.anton@ucjc.edu; lfanton@ucm.es

Resumen

Introducción. El consumo intensivo de alcohol, o *Binge drinking* (BD), se ha extendido entre los adolescentes en los últimos años. Sin embargo, aún se desconoce la relación entre los factores que predisponen hacia este tipo de consumo. El objetivo de este estudio fue explorar la interacción entre factores electrofisiológicos y disejECTivos en la predicción de futuras conductas de BD en adolescentes. *Método.* 419 adolescentes sin historial previo de consumo participaron en un estudio longitudinal de dos años, evaluados en dos fases. Además, una submuestra de 39 de ellos participó en un estudio de neuroimagen funcional (MEG). En la primera fase, se evaluó el perfil disejECTivo mediante la escala de función disejECTiva de Barkley. Además, se registró la actividad cerebral de

control inhibitorio mediante Magnetoencefalografía. Dos años más tarde, se evaluó el consumo mediante el cuestionario AUDIT, clasificando a los participantes como futuros consumidores (fBD; $n = 226$; n MEG = 22) y futuros no consumidores (fLD; $n = 196$; n MEG = 17). Se compararon los perfiles disejecutivos y de conectividad funcional previos al consumo entre los fLD y los fBD. Así mismo, se realizó un análisis de moderación entre estas variables. **Resultados.** Los fBD presentaban mayor conectividad funcional principalmente en regiones suplementarias motoras y prefrontales izquierdas, así como mayor conducta disejecutiva. Además, el análisis de moderación mostró una interacción significativa entre ambas variables, explicando un 52% de la varianza del consumo futuro. **Conclusiones.** El actual estudio evidencia la existencia de una relación compleja no lineal entre los rasgos disejecutivos y los perfiles electrofisiológicos en la predisposición al consumo BD.

Palabras clave: binge drinking, conectividad funcional, control inhibitorio, conducta disejecutiva, magnetoencefalografía, moderación.

The Moderating Role of Functional Connectivity on Disjunctive Behavior in the Prediction of Binge Drinking in Adolescents

Abstract

Introduction. Binge drinking has become widespread among adolescents in recent years. However, the relationship between predisposing factors towards this type of consumption is still unknown. The aim of this study was to explore the interaction between electrophysiological and dysexecutive factors in the prediction of future BD behaviors in adolescents. *Methods.* 419 adolescents with no previous history of BD participated in a 2-year longitudinal study, assessed in two phases. In addition, a subsample of 39 of them participated in a functional neuroimaging (MEG) study. In the first phase, the dysexecutive profile was assessed using the Barkley Deficits in executive function scale. In addition, inhibitory control brain activity was recorded by Magnetoencephalography. Two years later, the consumption was assessed using the AUDIT questionnaire, classifying participants as future consumers (fBD; $n = 226$; n MEG = 22) and future non-consumers

(fLD; $n = 196$; n MEG = 17). Pre-consumption dysexecutive and functional connectivity profiles were compared between fLD and fBD. Likewise, a moderation analysis was performed between these variables. **Results.** fBDs presented greater functional connectivity mainly in supplementary motor and left prefrontal regions, as well as greater dysexecutive behavior. In addition, moderation analysis showed a significant interaction between both variables, explaining 52% of the variance in future consumption. **Conclusions:** The current study evidences the existence of a complex nonlinear relationship between dysexecutive traits and electrophysiological profiles in the predisposition to BD consumption.

Key words: Binge drinking, functional connectivity, inhibitory control, dysexecutive function, magnetoencephalography, moderation.

Introducción

El consumo intensivo de alcohol o *Binge drinking* (BD) en su terminología anglosajona, es una práctica de consumo cada vez más extendida entre la población adolescente (Courtney & Polich, 2009). Este patrón de consumo está caracterizado por la ingesta de grandes cantidades de alcohol en periodos muy reducidos de tiempo, seguidos de periodos de abstinencia (Courtney & Polich, 2009). Este tipo de consumo generalmente tiene lugar los fines de semana, habiéndose convertido en una práctica altamente extendida, y en muchas ocasiones aceptada en nuestra sociedad. The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) define el patrón de consumo BD como la ingesta de altas cantidades de alcohol, alcanzando una concentración etílica en sangre de 0.08% o superior. Esta concentración ocurre normalmente con el consumo de 4 unidades de bebida estándar (UBE) en mujeres, y 5 UBE para hombres, en un intervalo de 2 a 3 horas. Este patrón de consumo presenta una alta prevalencia entre los adolescentes europeos de 15 a 19 años, habiendo practicado este tipo de consumo un 43% de ellos en los últimos 12 meses (World Health Organization, WHO, 2021), llegando a tasas mayores del 50% entre los países de Latinoamérica (Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas, CICAD, 2019).

Son diversas las alteraciones psicológicas y neurocognitivas que se han encontrado en los adolescentes que llevan a cabo este tipo de consumo BD (Carbia et al., 2018; Gil-Hernandez & Garcia-Moreno, 2016; López-Caneda, Rodríguez Holguín, Corral et al., 2014). De este modo, tanto en población BD como en personas con trastorno por consumo de alcohol (TCA) se han identificado alteraciones en los mecanismos de control y regulación ejecutiva, emocional y conductual que contribuyen al desarrollo, mantenimiento y cronificación de las conductas de consumo (Gil-Hernandez & Garcia-Moreno, 2016; Herman & Duka, 2019; Potenza & De Wit, 2010). Estos procesos de control conductual, clásicamente denominados *función ejecutiva* (FE) se encuentran en la base del comportamiento dirigido y regulado por metas y objetivos, permitiendo al organismo adaptarse a las eventualidades de su entorno (Lezak, 2004). Tales capacidades presentan una importante maduración a lo largo de la adolescencia, ligada a la maduración de los circuitos prefrontales subyacentes. Dentro de este conjunto de capacidades, destacan los procesos de control inhibitorio orientados a la supresión de conductas inadecuadas o potencialmente desadaptativas, como son las conductas de consumo intensivo. En esta línea, varios autores han propuesto que potenciales diferencias tempranas en los sistemas de control ejecutivo, particularmente, en los mecanismos inhibitorios, así como rasgos psicológicos relacionados, como la impulsividad, pueden jugar un papel importante como factores predisponentes al inicio en las conductas de consumo (López-Caneda, Rodríguez Holguín, Cadaveira et al., 2014; Verdejo-García et al., 2008). Por otro lado, desde la perspectiva neurofuncional diversos trabajos han reportado alteraciones en la actividad electrofisiológica cerebral en universitarios con consumo BD (Antunes et al., 2020; Blanco-Ramos et al., 2019; Correas et al., 2016; López-Caneda, Rodríguez Holguín, Corral, et al., 2014). Sin embargo, la naturaleza transversal de la mayoría de los trabajos realizados hasta ahora no permite discernir si las diferencias neurofuncionales y neuropsicológicas presentes en los adolescentes BD son consecuencia única del consumo, o si existen anomalías previas que aumenten la propensión al mismo. En este sentido, se han realizado algunos trabajos de corte longitudinal que sugieren la

presencia de anomalías neurofuncionales y neuropsicológicas previas en aquellos adolescentes que desarrollaron conductas de BD con posterioridad (Antón-Toro et al., 2021; Spear, 2018; Squeglia et al., 2017). A pesar de todo, hoy día la evidencia experimental sobre las anomalías en los perfiles de sincronización funcional electrofisiológica y su relación con la regulación ejecutiva y comportamental es muy escasa.

Los métodos de *conectividad funcional* (CF) son definidos como la dependencia estadística de la señal funcional entre dos o más regiones cerebrales (Friston, 1994). Estos métodos permiten la exploración de las interacciones funcionales entre diferentes sistemas o regiones cerebrales, estableciendo redes funcionales asociadas a diferentes procesos cognitivos y trastornos neuropatológicos (Bullmore & Sporns, 2009; López-Sanz et al., 2019; López et al., 2014). Pese al apoyo experimental que ha recibido este campo de estudio en las últimas décadas, aún no existe un consenso definitivo acerca de cómo conceptualizar la CF en el cerebro. Esto ha llevado a la aparición de diferentes métricas para el cálculo de este fenómeno, ofreciendo en ocasiones resultados dispares entre sí (Fingelkurts et al., 2005). Algunas de las métricas que han mostrado mayor robustez en medidas electrofisiológicas son las basadas en la sincronización en fase, como el *Phase Locking Value* (PLV) (Garcés et al., 2016). Este tipo de métricas, pese a sus limitaciones, muestran una buena replicabilidad y consistencia, particularmente en actividades relacionadas con eventos.

Tales aproximaciones experimentales se ven reforzadas por el uso de técnicas electrofisiológicas, como la magnetoencefalografía (MEG), debido a una excelente resolución temporal y una buena resolución espacial, permitiendo capturar la dinámica funcional subyacente a las oscilaciones cerebrales (Baillet, 2017). De este modo, por primera vez, en un estudio llevado a cabo por nuestro grupo de investigación empleando MEG y métodos de CF, se exploró la presencia de anomalías electrofisiológicas en las redes funcionales inhibitorias como un posible factor de vulnerabilidad al inicio en el consumo BD (Antón-Toro et al., 2021). Este estudio, a través de un diseño longitudinal y durante una tarea de control inhibitorio Go/No-Go, encontró la presencia de un perfil anómalo

de hiperconectividad funcional en redes funcionales inhibitorias en aquellos adolescentes que años más tarde se iniciaron en el consumo BD. Además, estos adolescentes presentaban mayores perfiles de conducta disejecutiva previos al consumo. Sin embargo, todavía no está esclarecido el papel que juegan tales variables neuropsicológicas y neurofisiológicas en la predisposición a las conductas de consumo. Por un lado, cabe la posibilidad de que los incrementos en la CF de las redes inhibitorias actúen como mecanismos compensatorios de los déficits disejecutivos presentes en esta población. Tales mecanismos compensatorios, ampliamente descritos en la literatura (Blanco-Ramos et al., 2019; Chanraud & Sullivan, 2014; López-Caneda et al., 2013; Wetherill et al., 2013), permitirían al sistema funcionar en niveles óptimos a pesar de sus alteraciones. Sin embargo, estos mecanismos no permiten comprender la causa última de las alteraciones que dieron lugar a la necesidad de tal compensación. Por otro lado, las anomalías en las redes funcionales podrían ser el reflejo de diferencias neurobiológicas subyacentes asociadas a alteraciones en los sistemas de regulación ejecutiva y conductual, siendo por sí mismas un factor de predisposición hacia consumo BD.

Por tanto, el actual trabajo tiene como objetivo explorar la relación entre los perfiles anómalos de conducta disejecutiva y la CF electrofisiológica en su predisposición al consumo intensivo de alcohol en adolescentes. Para ello, a través de los datos obtenidos en un estudio longitudinal de dos años de duración, se establecieron los perfiles de conducta disejecutiva y CF previos al consumo. En la primera medida, previa al inicio en el consumo, se emplearon escalas auto-informadas de conductas disejecutiva en la vida diaria y un registro de MEG durante una tarea de control inhibitorio Go/No-Go. Dos años más tarde, se realizó una medida de los patrones de consumo a través de la escala AUDIT y una entrevista semiestructurada, obteniendo una estimación precisa de la intensidad del consumo de cada participante. Con esta información, realizamos un análisis de moderación (Hayes & Scharkow, 2013), estableciendo la CF como variable moderadora entre la relación entre la conducta disejecutiva y la intensidad de consumo futuro de alcohol. Como principales hipótesis de este trabajo, se espera que (1)

exista una relación entre la conducta disejecutiva y el consumo BD, es decir, que aquellos adolescentes con un perfil disejecutivo previo presenten mayores niveles de consumo BD dos años más tarde; (2) que dicha relación se vea afectada por altos o bajos niveles de CF previos.

Método

Participantes

En este estudio participaron un total de 611 (edad $M = 14.2$, $D.T. = 0.5$, 341 mujeres) adolescentes de diferentes centros educativos de la Comunidad de Madrid, de los cuales, además, se reclutó una submuestra representativa de 67 participantes diestros para el estudio de neuroimagen (edad $M = 14.5$, $D.T. = 0.9$), sin reportes previos de consumo de alcohol, antecedentes familiares de TCA, ni trastornos neurológicos o psiquiátricos. A todos los participantes se les realizó una evaluación mediante cuestionarios auto-informados de sus rasgos de conductas disejecutivas en la vida diaria (BDEFS-SF) y, a la submuestra de neuroimagen, un estudio mediante MEG y resonancia magnética (RM).

Dos años más tarde, 419 de esos participantes (231 mujeres; edad $M = 16.3$ años; $D.T. = 0.4$) completaron la segunda fase del protocolo de evaluación. Respecto a la submuestra de neuroimagen, 53 participantes realizaron en su totalidad la segunda fase de evaluación (24 mujeres; edad $M = 16.4$; $D.T. = 0.5$). En esta segunda fase se realizó una exhaustiva medición de las pautas de consumo de alcohol mediante el cuestionario AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*; Saunders et al., 1993) y una entrevista semiestructurada, previa a la sesión de neuroimagen. Durante esta entrevista se preguntó a cada participante, de forma confidencial, por cualquier episodio de consumo durante los dos años de la fase de seguimiento. En caso afirmativo, se pidió que detallasen de la forma más precisa posible un episodio de consumo "típico" durante los últimos 6 meses (cantidad de consumo, tipo de bebida, horas de duración del episodio y número de episodios en el último año). Basándonos en esta información, se calculó el número de unidades de bebida estándar (UBEs; 10mg de etanol) consumidas por cada participante en una sesión típica de consumo de alcohol. Esta

medida permite cuantificar con mayor precisión la intensidad del consumo de cada uno de los participantes que la puntuación directa del test AUDIT (influenciada por otros factores como problemas de salud asociados al consumo). Con base en esta medida, los participantes fueron divididos en dos grupos: un grupo de futuros consumidores BD (fBD), con un patrón de consumo de 4 o más UBEs por sesión; y otro grupo con aquellos participantes que permanecieron abstemios o con un consumo muy ligero (fLD), con 2 o menos UBEs por sesión. Con el objetivo de tener grupos bien diferenciados en cuanto a sus ratios de consumo, aquellos participantes con un consumo intermedio de alcohol (entre 2 y 4 UBEs) fueron descartados de la muestra final. De esta forma, la muestra final completa estuvo conformada por 223 fLD (edad $M = 14.3$, $D.T. = 0.7$; 121 mujeres) y 196 fBD (edad $M = 14.4$, $D.T. = 0.6$; 103 mujeres). La submuestra de neuroimagen se formó por 22 fBD (edad $M = 14.19$, $D.T. = 0.65$; 9 mujeres) y 17 fLD (edad $M = 14.18$, $D.T. = 0.88$; 8 mujeres). Finalmente, los análisis pertinentes se realizaron en ambas muestras. Todos los participantes y sus tutores legales firmaron un consentimiento informado en cada una de las fases del estudio, siguiendo las líneas de la declaración de Helsinki y aprobado por el comité de ética de la Universidad Complutense de Madrid.

- Adquisición de la señal MEG

Las mediciones de MEG se realizaron en el Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional (UCM-UPM) localizado en el Centro de Tecnología Biomédica (CTB) (Madrid, España). Se utilizó un sistema MEG Elekta Neuromag de 306 canales (Elekta AB, Estocolmo, Suecia). Durante la adquisición, los participantes permanecieron sentados dentro de la sala aislada magnéticamente (VacuumSchmelze GmbH, Hanau, Alemania). La actividad cerebral se registró durante una tarea de control inhibitorio Go/No-Go (Antón-Toro et al., 2021; Correas et al., 2019; López-Caneda et al., 2012). La forma de la cabeza de los participantes se registró utilizando un digitalizador tridimensional Fastrak (Polhemus, Colchester, Vermont), junto con la posición de tres puntos anatómicos (nasion y punto preauricular izquierdo y derecho) como puntos de referencia. Se colocaron cuatro bobinas de indicación de la posición de la cabeza (HPI) en el cuero cabelludo del participante (dos en la frente y dos en los

mastoides), y también se registró su posición. Por último, se utilizaron dos juegos de electrodos bipolares para registrar los parpadeos (encima y debajo del ojo izquierdo) y los latidos del corazón (en la parte superior e inferior del tórax), respectivamente.

- Preprocesado de la señal MEG

El procesamiento de la señal de registro se llevó a cabo en varios pasos. Primero, se eliminó el ruido externo de la señal mediante el software MaxFilter (v 2.2 Elekta AB, Estocolmo, Suecia). Se utilizó el método *Time-Space Signal Separation - tSSS* (Taulu & Hari, 2009). Después de este paso inicial, utilizamos el paquete FieldTrip (Oostenveld et al., 2011) para la detección automática de artefactos oculares, cardíacos, y musculares, que fueron sujetos a validación por un experto en MEG. Finalmente, utilizamos un análisis de componentes independientes basado en SOBI (Belouchrani et al., 1997) para eliminar la contribución de los artefactos de parpadeo y actividad cardíaca. Los datos se segmentaron en ensayos de 1000 ms de duración, libres de artefactos, tomando 300 ms antes de la aparición del estímulo como línea base y 700 ms tras el estímulo como periodo de interés. La cantidad de ensayos válidos por sujeto resultó en un rango de entre 190 y 200 ensayos por condición.

- Reconstrucción de fuentes cerebrales

El método de reconstrucción de fuentes cerebrales puede encontrarse detallado en profundidad en Antón-Toro et al. (2021). Para ello, se empleó la plantilla del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) definiendo 1188 posiciones de fuentes corticales a través del atlas de etiquetado anatómico automatizado (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). La disposición de las fuentes fue transformada linealmente al espacio del sujeto utilizando una normalización lineal entre la imagen T1 estándar en el espacio MNI y la imagen T1 específica del sujeto. Se resolvió el modelo directo usando una solución esférica modificada (Nolte, 2003). Finalmente, reconstruimos la actividad a nivel de fuentes usando un filtro espacial basado *beamforming* de mínima varianza con restricción lineal (LCMV) (Van Veen et al., 1997) como método inverso. Por último, la serie temporal resultante para cada fuente (por su propia naturaleza tridimensional) se proyectó sobre su componente principal para obtener una única serie temporal por fuente cortical. Se calculó la actividad a nivel de

fuentes cerebrales para cada banda clásica de forma separada: theta (4 a 8 Hz), alfa (8 a 12 Hz), beta baja (12 a 20 Hz), beta alta (20 a 30 Hz) y gamma (30 a 45 Hz). Para asegurar la precisión en la reconstrucción de fuentes se calculó el potencial visual m100 mediante los filtros de *beamforming*, confirmando su ubicación en la corteza occipital primaria entre los 90 y 120ms. La Figura A1 del anexo muestra la localización cortical de esta comprobación.

- Adquisición datos RM

Para cada participante se obtuvo imágenes por RM de su morfología cerebral mediante un sistema General Electric Optima MR450w 1.5T. El protocolo de adquisición consistió en imágenes 3D de alta resolución ponderadas en T1 con los siguientes parámetros: TE= 4.2, TR= 11.2 and TI= 450ms, ángulo Flip= 12°, FoV= 100, matriz de adquisición= 256 x 256, grosor de lámina= 1 mm.

- Tarea go/no-go

Para la medición de las redes funcionales inhibitorias los participantes realizaron un paradigma clásico de control inhibitorio *Go/No-Go*. La tarea consistió en la pulsación de un botón ante la aparición de un estímulo "Go" (cuadrado azul o círculo verde) y la no pulsación ante estímulos "No-Go" (cuadrado verde o círculo azul). La tasa de presentación de cada tipo de estímulo fue equiprobable (50%) (Lavric et al., 2004) con el objetivo de suprimir efectos sorpresivos o de "oddball" ante la visualización de estímulos objetivo muy poco comunes. Los parámetros de la tarea pueden encontrarse detallados en Antón-Toro et al. (2021).

- Cuestionarios auto-informados

La escala de déficits de función ejecutiva de Barkley (BDEFS-SF) (Barkley, 2012), en su versión abreviada, consta de 20 ítems con las siguientes subescalas: automanejo del tiempo, autoorganización y solución de problemas, inhibición, automotivación y autorregulación emocional. A través de una escala tipo Likert de 4 puntos desde 1 (nunca hecho) a 4 (hecho con frecuencia) evalúa los síntomas del síndrome disejecutivo prefrontal asociados a actividades de la vida diaria. Esta escala presenta una excelente consistencia interna ($\alpha = 0.92$). Además, aporta un índice disejecutivo general (suma de cada subescala) y un índice sintomático que identifica signos disejecutivos contabilizando el número de ítems de conductas con puntuación más alta o "disejecutiva" (3 o 4 en escala Likert). Se tomó la puntuación de este segundo índice

para los análisis al ser un mejor indicador de problemas disejecutivos.

Como medida de la intensidad de consumo se empleó el cuestionario AUDIT. En su primera parte, consta de 10 ítems donde el participante marca la opción más adecuada en relación con diferentes cuestiones respecto a su patrón de consumo de alcohol y problemas sanitarios y sociales derivados del mismo. En población universitaria, este test muestra una buena consistencia interna ($\alpha = 0.80$) y una adecuada sensibilidad (84%), aunque también muestra una alta tasa de falsos positivos (29%) (Flemming et al., 1991). En una segunda parte, el participante debe reportar en un calendario semanal los detalles concretos de su actividad típica de consumo (día, horario, tipo de bebida y cantidad).

- Análisis de datos

Los datos se reconstruyeron de forma independiente en el espacio fuente para las bandas clásicas: theta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta baja (12-20 Hz), beta alta (20-30 Hz), y gamma baja (30-45 Hz). La CF se estimó bajo la hipótesis de sincronización de fase mediante el índice *phase locking value* (PLV) (Bruña et al., 2018) en cuatro ventanas de tiempo diferentes: 150 a 450 ms, 150 a 250 ms, 250 a 350 ms y 350 a 450 ms. Para estudiar los mecanismos de inhibición en el cerebro y reducir la influencia de los artefactos, solo se analizaron los ensayos de inhibición correctos.

En primer lugar, se calculó el índice PLV para cada fuente independiente, generando una matriz de 1188 por 1188 por ventana temporal. A partir de esta matriz de CF de todo el cerebro, se realizó un análisis de "Nodal Strength" o fuerza nodal (NS) (el promedio de los valores de PLV de todas las conexiones que llegan a una fuente para cada de las otras fuentes). El resultado es un vector de fuerzas nodales de 1 por 1188. Esta aproximación nos permite conocer que agrupaciones de fuentes (clústers) presentan las mayores diferencias entre grupos en términos de CF. El procedimiento detallado de análisis puede consultarse en Antón-Toro et al. (2021).

Análisis estadístico

Para este estudio se llevaron a cabo distintos análisis estadísticos con el programa Matlab 2019, SPSS v.22 y el paquete PROCESS v.3.5 de SPSS para el análisis de moderación. En primer lugar, se realizó una comparación de las diferencias entre grupos

de la escala BDEFS-SF para ambas muestras. Para ello, se utilizó un análisis de contraste de varianza (ANCOVA) usando el sexo y la edad como covariables. En segundo lugar, para el análisis de CF con la submuestra de neuroimagen, los datos consistieron en un valor único de PLV por fuente cortical. Estos valores se compararon entre grupos mediante un Test de Permutaciones Basado en Clústers (CBPT) (Oostenveld et al., 2011). Los valores de fuerza nodal se compararon entre los grupos utilizando un contraste ANCOVA con la edad como covariable y el sexo como factor. Los valores p se corrigieron mediante comparaciones múltiples (el número de clústers) utilizando un método de Bonferroni por pasos sucesivos. Solo los grupos que sobreviven a esta corrección se informan como significativos. Finalmente, basándonos en la submuestra de neuroimagen, se realizó un análisis de moderación usando para ello el análisis de los componentes principales (Hayes & Scharkow, 2013). Para este objetivo, se empleó un modelo de moderación simple utilizando la conducta disejecutiva (puntuación escala BDEFS-SF) como VI o predictora, la ratio de consumo (n° de UBEs) como VD y la CF (valor promedio de PLV del clúster significativo) como variable

moderadora de la relación entre la variable independiente y la variable dependiente. Se incluyeron como covariables el sexo y la edad de los participantes para controlar su efecto en la interacción entre variables.

Resultados

• Resultados del análisis ANCOVA

Para este análisis se utilizó un modelo Univariado (ANCOVA) para identificar las diferencias entre grupos de consumo en términos de conducta disejecutiva (BDEFS-SF) utilizando como covariables la edad y el sexo.

En primer lugar, para la muestra completa ($N = 419$) los resultados mostraron diferencias significativas ($F(1,36) = 8.951, p = .003$) con un tamaño del efecto bajo ($\eta^2 = .02$), siendo mayores las puntuaciones en la escala BDEFS-SF para el grupo fBD. Respecto a la submuestra de neuroimagen, los resultados mostraron una diferencia marginal ($F(1,36) = 10.51, p = .063$) con un tamaño del efecto medio-alto ($\eta^2 = .09$), siendo mayores las puntuaciones para el grupo fBD. Las Tablas 1 y 2 muestran los parámetros estadísticos de estos análisis para la muestra total y la submuestra de neuroimagen respectivamente.

Tabla 1

Resultados Análisis ANCOVA Muestra Total

Variables	fLD	fBD	$F(gl)$	p	η^2
	$n = 223$	$n = 196$			
	$M (DT)$	$M (DT)$			
BDEFS-SF	3.28 (3.85)	4.74 (4.06)	8.51 (1, 417)	.003	.021
Sexo	-	-	.000 (1, 417)	.989	.000
Edad	-	-	3.19 (1, 417)	.075	.008

Nota. BDEFS-SF = Escala de déficits de función ejecutiva de Barkley. Estadísticos del análisis de covarianza. fLD: grupo de no consumo. fBD: grupo de consumo. M= media; D.T.= desviación típica.

Tabla 2

Resultados Análisis ANCOVA Submuestra Neuroimagen

Variables	fLD	fBD	$F(gl)$	p	η^2
	$n = 17$	$n = 22$			
	$M (DT)$	$M (DT)$			
BDEFS-SF	2.88 (4.10)	5.86 (5.04)	3.69 (1.36)	.063	.096
Sexo	-	-	.00 (1.36)	.998	.000
Edad	-	-	.256 (1.42)	.623	.007

Nota. BDEFS-SF = Escala de déficits de función ejecutiva de Barkley. Estadísticos del análisis de covarianza. fLD: grupo de no consumo. fBD: grupo de consumo. M= media; D.T.= desviación típica.

- Resultados del análisis NS en conectividad funcional

Las diferencias en CF fueron estudiadas durante la realización de una tarea de control inhibitorio Go/No-Go. Respecto a los resultados conductuales de la tarea, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de respuesta (fBD $M = 526.75$, $DT = 53.71$ ms, fLD $M = 507.81$; $DT = 63.84$ ms, $p = 0.321$) ni en la precisión de los ensayos de inhibición (fBD $M = 85.96\%$, $DT = 9.31\%$, fLD $M = 86.68\%$, $DT = 9.28\%$, $p = 0.812$) y en los de respuesta (fBD $M = 89.67\%$, $DT = 9.00\%$, fLD $M = 91.61\%$, $DT = 6.86\%$, $p = 0.480$). Las Tablas A1 y A2 muestran la ejecución de la tarea para cada uno de los participantes de ambos grupos.

Respecto a los resultados de CF, evaluamos las diferencias en CF entre ambos grupos mediante un análisis de NS, minimizando la restricción anatómica de la parcelación por atlas. El resultado del análisis estadístico CBPT fue un clúster significativo en banda beta baja ($p = 0.026$) compuesto por 10 fuentes corticales, que comprendió principalmente el área motora suplementaria derecha (rSMA). Este clúster mostró una mayor conectividad funcional en el grupo de fBD, principalmente con otras regiones del córtex prefrontal izquierdo y medial. Los resultados detallados de este análisis pueden ser consultados en Antón-Toro et al. (2021). La Figura 1 muestra la ubicación cortical del clúster principal.

Figura 1

Resultados Análisis de NS en Conectividad Funcional



Nota. Representación de los resultados del análisis de NS para la condición de inhibición en la ventana temporal de 250 a 350 ms. Los resultados muestran un clúster significativo en banda beta baja en el área motora suplementaria (azul oscuro).

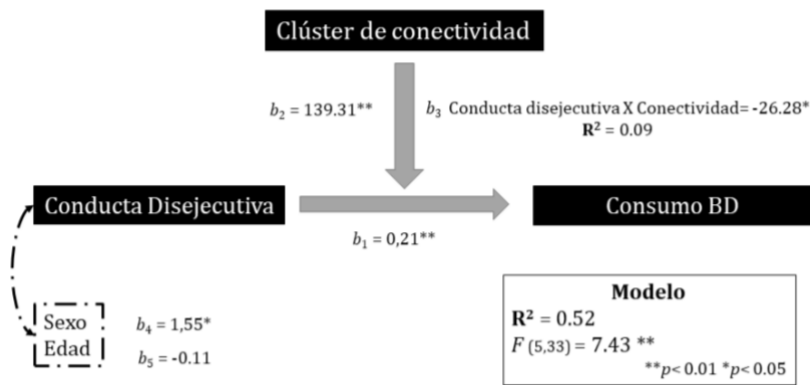
- Resultados del análisis de moderación

Los resultados del análisis de moderación (Figura 2) muestran que el modelo es significativo y explica un 52% varianza. De esta forma, parece que existe una relación positiva entre la conducta disejecutiva y el consumo BD. Es decir, una mayor conducta disejecutiva parece predecir un mayor consumo BD posterior, viéndose afectada esta relación por la conectividad funcional. El análisis de pendientes simples (Aiken & West, 1991) mostró que cuando los participantes tienen bajos niveles de CF la relación entre la conducta disejecutiva y el consumo BD es significativa y positiva (pendiente = 0.42, $t = 2.62$, $p = .011$). Sin

embargo, cuando los participantes presentan altos niveles de CF la relación entre conducta disejecutiva y consumo BD desaparece y no es significativa (pendiente = -0.11, $t = -0.20$, $p = .843$). Esto parece indicar que, en aquellos individuos con altos niveles de CF, la conducta disejecutiva no juega un papel predisponente al consumo de alcohol, siendo la CF el factor más importante en la aparición de la conducta BD. Sin embargo, en aquellos casos donde la CF se presenta en niveles bajos, la conducta disejecutiva sí parece ejercer un papel de riesgo en el desarrollo de futuras conductas de consumo (ver Figura 2).

Figura 2

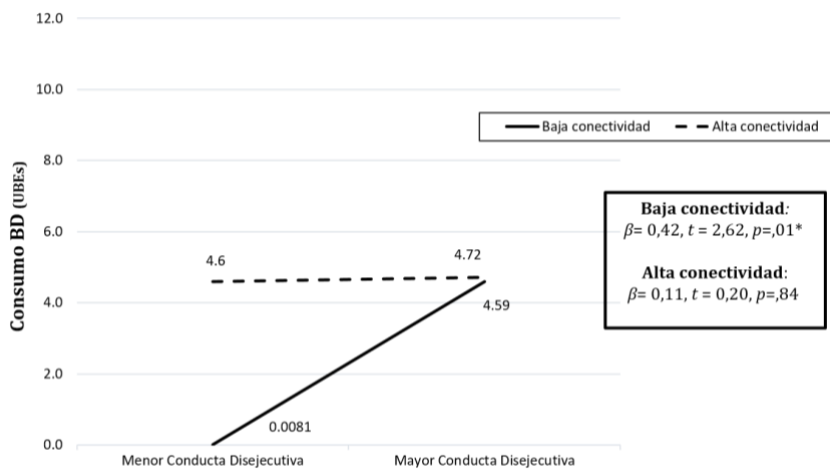
Resultados Análisis Moderación



Nota. Representación de los resultados del modelo de moderación. “Conducta disejecutiva” = V. Independiente; “Consumo BD” = V. dependiente; “Clúster de conectividad” = V. Moderadora; Sexo y Edad = Covariables.

Figura 3

Resultados Análisis de Pendientes Moderación



Nota. Representación de las pendientes de regresión del análisis de pendientes con los límites superiores e inferiores de las variables de conducta disejecutiva y conectividad funcional en su predicción de la intensidad de consumo. La línea continua representa la pendiente con los valores bajos de conectividad. La línea punteada representa la pendiente con los valores altos de conectividad.

Discusión

El objetivo principal de este trabajo fue estudiar la relación entre los perfiles neuropsicológicos y electrofisiológicos que caracterizan a los adolescentes en riesgo de iniciarse en el consumo intensivo de alcohol (BD). Tales perfiles, identificados en un estudio previo (Antón-Toro et al., 2021), se caracterizan por marcados rasgos de conductas disejecutivas en la vida diaria, así como perfiles de hipersincronización cerebral ante tareas de control inhibitorio. Para entender la relación entre ambas variables, en el actual trabajo se llevó a cabo un estudio bajo modelos de moderación (Hayes, 2018), permitiendo explorar la interacción entre los perfiles disejecutivos y neurofisiológicos en su papel de predictores

del consumo intensivo de alcohol adolescente.

Los resultados obtenidos muestran que la conectividad funcional electrofisiológica en tareas de control ejecutivo (como el control inhibitorio) juega un papel moderador en la relación entre la conducta disejecutiva y la intensidad del consumo de alcohol en el futuro. Concretamente, estos resultados muestran como la presencia de rasgos disejecutivos, previos al inicio en el consumo, manifiestan un perfil de riesgo a la hora de desarrollar un futuro de consumo de alcohol. Sin embargo, y de forma interesante, esta relación solo tiene lugar cuando los niveles de CF en las redes de control inhibitorio se mantienen en niveles

bajos. Por contraparte, cuando la CF es elevada se evidencia que la conducta disejecutiva pierde su relevancia como rasgo de predisposición al consumo, siendo la CF en sí misma un factor indicativo del riesgo a desarrollar futuras conductas BD. Esta relación se da tanto en aquellos casos donde la conducta disejecutiva es baja o elevada, apuntando a los aspectos neurobiológicos como factor de riesgo predominante a la hora de definir un perfil de vulnerabilidad, independientemente del rasgo disejecutivo.

Las alteraciones de los sistemas ejecutivos han sido ampliamente señaladas en la literatura como los principales dominios cognitivos afectados por el consumo (Carbia et al., 2018; Gil-Hernandez & Garcia-Moreno, 2016). Así mismo, se ha propuesto la disfunción de los mecanismos ejecutivos como principal factor de vulnerabilidad ante el riesgo de desarrollar futuras conductas de consumo (Dalley et al., 2011; Lejuez et al., 2010; López-Caneda, Rodríguez Holguín, Cadaveira, et al., 2014; Verdejo-García et al., 2008). Las anomalías en los sistemas de regulación ejecutiva se han vinculado tradicionalmente a rasgos impulsivos conductual y a la toma de decisiones desadaptativas, promoviendo estilos motivacionales guiados por el refuerzo inmediato (Bari & Robbins, 2013; Jupp & Dalley, 2014; Morris et al., 2016; Spinella, 2004). Tales estilos comportamentales, unidos a una exacerbada necesidad para la búsqueda de sensaciones, han sido reportados como algunos de los predisponentes fundamentales para involucrarse conductas de riesgo durante la adolescencia, como es el consumo BD (Antón-Toro et al., 2021; Ersche et al., 2010, 2013; MacPherson et al., 2010; Verdejo-García et al., 2008). Sin embargo, parece existir una relación más compleja entre tales rasgos de regulación ejecutiva y las anomalías neurofisiológicas encontradas en esta población.

Uno de los perfiles electrofisiológicos encontrados como potencialmente predisponentes al consumo BD fue una marcada hiper-conectividad en las redes funcionales de control inhibitorio (Antón-Toro et al., 2021). Esta red funcional anómala se encontraba conformada principalmente por regiones del córtex prefrontal izquierdo, prefrontal medial, córtex cingulado anterior y áreas suplementarias motoras, siendo esta última, donde se evidenciaban las mayores diferencias. Tales regiones han sido

ampliamente descritas como componentes fundamentales de los sistemas inhibitorios (Aron et al., 2014; Rubia et al., 2001; Swick et al., 2008; Vara et al., 2014), presentando un intenso neurodesarrollo durante la adolescencia (Blakemore & Choudhury, 2006; Stevens et al., 2009). De esta forma, las anomalías electrofisiológicas encontradas en los sistemas de control inhibitorio parecen estar manifestando una vulnerabilidad de índole neurobiológico en los mecanismos de regulación ejecutiva. Sin embargo, las anomalías electrofisiológicas y en los rasgos neuropsicológicos ejecutivos no parecieron mostrar una relación lineal directa (Antón-Toro et al., 2021). En este sentido, el trabajo actual muestra como ambas variables interactúan de forma compleja, encontrando una moderación de los factores neurofisiológicos sobre las variables neuropsicológicas en su predicción del consumo. Tal asociación evidencia como la disfunción ejecutiva es una variable relevante para la predisposición al consumo BD siempre y cuando la excitabilidad electrofisiológica del sistema se encuentre en niveles bajos. Los niveles excesivamente altos de conectividad electrofisiológica muestran ser un factor de riesgo para el consumo BD, independientemente de niveles altos o bajos de conducta disejecutiva. Esta evidencia apunta a la existencia de perfiles complejos donde se hace necesaria la exploración de las condiciones neurofisiológicas del organismo para comprender en profundidad las bases de las conductas de consumo. Estos perfiles podrían caracterizar individuos con aparentemente un buen desempeño neuropsicológico, con bajo perfil disejecutivo, que sin embargo presente cierta vulnerabilidad neurobiológica subyacente.

El origen de tales vulnerabilidades aun hoy es objeto de debate. Cada vez más estudios comienzan a señalar la existencia de diferentes anomalías neurobiológicas premórbidas al inicio en el consumo (Antón-Toro et al., 2021; Crane et al., 2018; Spear, 2018; Squeglia et al., 2017). Estas suelen involucrar sistemas con un importante neurodesarrollo en la adolescencia, y fundamentales en los sistemas regulación de la conducta (sistemas prefrontales, frontoparietales y subcorticales, como el sistema de recompensa cerebral). Las teorías más consistentes del neurodesarrollo adolescente se enmarcan en el “modelo dual de sistemas” (Casey et al., 2008; Shulman et

al., 2016; Steinberg et al., 2008). Este modelo explica la maduración del cerebro como un crecimiento inicial de las estructuras subcorticales del SRC, seguido por un desarrollo posterior de diferentes regiones corticales, como las regiones prefrontal, parietal y temporal. Estas redes corticales de maduración más tardía ejercerían un control progresivamente mayor sobre la actividad subcortical, responsable de los comportamientos impulsivos y de búsqueda de recompensa (Shulman et al., 2016). Algunos autores han propuesto que tales diferencias se deben a potenciales asincronías en el inicio del neurodesarrollo adolescente, marcado especialmente por una entrada precoz en la pubertad. Según estos modelos de neuromaduración precoz, los adolescentes con un inicio puberal más temprano presentarán una mayor predisposición a involucrarse en conductas de riesgo debido, entre otras circunstancias, al desarrollo adelantado de los sistemas de recompensa cerebral (Squeglia et al., 2017). Este desarrollo temprano, unido a la inmadurez de los sistemas ejecutivos, promoverá un estilo comportamental orientado a la experimentación con actividades de riesgo y una toma de decisiones guiada por el refuerzo inmediato. Por otro lado, ciertas características neurobiológicas del neurodesarrollo podrían explicar las anomalías electrofisiológicas encontradas en esta población. A este respecto, una de las hipótesis plausibles para comprender los fenómenos de hipersincronización funcional es el desequilibrio excitatorio a través de disfunciones en los mecanismos de regulación GABAérgicos. Particularmente, los cambios en la dinámica dopaminérgica (DA) mesocortical juega un papel fundamental en la modulación de las interneuronas inhibitorias GABAérgicas (Caballero et al., 2014). Estos conjuntos celulares, modulados principalmente por receptores DRD1 y DRD2, regulan el balance excitatorio cortical a través de la inhibición de las neuronas piramidales (Caballero et al., 2014; Caballero & Tseng, 2016), presentando una progresiva maduración a lo largo de la adolescencia (Tseng & O'Donnell, 2007). En este sentido, varios trabajos experimentales han encontrado asociaciones entre las disfunciones de las interneuronas inhibitorias y estados de hiper-excitabilidad e hipersincronización funcional en bandas alfa, beta y gamma (Billingslea et al., 2014;

Chen et al., 2017; Gandal et al., 2012; Verret et al., 2012), asociados a distintos trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos (Andreou et al., 2015; Kömek et al., 2012; Verret et al., 2012).

El presente trabajo presenta una serie de fortalezas y limitaciones. En primer lugar, se basa en una investigación de corte longitudinal la cual permite identificar perfiles de riesgo antes del inicio en el consumo. Además, esta investigación es la primera en analizar los perfiles electrofisiológicos de conectividad funcional como factor de predisposición al consumo BD. Por otro lado, el actual trabajo resalta la relación no lineal entre las anomalías electrofisiológicas y los perfiles disejecutivos, ofreciendo un perfil complejo donde las anomalías neurobiológicas juegan un papel primordial. Entre las principales limitaciones se encuentra el limitado tamaño muestral del estudio de neuroimagen. Por otro lado, se hace necesario explorar más en profundidad los componentes ejecutivos a través de baterías y escalas más extensas.

En definitiva, los resultados actuales parecen recalcar la importancia de considerar las potenciales anomalías neurobiológicas que tienen lugar a lo largo del neurodesarrollo para el entender las conductas de consumo posteriores. Si bien es necesario profundizar en la naturaleza de tales diferencias neurobiológicas, éstas representan un importante factor moderador de los rasgos neuropsicológicos y conductuales. Futuras investigaciones serán necesarias para comprender mejor la asociación entre los componentes neurobiológicos y neuropsicológicos. Esto nos permitirá caracterizar más detalladamente los perfiles en riesgo adolescente con el objetivo de diseñar programas de prevención e intervención más precisos y efectivos.

Referencias

- Aiken, L. S., & West, S. G., (1991). *Multiple Regression: Testing and Interpreting Interactions*. Sage Publications.
- Andreou, C., Nolte, G., Leicht, G., Polomac, N., Hanganu-Opatz, I. L., Lambert, M., Engel, A. K., & Mulert, C. (2015). Increased resting-state gamma-band connectivity in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(4), 930–939. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu121>

- Antón-Toro, L. F., Bruña, R., Suárez-Méndez, I., Correias, Á., García-Moreno, L. M., & Maestú, F. (2021). Abnormal organization of inhibitory control functional networks in future binge drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, *218*, 108401. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108401>
- Antunes, N., Crego, A., Carbia, C., Sousa, S. S., Rodrigues, R., Sampaio, A., & López-Caneda, E. (2020). Electroencephalographic signatures of the binge drinking pattern during adolescence and young adulthood: A PRISMA-driven systematic review. *NeuroImage*, *29*, 102537. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.102537>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Babor, T. F., & Grant, M. (1989). From clinical research to secondary prevention: International collaboration in the development of the Alcohol Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Health and Research World*, *13*(4), 371–374.
- Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nature Neuroscience*, *20*(3), 327–339. <https://doi.org/10.1038/nn.4504>
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, *108*, 44–79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Barkley, A. R. (2012). *Barkley Deficits in Executive Functioning Scale—Children And Adolescents (BDEFS-CA)*. The Gillford Press.
- Belouchrani, A., Abed-Meraim, K., Cardoso, J.-F., & Moulines, E. (1997). A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Transactions on Signal Processing*, *45*(2), 434–444. <https://doi.org/10.1109/78.554307>
- Billingslea, E. N., Tatard-Leitman, V. M., Anguiano, J., Jutzeler, C. R., Suh, J., Saunders, J. A., Morita, S., Featherstone, R. E., Ortinski, P. I., Gandal, M. J., Lin, R., Liang, Y., Gur, R. E., Carlson, G. C., Hahn, C. G., & Siegel, S. J. (2014). Parvalbumin cell ablation of NMDA-R1 causes increased resting network excitability with associated social and self-care deficits. *Neuropsychopharmacology*, *39*(7), 1603–1613. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.7>
- Blakemore, S.-J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: Implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *47*(3–4), 296–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x>
- Blanco-Ramos, J., Cadaveira, F., Folgueira-Ares, R., Corral, M., & Holguín, S. R. (2019). Electrophysiological correlates of an alcohol-cued go/nogo task: A dual-process approach to binge drinking in university students. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(22), 4550. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224550>
- Bruña, R., Maestú, F., & Pereda, E. (2018). Phase locking value revisited: Teaching new tricks to an old dog. *Journal of Neural Engineering*, *15*(5), 056011. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aacfe4>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Caballero, A., Flores-Barrera, E., Cass, D. K., & Tseng, K. Y. (2014). Differential regulation of parvalbumin and calretinin interneurons in the prefrontal cortex during adolescence. *Brain Structure and Function*, *219*(1), 395–406. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0508-8>
- Caballero, A., & Tseng, K. Y. (2016). GABAergic function as a limiting factor for prefrontal maturation during adolescence. *Trends in Neurosciences*, *39*(7), 441–448. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.04.010>
- Carbia, C., López-Caneda, E., Corral, M., & Cadaveira, F. (2018). A systematic review of neuropsychological studies involving young binge drinkers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *90*, 332–349. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.013>

- Casey, B. J., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Developmental Review*, 28(1), 62–77. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2007.08.003>
- Chanraud, S., & Sullivan, E. V. (2014). Compensatory recruitment of neural resources in chronic alcoholism. *Handbook of Clinical Neurology*, 125, 369–380. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00022-7>
- Chen, G., Zhang, Y., Li, X., Zhao, X., Ye, Q., Lin, Y., Tao, H. W., Rasch, M. J., & Zhang, X. (2017). Distinct inhibitory circuits orchestrate cortical beta and gamma band oscillations. *Neuron*, 96(6), 1403–1418.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.033>
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD) (2019). Informe sobre el Consumo de Drogas en las Américas 2019, Washington, D.C., 2019.
- Correas, A., Cuesta, P., López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., García-Moreno, L. M., Pineda-Pardo, J. A., Cadaveira, F., & Maestú, F. (2016). Functional and structural brain connectivity of young binge drinkers: A follow-up study. *Scientific Reports*, 6(1), 31293. <https://doi.org/10.1038/srep31293>
- Correas, A., López-Caneda, E., Beaton, L., Rodríguez Holguín, S., García-Moreno, L. M., Antón-Toro, L. F., Cadaveira, F., Maestú, F., & Marinkovic, K. (2019). Decreased event-related theta power and phase-synchrony in young binge drinkers during target detection: An anatomically-constrained MEG approach. *Journal of Psychopharmacology*, 33(3), 335–346. <https://doi.org/10.1177/0269881118805498>
- Courtney, K. E., & Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: data, definitions, and determinants. *Psychological Bulletin*, 135(1), 142–156. <https://doi.org/10.1037/a0014414>
- Crane, N. A., Gorka, S. M., Phan, K. L., & Childs, E. (2018). Amygdala-orbitofrontal functional connectivity mediates the relationship between sensation seeking and alcohol use among binge-drinking adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 192, 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.044>
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, 69(4), 680–694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- Ersche, K. D., Jones, P. S., Williams, G. B., Smith, D. G., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2013). Distinctive personality traits and neural correlates associated with stimulant drug use versus familial risk of stimulant dependence. *Biological Psychiatry*, 74(2), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.016>
- Ersche, K. D., Turton, A. J., Pradhan, S., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2010). Drug addiction endophenotypes: Impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biological Psychiatry*, 68(8), 770–773. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.015>
- Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., & Kähkönen, S. (2005). Functional connectivity in the brain—is it an elusive concept? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(8), 827–836. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.009>. PMID: 15642624
- Fleming, M. F., Barry, K. L., & Macdonald, R. (1991). The alcohol use disorders identification test (AUDIT) in a college sample. *International Journal of the Addictions*, 26(11), 1173–1185. <https://doi.org/10.3109/10826089109062153>
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1–2), 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Gandal, M. J., Sisti, J., Klook, K., Ortinski, P. I., Leitman, V., Liang, Y., Thieu, T., Anderson, R., Pierce, R. C., Jonak, G., Gur, R. E., Carlson, G., & Siegel, S. J. (2012). GABA B -mediated rescue of altered excitatory-inhibitory balance, gamma synchrony and behavioral deficits following constitutive NMDAR-hypofunction. *Translational Psychiatry*, 2(7), e142. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.69>
- Garcés, P., Martín-Buro, M. C., & Maestú, F. (2016). Quantifying the test-retest reliability of magnetoencephalography resting-state functional connectivity. *Brain Connectivity*, 6(6),

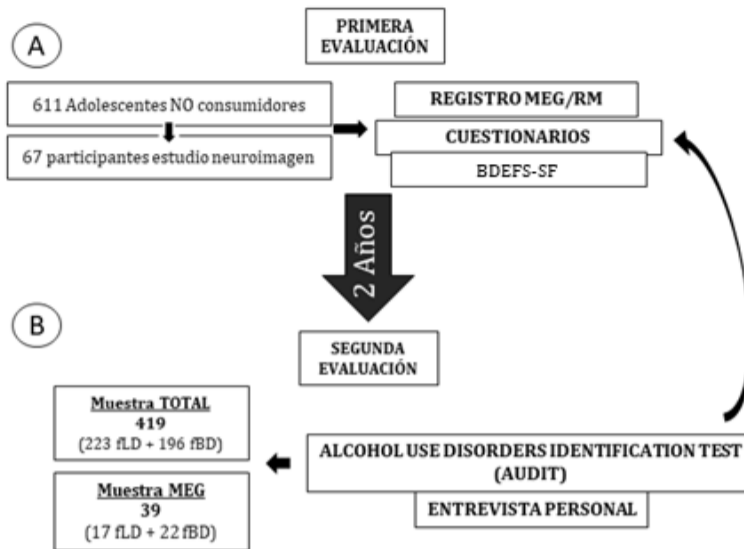
- 448-460.
<https://doi.org/10.1089/brain.2015.0416>
- Gil-Hernandez, S., & Garcia-Moreno, L. M. (2016). Executive performance and dysexecutive symptoms in binge drinking adolescents. *Alcohol*, *51*, 79–87.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.01.003>
- Hayes, A. F., & Scharkow, M. (2013). The relative trustworthiness of inferential tests of the indirect effect in statistical mediation analysis: does method really matter? *Psychological Science*, *24*(10), 1918-1927.
<https://doi.org/10.1177/0956797613480187>
- Hayes, A. F. (2018). Partial, conditional, and moderated moderated mediation: Quantification, inference, and interpretation. *Communication Monographs*, *85*(1), 4-40.
<https://doi.org/10.1080/03637751.2017.1352100>
- Herman, A. M., & Duka, T. (2019). Facets of impulsivity and alcohol use: What role do emotions play? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *16*, 202–216.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.011>
- Jupp, B., & Dalley, J. W. (2014). Behavioral endophenotypes of drug addiction: Etiological insights from neuroimaging studies. *Neuropharmacology*, *76*(Pt B), 487–497.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.041>
- Kömek, K., Bard Ermentrout, G., Walker, C. P., & Cho, R. Y. (2012). Dopamine and gamma band synchrony in schizophrenia - insights from computational and empirical studies. *European Journal of Neuroscience*, *36*(2), 2146–2155.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08071.x>
- Lavric, A., Pizzagalli, D. A., & Forstmeier, S. (2004). When “go” and “nogo” are equally frequent: ERP components and cortical tomography. *European Journal of Neuroscience*, *20*(9), 2483–2488.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03683.x>
- Lejuez, C. W., Magidson, J. F., Mitchell, S. H., Sinha, R., Stevens, M. C., & De Wit, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *34*(8), 1334-1345.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01217.x>
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment* (4a. ed.). Oxford University Press.
- López, M. E., Bruña, R., Aurtenetxe, S., Pineda-Pardo, J. Á., Marcos, A., Arrazola, J., Reinoso, A. I., Montejo, P., Bajo, R., & Maestú, F. (2014). Alpha-band hypersynchronization in progressive mild cognitive impairment: A magnetoencephalography study. *Journal of Neuroscience*, *34*(44), 14551–14559.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0964-14.2014>
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gómez-Suárez, A., & Holguín, S. R. (2013). Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: A follow-up study using event-related potentials. *Alcohol and Alcoholism*, *48*(4), 464–471.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agt046>
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., Caamaño-Isorna, F., & Rodríguez Holguín, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: A follow-up study. *Addiction*, *107*(10), 1796–1808.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x>
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., Corral, M., & Doallo, S. (2014). Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: A review. *Alcohol and Alcoholism*, *49*(2), 173–181.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agt168>
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Corral, M., Doallo, S., & Cadaveira, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates. *Alcohol*, *48*(5), 407–418.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.01.009>
- López-Sanz, D., Bruña, R., de Frutos-Lucas, J., & Maestú, F. (2019). Magnetoencephalography applied to the study of Alzheimer’s disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *165*, 25–61.
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.04.007>

- MacPherson, L., Magidson, J. F., Reynolds, E. K., Kahler, C. W., & Lejuez, C. W. (2010). Changes in sensation seeking and risk-taking propensity predict increases in alcohol use among early adolescents. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *34*(8), 1400–1408. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01223.x>
- Morris, L. S., Kundu, P., Baek, K., Irvine, M. A., Mechelmans, D. J., Wood, J., Harrison, N. A., Robbins, T. W., Bullmore, E. T., & Voon, V. (2016). Jumping the gun: Mapping neural correlates of waiting impulsivity and relevance across alcohol misuse. *Biological Psychiatry*, *79*(6), 499–507. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.009>
- Nolte, G. (2003). The magnetic lead field theorem in the quasi-static approximation and its use for magnetoencephalography forward calculation in realistic volume conductors. *Physics in Medicine and Biology*, *48*(22), 3637–3652. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/22/002>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Potenza, M. N., & De Wit, H. (2010). Control yourself: Alcohol and impulsivity. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *34*(8), 1303–1305. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01214.x>
- Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T., Simmons, A., Williams, S. C. R., Giampietro, V., Andrew, C. M., & Taylor, E. (2001). Mapping motor inhibition: Conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *NeuroImage*, *13*(2), 250–261. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0685>
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., De la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*, *88*(6), 791–804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>
- Shulman, E. P., Smith, A. R., Silva, K., Icenogle, G., Duell, N., Chein, J., & Steinberg, L. (2016). The dual systems model: Review, reappraisal, and reaffirmation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *17*, 103–117. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.12.010>
- Spear, L. P. (2018). Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(4), 197–214. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.10>
- Spinella, M. (2004). Neurobehavioral correlates of impulsivity: Evidence of prefrontal involvement. *International Journal of Neuroscience*, *114*(1), 95–104. <https://doi.org/10.1080/00207450490249347>
- Squeglia, L. M., Ball, T. M., Jacobus, J., Brumback, T., McKenna, B. S., Nguyen-Louie, T. T., Sorg, S. F., Paulus, M. P., & Tapert, S. F. (2017). Neural predictors of initiating alcohol use during adolescence. *American Journal of Psychiatry*, *174*(2), 172–185. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15121587>
- Steinberg, L., Albert, D., Cauffman, E., Banich, M., Graham, S., & Woolard, J. (2008). Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self-report: evidence for a dual systems model. *Developmental Psychology*, *44*(6), 1764–1778. <https://doi.org/10.1037/a0012955>
- Stevens, M. C., Pearlson, G. D., & Calhoun, V. D. (2009). Changes in the interaction of resting-state neural networks from adolescence to adulthood. *Human Brain Mapping*, *30*(8), 2356–2366. <https://doi.org/10.1002/hbm.20673>
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience*, *9*(1), 102. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-102>
- Taulu, S., & Hari, R. (2009). Removal of magnetoencephalographic artifacts with temporal signal-space separation: Demonstration with single-trial auditory-evoked responses. *Human Brain Mapping*, *30*(5), 1524–1534. <https://doi.org/10.1002/hbm.20627>
- Tseng, K. Y., & O'Donnell, P. (2007). Dopamine modulation of prefrontal

- cortical interneurons changes during adolescence. *Cerebral Cortex*, 17(5), 1235–1240.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhl034>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Van Veen, B. D., van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(9), 867–880.
<https://doi.org/10.1109/10.623056>
- Vara, A. S., Pang, E. W., Vidal, J., Anagnostou, E., & Taylor, M. J. (2014). Neural mechanisms of inhibitory control continue to mature in adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 10, 129–139.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.08.09>
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 777–810.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.11.003>
- Verret, L., Mann, E. O., Hang, G. B., Barth, A. M. I., Cobos, I., Ho, K., Devidze, N., Masliah, E., Kreitzer, A. C., Mody, I., Mucke, L., & Palop, J. J. (2012). Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in alzheimer model. *Cell*, 149(3), 708–721.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.046>
- Wetherill, R. R., Squeglia, L. M., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: Neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, 230(4), 663–671. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3198-2>
- World Health Organization. (2021). Making the WHO European Region SAFER: Developments in alcohol control policies, 2010–2019 Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ANEXOS

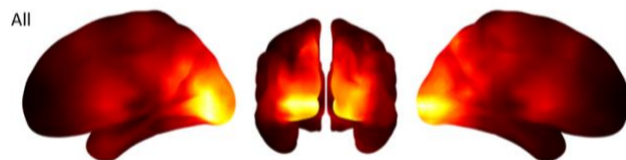
Figura A1
Proceso de Selección de Muestra



Grupo	N	UBEs	Edad	Sexo
Muestra inicial total	611	-	14.2 ± 0.5	341 M
Muestra MEG	67	-	14.5 ± 0.7	32 M
2 años				
Futuros Binge drinkers	196	>= 4	14.4 ± 0.6	103 M
	22	>= 4	14.6 ± 0.7	8 M
Futuros Light/No drinkers	223	<= 2	14.3 ± 0.7	121 M
	17	<= 2	14.5 ± 0.8	7 M

Nota. Proceso de selección de las diferentes muestras en fase de evaluación y las pruebas aplicadas. A) Primera evaluación. Reclutamiento de 611 participantes no consumidores. Evaluados mediante test BDEFS-SF. Submuestra de neuroimagen de 67 participantes, evaluados también mediante MEG y RM. B) Segunda evaluación tras seguimiento de 2 años. De la muestra inicial de 611 participantes, completaron la segunda fase 419. De estos, 39 participantes, pertenecientes a la muestra de neuroimagen, finalizaron la segunda fase. Se evaluó el perfil de consumo de cada participante, dividiendo las diferentes muestras en grupos de consumidores y no consumidores.

Figura A2
Reconstrucción Mediante Beamformer del Componente M100



Nota. Representación de la reconstrucción de la fuente de la respuesta visual primaria utilizando el filtro espacial *Beamformer* para la banda beta baja. Gran promedio de la actividad para todos los participantes. Columna izquierda: vista ventral del hemisferio derecho. Columna central: vista posterior de ambos hemisferios. Columna derecha: vista ventral del hemisferio izquierdo. La actividad se reconstruye correctamente en zonas occipitales, principalmente fisura calcarina. Figura publicada parcialmente en: (Antón-Toro et al., 2021), *Supplementary material*.

Tabla A1

Sujetos	RESP_Aciertos	INH_Aciertos (%)	Tiempos de reacción (ms)	
1	97.00	89.81	462.93	
2	99.08	92.67	532.09	
3	98.58	90.71	482.44	
4	92.23	85.19	527.62	
5	84.96	87.91	631.34	
6	90.78	65.94	390.36	
7	89.47	91.45	614.15	
8	93.01	84.09	517.84	
9	93.24	90.64	521.59	
10	97.01	95.78	535.37	
11	78.74	87.61	559.76	
12	97.17	93.67	549.63	
13	98.64	95.77	483.09	
14	84.13	66.82	412.01	
15	85.92	87.93	489.27	
16	99.59	94.12	439.01	
17	77.97	73.58	483.33	
	<i>M</i> (<i>DT</i>)	<i>M</i> (<i>DT</i>)	<i>M</i>	<i>(DT)</i>
	91.61 (7.08)	86.68 (9.28)	507.81	(63.84)

Nota. Rendimiento en la tarea go/no-go para los participantes del grupo fLD. (RESP = ensayos de respuesta 'go'; INH = ensayos de inhibición 'no-go'; TR = tiempo de reacción)

Tabla A2

Sujetos	RESP_Aciertos	INH_Aciertos (%)	Tiempos de reacción (ms)	
1	97.07	95.73	536.085	
2	90.41	90.32	590.55	
3	98.26	91.16	521.80	
4	97.06	87.76	495.73	
5	72.73	73.95	537.74	
6	91.24	81.89	476.38	
7	73.99	75.66	540.61	
8	94.93	98.69	539.22	
9	91.48	74.34	528.50	
10	91.83	88.84	530.14	
11	72.61	73.49	417.23	
12	92.34	71.82	498.48	
13	89.62	76.99	532.90	
14	92.27	83.00	488.58	
15	87.39	90.13	566.17	
16	100.00	97.25	492.32	
17	67.53	86.12	469.88	
18	95.07	96.74	596.26	
19	96.02	94.62	535.73	
20	94.42	95.56	677.82	
21	94.87	93.98	551.40	
22	91.70	73.04	465.04	
	<i>M</i> (<i>DT</i>)	<i>M</i> (<i>DT</i>)	<i>M</i>	<i>(DT)</i>
	89.67 (9.22)	85.96 (9.31)	526.75	(53.71)

Nota. Rendimiento en la tarea go/no-go para los participantes del grupo fBD. (RESP = ensayos de respuesta 'go'; INH = ensayos de inhibición 'no-go'; TR = tiempo de reacción)