

Alcohol y neuropsicología

Alcohol and neuropsychology

CALVO BOTELLA, H.

Psicóloga.

RESUMEN: *Objetivos:* Revisar la relación entre abuso de alcohol y diversas alteraciones neuropsicológicas.

Material y métodos: Se estudian las secuelas estructurales, funcionales y neurocognitivas del abuso de alcohol. Se revisan los factores que pueden explicar la variabilidad en los déficit neuropsicológicos mostrados por alcohólicos, como historia de consumo de alcohol, edad, sexo, historia familiar de alcoholismo, estatus psiquiátrico, historial médico y abuso concomitante de otras drogas, y se examinan los conceptos de «síndrome alcohólico fetal» y «demencia alcohólica».

Resultados: El abuso de alcohol puede inducir un amplio rango de desórdenes neuropsicológicos que parecen remitir con la abstinencia. Sin embargo, el proceso de recuperación puede llevar varios años, especialmente en los alcohólicos de más edad, los cuales no siempre alcanzan niveles normales de funcionamiento cognitivo.

Conclusiones: Los déficit cognitivos asociados al abuso de alcohol mejoran con la abstinencia, pero pueden influir en la eficacia del tratamiento y las recaídas en el consumo.

PALABRAS CLAVE: Alcohol. Neuropsicología. Disfunción frontal. Síndrome alcohólico fetal. Demencia alcohólica.

ABSTRACT: *Objectives:* To review the relationship between alcohol abuse and several neuropsychological disturbances.

Material and methods: Structural, functional and neurocognitive sequelae of alcohol abuse are studied. We reviewed the factors that can explain the diversity of neuropsychological impairments shown by alcoholics, such as drinking pattern, age, gender, family history of alcoholism, psychiatric status, medical history and other drug abuse, and we examine the concepts of «fetal alcohol syndrome» and «alcoholic dementia».

Results: Alcohol abuse can induce a wide range of neuropsychological disorders that appear to remit with abstinence. However, the recovery process may take several years, especially in older alcoholics, who do not always attain normal levels of cognitive functioning.

Conclusions: Cognitive impairments associated with alcohol abuse improve with abstinence, but can influence treatment efficacy and resumption of drinking.

KEY WORDS: Alcohol. Neuropsychology. Frontal dysfunction. Fetal alcohol syndrome. Alcoholic dementia.

Introducción

El consumo abusivo de alcohol es un problema de salud pública, especialmente en países como el nuestro, de larga tradición vinícola. Los costes sanitarios y humanos son enormes, dado que una vez establecida la dependencia, el alcoholismo se convierte en un trastorno crónico e, incluso en ausencia de ésta, el abuso de alcohol provoca numerosos daños en diferentes sistemas del organismo, incluido el sistema nervioso central (SNC). Revisaremos a continuación los hallazgos que relacionan el consumo de alcohol con deterioro neuropsicológico, teniendo presente que se refieren a situaciones de consumo abusivo pero recordando

Correspondencia:

HELENA CALVO BOTELLA
Cruz Roja Castellón
Camino San José,10
12005 Castellón, España
E-mail: hcalvo@ono.com

también que, tal y como sucede en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares, existe una amplia controversia acerca del efecto «protector» que el consumo moderado de alcohol tiene sobre las funciones cognitivas^{1,2}. Existen numerosas evidencias de que las alteraciones neuropsicológicas, estructurales y funcionales ligadas al consumo de alcohol constituyen un continuo^{3,4}, en cuyo extremo estarían las formas más graves en las que el alcohol juega un papel secundario, entre ellas la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff y la demencia alcohólica, concepto sobre el que se discutirá más adelante. Actualmente se considera abandonada la visión de que dicho tipo de alteraciones eran las únicas consecuencias del alcohol sobre el funcionamiento neuropsicológico del sujeto y se admite que existe un variado abanico de afectación ligado al consumo de alcohol mismo. Estudios *in vitro* han demostrado que el etanol es, *per se*, un tóxico celular susceptible de causar muerte y afectar a la diferenciación y proliferación celular, con efectos más graves en las células neurales en desarrollo, pero pudiendo afectar también a células diferenciadas². El mecanismo por el cual el etanol produce este daño se desconoce, pero a este respecto se han señalado como posibles causas la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, la muerte neuronal por apoptosis y el papel del acetaldehído, entre otros^{2,5,6}.

El consumo crónico de alcohol produce una hipersensibilización compensatoria del receptor NMDA para el glutamato, lo que se traduce en un elevado incremento de la acción excitatoria de éste en situaciones de abstinencia^{2,5}. La sobreexcitación de dichos receptores conduce a la acumulación masiva de calcio intracelular y eventualmente a la muerte de la célula. Este mecanismo se ha relacionado, en el espectro de trastornos por abuso de alcohol, con la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, el *delirium tremens*, el síndrome alcohólico fetal y el deterioro cognitivo por abuso de alcohol. Por otro lado, la metabolización del etanol produce un aumento en la generación de radicales libres susceptibles de causar daño neuronal^{2,5}, y una disminución paralela de las concentraciones de varias sustancias antioxidantes, dando como resultado una situación de estrés oxidativo.

En cuanto a la apoptosis o «suicidio celular», es un mecanismo fisiológico que conduce a una muerte celular programada cuando se producen una serie de factores, como daños irreparables en el ADN. Se ha hipotetizado que este mecanismo, inicialmente adaptativo, podría desencadenarse de manera patológica por influencia de factores externos, entre ellos, el etanol, especialmente en las neuronas del cerebro en desarro-

llo^{5,6}, lo que se relaciona con el síndrome alcohólico fetal y los efectos del consumo de alcohol durante el embarazo.

Por otra parte, el papel que juega el acetaldehído en el SNC, tanto a nivel psicofarmacológico como neurotóxico, sigue siendo controvertido. Este metabolito del etanol es altamente reactivo y varias veces más tóxico que éste. Se cree que puede mediar algunos de los efectos neurotóxicos del etanol^{2,7}, posiblemente por metabolización de alcohol en el cerebro vía catalasa, ya que este sistema es el de mayor actividad en el SNC y dado que el acetaldehído fruto del metabolismo periférico del etanol atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica². En los últimos años, el acetaldehído se ha relacionado con el síndrome alcohólico fetal^{8,9}.

Alteraciones estructurales y funcionales

Uno de los primeros hallazgos relacionados con el consumo abusivo de alcohol es el de la atrofia cerebral. Los primeros estudios *post mortem* ya indicaban una disminución de la masa encefálica. Tradicionalmente se observa una serie de lesiones que aparecen de modo independiente a la existencia de déficit nutricionales y otras complicaciones médicas, por lo que parecen ser características del abuso de alcohol: pérdida difusa de tejido cerebral, ensanchamiento de los surcos y cisuras y agrandamiento de los ventrículos laterales y el tercer ventrículo¹⁰⁻¹². La atrofia del lóbulo frontal evaluada mediante tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) es un hallazgo clásico cuando se estudia el cerebro de alcohólicos crónicos¹².

El hipocampo parece ser una estructura especialmente sensible a los efectos del alcohol, tanto de manera estructural como funcional, tras su administración aguda o crónica^{7,13,14}. También parece serlo el cerebelo^{2,7}. La degeneración cerebelosa clásica aparece con frecuencia en alcohólicos de larga evolución, posiblemente asociada a déficit nutritivos, en la línea de la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff^{15,16}. Sin embargo, la afectación del cerebelo puede abarcar un continuo en el que el alcohol juega un importante papel^{17,18}.

La afectación talámica se ha relacionado con alteraciones olfativas. También se ha observado alteraciones del cuerpo calloso¹⁹ y de los cuerpos mamilares, lesión esta última característica de la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, de la que se hablará más tarde. Sin embargo, curiosamente el grado de atrofia cere-

bral no parece correlacionar con los déficit encontrados en las exploraciones neuropsicológicas, pudiéndose encontrar sujetos que presentan alteraciones estructurales sin aparente afectación cognitiva^{10,12}. Algunos autores proponen que ello se debe a que los tests no son lo bastante sensibles para detectar disfunciones cognitivas sutiles²⁰.

Las evaluaciones morfométricas han hallado alteraciones en el número, tamaño y complejidad sináptica en los encéfalos de los alcohólicos crónicos^{5,11}. Ello se relaciona con el debate sobre si existe o no pérdida de cuerpos neuronales en los alcohólicos^{13,21-23}. Aunque algunos estudios confirman la existencia de pérdida neuronal en determinadas zonas²³, y disminución del volumen de sustancia gris^{20,23,24}, lo cierto es que la atrofia cerebral inducida por alcohol es parcialmente reversible con un cierto período de abstinencia, lo que apunta a que la pérdida podría hacer mayormente referencia a degeneración de conexiones axonales y dendríticas y de células gliales¹³, en las cuales la regeneración es posible. Ciertamente la sustancia blanca subcortical parece ser más sensible, tanto a los efectos neurotóxicos del alcohol^{5,11} como a la recaída¹⁰, con respecto a la gris cortical. Las alteraciones a que esto conduciría en la conectividad de diferentes sistemas cerebrales podría explicar las disfunciones cognitivas ligadas al consumo de alcohol y otras sustancias. Asimismo se han encontrado reducciones en las concentraciones de N-acetil-aspartato, considerado marcador de integridad neuronal, que revierten con la abstinencia, lo que indica que los cuerpos neuronales podrían estar intactos²².

Los hallazgos eletrofisiológicos también apuntan a la existencia de anomalías en la actividad eléctrica del córtex cerebral de los alcohólicos, encontrándose alteraciones en cuanto a amplitud y latencia de diversos potenciales evocados^{1,11,25}, así como una alteración en la prueba del *mismatch negativity*, o negatividad de desemparejamiento. Algunas de estas alteraciones son reversibles con la abstinencia, pero otras persisten en el tiempo, siendo asimismo encontradas en hijos de alcohólicos no bebedores. Por tanto, estas alteraciones podrían preceder al consumo de alcohol en determinadas personas y ser utilizadas como marcadores de riesgo para el desarrollo de una dependencia o abuso de alcohol. En este sentido se ha prestado una especial atención a la P300^{25,26}. La P300 es una onda neuroeléctrica elicitada tras la presentación de estímulos que deben ser evaluados por el sujeto y discriminados en alguna dimensión o cualidad. Se registra en torno a los 300 milisegundos tras la aparición del estímulo y obtiene buenas correlaciones con los resultados de las

pruebas neuropsicológicas¹. Numerosos hallazgos de laboratorio indican que, en pruebas que implican paradigmas de rareza o aprendizaje del tipo GO-NO GO, los alcohólicos muestran una respuesta deficiente a los estímulos objetivo (estímulos raros o infrecuentes en el paradigma de rareza, y estímulos GO en las pruebas GO-NO GO), caracterizada por una baja amplitud de la P300^{25,27}. Estas alteraciones de la P300 se han relacionado con déficit en la evaluación cognitiva de los estímulos y en el procesamiento controlado de información, que requiere períodos de atención sostenida.

En cuanto a las alteraciones funcionales, evaluadas mediante técnicas como el PET o el SPECT, hay resultados consistentes referidos a un importante grado de hipofuncionalismo frontal^{10,11,28,29}. Las exploraciones con PET permiten constatar la existencia de hipometabolismo frontomedial²⁸⁻³⁰; de modo similar, las exploraciones con SPECT muestran un importante grado de hipoperfusión en los lóbulos frontales con compromiso prefrontal y orbitofrontal. Estas alteraciones están muy relacionadas con el rendimiento neuropsicológico mostrado por alcohólicos en diversas pruebas, correlacionando con la presencia de déficit incluso en ausencia de atrofia cerebral o alteraciones anatómico-estructurales evaluadas mediante TAC o RM^{28,31}. Asociado al compromiso frontal puede darse compromiso funcional de otras áreas cerebrales³¹.

Alteraciones neuropsicológicas

Como ya se ha mencionado, existe una gran variabilidad en los diferentes grados de afectación neuropsicológica que pueden presentar los sujetos abusadores de alcohol, encontrándose desde sujetos sin afectación aparente hasta individuos que cumplen criterios de demencia, y concurriendo diversos factores que serán comentados más adelante (fig. 1).

El compromiso cerebral asociado al alcoholismo, como ya hemos comentado, es especialmente marcado en córtex cerebral frontal, hipotálamo y cerebelo. Guerri² señala que dichas áreas se relacionan funcionalmente con procesos cognitivos, emocionales, de memoria y movimiento (tabla 1).

La memoria es uno de los procesos alterados de manera más habitual en alcohólicos, en especial la memoria a corto plazo. La amnesia transitoria suele ligarse al consumo de alcohol en forma de *blackout*, o laguna alcohólica, que constituye un episodio de amnesia anterógrada cuya existencia es uno de los aspectos explorados en la clínica cuando se realiza el diagnóstico de dependencia o abuso de alcohol. Sin embargo, los *blackouts* no son síntomas patognomóni-

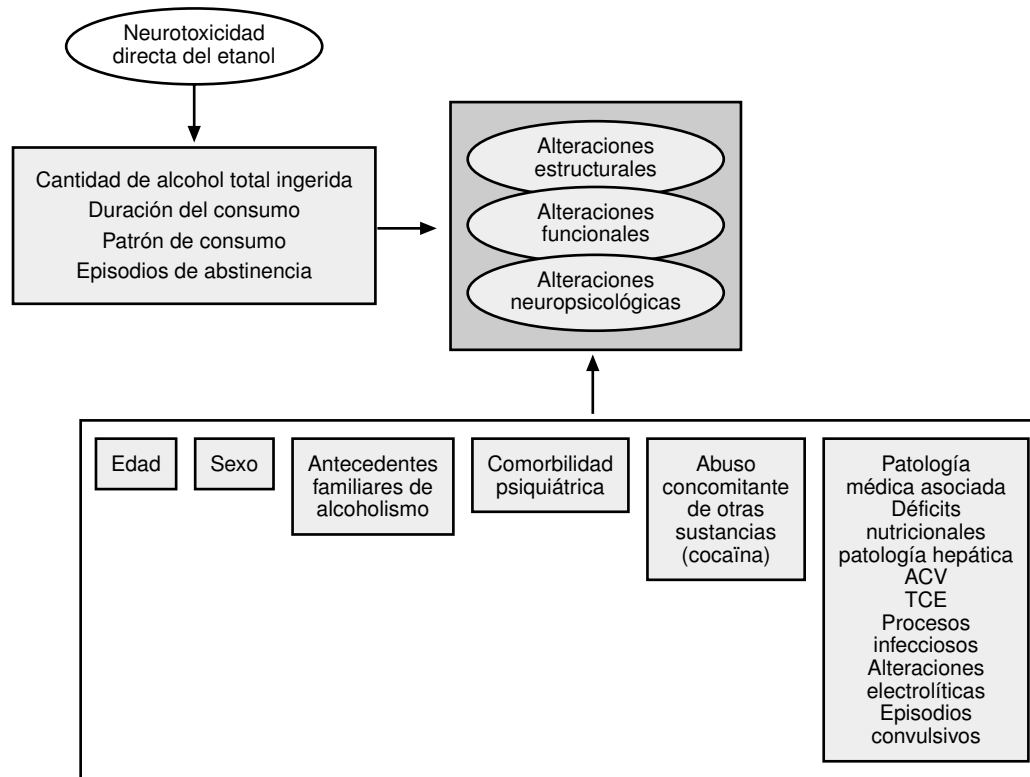


Figura 1. Variables implicadas en el deterioro neuropsicológico ligado al consumo de alcohol.

cos de la dependencia al alcohol, ya que puede experimentar el individuo no alcohólico tras una ingesta de cierta importancia^{32,33}. El alcohol puede producir también un estado de amnesia transitoria dependiente del estado, según la cual el sujeto es capaz de recordar lo que le ha acontecido durante un episodio de «borracheira» si se produce un nuevo estado de intoxicación.

Asimismo se encuentra que los alcohólicos crónicos presentan dificultades y bajo rendimiento en tests neuropsicológicos que exploran la memoria y la capacidad de aprendizaje, como las escalas de memoria del Weschler y la figura compleja de Rey¹¹. Los alcohólicos

cos también muestran disfunciones atencionales, con elevadas dificultades para focalizar la atención y fácil distractibilidad³⁴, lo que electrofisiológicamente puede relacionarse con alteraciones de la P300, entre otros.

También se hallan comprometidas las funciones visuoespaciales y perceptivomotoras, en especial cuando se trata de tareas complejas. La coordinación visomotriz se halla deteriorada en diversos niveles, así como la capacidad de manejar figuras en el espacio^{11,12,17}. Del mismo modo que, como comentaremos a continuación, las alteraciones en funciones ejecutivas y las alteraciones conductuales ligadas al alcoholismo crónico sugieren una afectación frontal, los déficit visuoespaciales y constructivos han dado pie a algunos autores a considerar que en la afectación cerebral en alcohólicos se produce la denominada «sensibilidad diferencial del hemisferio derecho», en especial, dada la escasa afectación de las capacidades verbales en las que el hemisferio izquierdo se halla más especializado^{11,17}. En apoyo a esta hipótesis se han hallado en alcohólicos déficit en el manejo y comprensión de aspectos paralingüísticos del lenguaje, tales como la valoración de la prosodia o cadencia afectiva del habla, en los que el hemisferio dominante es el derecho, y para el que se proponen perfiles de afectación

Tabla 1. Alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de alcohol

Neuropsicología del consumo abusivo de alcohol
Deterioro en las capacidades visuoperceptivas
Deterioro en la ejecución motora
Alteraciones mnésicas
Alteraciones atencionales
Disminución de la capacidad de aprendizaje
Disminución en la capacidad de abstracción verbal y no verbal
Rigidez cognitiva
Deficiencias en la generación de planes y alternativas de conducta

tación del córtex derecho y/o cuerpo calloso^{35,36}. Sin embargo, estudios que comparan con detalle la ejecución de tareas visuoespaciales entre alcohólicos y afectados de lesiones unilaterales del hemisferio derecho concluyen que los patrones de afectación son diferentes entre ambos grupos³⁷.

Quizá una de las hipótesis que más atención ha recibido en los últimos años se refiere a la *afectación frontal* en los alcohólicos crónicos. Gran parte de estudios encuentran de manera consistente que los alcohólicos muestran déficit en una gran variedad de funciones relacionadas clásicamente con el lóbulo frontal^{11,12,17}. Además de destacar cierta deficiencia a la hora de formar e identificar conceptos abstractos, tanto verbales como no verbales, los alcohólicos crónicos suelen presentar un pensamiento rígido y poco flexible y deficiencias en la solución de problemas y la generación de planes y alternativas de conducta. La disminución de la fluidez verbal¹¹ y la distractibilidad atencional que puede encontrarse en alcohólicos, anteriormente mencionada, es también característica de pacientes afectados de lesiones frontales³⁸.

Todos estos datos han llevado a algunos autores a enfatizar la existencia de alteraciones frontales en el alcoholismo de larga evolución y sus implicaciones en su evolución^{5,12}. Dicha afectación frontal puede también relacionarse con otros aspectos relacionados con el alcoholismo, como la agresividad y la pérdida de control conductual, en los que las funciones ejecutivas y la inhibición cortical frontal tienen un papel especialmente significativo³⁹. Algunos resultados apuntan a que esta alteración de funciones frontales (o síndrome disejecutivo) aparece incluso en ausencia de alteraciones relevantes de memoria⁴⁰. Estos resultados son relacionables funcionalmente con los hallazgos sobre hipoperfusión e hipometabolismo, y estructuralmente con la atrofia frontal observada mediante TAC o RM¹². En el estudio de Kril et al²³, se confirmó asimismo la existencia de pérdida neuronal en la corteza frontal de asociación.

Sin embargo, todavía queda por delimitar claramente cuál es la relación que se establece entre la afectación de diversas áreas cerebrales y las alteraciones neuropsicológicas que pueden asociarse con éstas. Es muy posible que, aun cuando existan zonas más vulnerables al efecto neurotóxico del alcohol, el daño en abusadores crónicos sea generalizado, de ahí la hipótesis del «daño cerebral difuso» defendida por Parsons¹¹. Dado que el cerebro no está compuesto de compartimientos estancos y existe un elevado grado de conectividad entre diversas estructuras, se trata de un área sumamente compleja de investigación.

Variables implicadas en el deterioro neuropsicológico del alcohólico

Existen diversos factores cuya confluencia podría mediar el grado variable de deterioro cognitivo encontrado en alcohólicos. Entre ellos podemos citar los siguientes: historia de bebida y patrón de consumo, edad, sexo, historia familiar de alcoholismo, comorbilidad psiquiátrica, uso concomitante de sustancias y complicaciones médicas asociadas

Historia de bebida y patrón de consumo

Aunque los mayores déficit suelen encontrarse en alcohólicos crónicos con muchos años de evolución, asumiéndose de este modo que el deterioro neuropsicológico aumenta con el tiempo de consumo y la cantidad de alcohol ingerida, lo cierto es que numerosas investigaciones han fracasado a la hora de establecer una relación clara entre cantidad de alcohol ingerido y déficit cognitivo, ni con la extensión y rapidez de la recuperación. Sin embargo, la mayoría de estudios llevados a cabo son de corte transversal, lo que dificulta el establecimiento de dicha relación. Algunos autores señalan que esta relación confusa puede deberse, no sólo a la ausencia de estudios de seguimiento, sino a la poca fiabilidad del autoinforme como medida de la cantidad de alcohol ingerida, y a que la mayor parte de sujetos examinados ha consumido una cantidad tan elevada de alcohol que han superado el umbral óptimo para la observación clara del efecto dosis⁴¹. De hecho algunos estudios sí han encontrado una moderada relación dosis-efecto en mujeres alcohólicas y alcohólicos jóvenes^{41,42}, en los que la cantidad de alcohol ingerida estaría por debajo de dicho umbral. Este efecto se traduciría en la afectación progresiva de diferentes funciones, siendo algunas de ellas más sensibles al abuso de alcohol^{43,44}. Otros autores subrayan que la existencia de episodios agudos de ingesta abusiva de alcohol pueden conducir igualmente a daño neuronal⁵. Como se comentará más adelante, se han encontrado alteraciones neuropsicológicas en bebedores abusivos adolescentes⁴⁵.

En relación a ello, un área de estudio interesante, todavía no exhaustivamente estudiada, es si el *patrón de consumo* es una variable relevante a considerar, con independencia de la cantidad de alcohol consumida⁴⁴, y cómo se relacionan los déficit encontrados en bebedores abusivos regulares y bebedores abusivos irregulares. En relación a esto, algunos autores proponen que la existencia de ciclos de intoxicación-abstinencia podrían constituir un importante factor de estudio de cara a explicar la variabilidad encontrada en las

poblaciones de alcohólicos⁷. Dado que el síndrome de abstinencia implica hiperexcitabilidad y excitotoxicidad^{2,5}, y se puede asociar a *delirium* y cuadros convulsivos, el número y gravedad de los síndromes de abstinencia en la historia clínica del sujeto ha sido considerado como variable de estudio⁴⁶⁻⁴⁸. Además, existen evidencias clínicas y experimentales de que la sintomatología de abstinencia se agrava a medida que aumenta el número de episodios padecidos, hecho que podría explicarse por un mecanismo de *kindling* («encendido») que implicaría un incremento progresivo en la excitabilidad y responsividad neuronal.

Por último, señalar que algunos estudios han encontrado diferencias en cuanto a hipometabolismo frontal entre alcohólicos tipo I y II, siguiendo la clasificación de Cloninger, siendo éste más marcado en los segundos que en los primeros. Los datos carecían de significación estadística, tal vez debido al pequeño tamaño de la muestra, pero son sugerentes en cuanto a posibles vías de investigación²⁹. En este sentido se ha apuntado que los alcohólicos de inicio precoz se caracterizarían por una hipoperfusión frontal izquierda, y que la hipoperfusión frontal bilateral sería más característica de alcohólicos de inicio tardío⁴⁹.

Edad

Dos son las teorías más importantes con respecto a la relación entre edad y consumo de alcohol⁷. Según la primera, el alcohol acelera el envejecimiento cerebral, de modo que sujetos alcohólicos muestran signos de atrofia comparables a los de sujetos no alcohólicos 20 años mayores (*teoría del envejecimiento acelerado*). Numerosos estudios *post mortem* y de neuroimagen han corroborado la existencia de dicha atrofia; sin embargo, la atrofia inducida por alcohol es reversible, al contrario de lo que sucede con el envejecimiento cerebral natural²¹. La segunda teoría propone la existencia de una *sensibilidad diferencial* entre sujetos jóvenes y ancianos a los efectos neurotóxicos del alcohol. En esta línea existen estudios, como el de Rourke y Grant⁵⁰ y otros⁵¹, según los cuales los sujetos ancianos muestran más cantidad de déficit y necesitan un período de recuperación mayor, para alcanzar niveles de ejecución comparables a los de sus pares más jóvenes, hecho que se ha relacionado con una mayor falta de plasticidad neuronal. En población anciana es especialmente relevante explorar la patología médica asociada.

Por otro lado, existen interesantes evidencias de que el abuso de alcohol durante la adolescencia, cuando todavía no existe un historial de años de evolución en el consumo, provoca alteraciones neuropsicológicas⁴⁵.

Dado que durante la adolescencia todavía se están produciendo cambios en lo que se refiere a organización y maduración cerebral, el abuso de alcohol en esas etapas podría ser crítico. Determinados estudios de laboratorio concluyen que ratas en período «adolescente» se muestran más sensibles a los efectos neurotóxicos del alcohol⁵². Asimismo se ha comprobado que el hipocampo del cerebro adolescente es especialmente vulnerable a los efectos neurotóxicos del alcohol⁵³.

Sexo

Tradicionalmente se han encontrado datos según los cuales la mujer es más sensible a los efectos deletéreos del alcohol que el varón en diversas áreas, tales como la hepática y la cardíaca, y en lo que se refiere al establecimiento de la misma dependencia, en la que la mujer «quema etapas» más deprisa que el varón³³. En los últimos años diversos estudios han comprobado que esta afirmación es válida también para los efectos del alcohol en el SNC^{20,41}. Así, las mujeres obtienen resultados similares en cuanto a afectación neuropsicológica y neuroestructural incluso con menos años de evolución y menor cantidad de alcohol total ingerida. Aunque se ha hipotetizado que esa mayor sensibilidad al alcohol responde a razones metabólicas (para una misma cantidad de bebida, la mujer obtiene mayores concentraciones de alcohol en sangre), lo cierto es que hay datos que corroboran que incluso controlando dichas concentraciones, se produce daño diferencial hepático⁵⁴.

La afectación cerebral parece ser similar en ambos sexos, si bien se ha observado que estructuralmente las mujeres alcohólicas muestran un mayor decremento en la sustancia gris con respecto a sus pares no alcohólicas, de lo que lo hacen sus compañeros varones²⁰. Por otro lado, y pese a que las áreas neuropsicológicas comprometidas son similares, se han encontrado ciertas diferencias entre los patrones de afectación de varones y mujeres^{41,55}. Dado que varones y mujeres difieren en cuanto al grado de especialización hemisférica y representación cortical de diversas funciones cognitivas, ésta es un área de investigación de especial complejidad, que podría revelar datos relevantes sobre la afectación neuropsicológica ligada al consumo de alcohol.

Historia familiar de alcoholismo

Numerosos estudios han obtenido datos referidos a alteraciones electrofisiológicas en hijos de alcohólicos, como una menor amplitud en la P300, así como

un menor rendimiento neuropsicológico, especialmente en relación a funciones en las que se halla implicado el córtex prefrontal^{12,26,56}. Muchos de estos déficit son similares a los que presentan alcohólicos en proceso de desintoxicación, lo que ha llevado a algunos autores a plantear que tal vez algunas de las características neuropsicológicas y electrofisiológicas encontradas en éstos sean previas al desarrollo del alcoholismo. Básicamente, esto apuntaría a que el grado de afectación y recuperación neuropsicológica podría estar en función de la existencia o no de antecedentes familiares de alcoholismo. Sin embargo, existe cierta controversia al respecto: algunos estudios han comprobado que el rendimiento en pruebas neuropsicológicas es menor en alcohólicos con historia familiar positiva frente a historia familiar negativa, mientras que otros han fracasado en la misma línea⁵⁶. Asimismo, no se han encontrado evidencias consistentes de que la existencia de una historia familiar de abuso de alcohol interfiera en la recuperación^{56,57}. Una vez más, parece haber más factores implicados.

Comorbilidad psiquiátrica

La existencia de comorbilidad psiquiátrica en alcohólicos es alta, especialmente en cuanto a cuadros depresivos y ansiosos, lo cual podría mediar en el rendimiento neuropsicológico y contaminar los resultados de rendimiento obtenidos en diferentes pruebas^{56,58}. Especialmente significativo podrían ser los datos referidos a los trastornos por déficit de atención en la infancia y el diagnóstico de personalidad antisocial. Estudios de neuroimagen han puesto de manifiesto que la conducta agresiva y el trastorno de personalidad antisocial (que algunos autores prefieren sustituir por el de personalidad psicopática) se relacionan con un importante grado de hipofuncionalismo frontal⁵⁹⁻⁶¹ evaluado mediante PET y SPECT. De hecho se encuentran similitudes entre los déficit ejecutivos presentados por alcohólicos y los obtenidos para sujetos diagnosticados de trastorno antisocial de personalidad⁶². Asimismo, el trastorno antisocial suele asociarse a determinados subtipos de alcohólicos, como el tipo II de la clasificación de Cloninger, por lo que este hecho podría ser un factor más implicado en la variabilidad obtenida en diferentes estudios^{56,63,64}.

Uso concomitante de sustancias

En los últimos años se ha despertado el interés por la existencia de afectación cerebral y neuropsicológica asociada al uso y abuso de diferentes sustancias psico-

activas. Sin embargo, pocos de ellos han contemplado lo que es una realidad en la práctica clínica, la existencia de politoxicomanías. Es de esperar que, si el abuso de varias sustancias por separado provoca alteraciones funcionales y estructurales en el SNC, el abuso conjunto provoque mayores daños. En este sentido, Bondi et al⁶⁵ informan de una mayor afectación en alcohólicos con politoxicomanía que en alcohólicos simples, incluso cuando éstos informan de más años de abuso de alcohol. Altamente relevante parece la combinación de alcohol y cocaína^{65,66}, por cuanto ésta ha demostrado asociarse a importantes alteraciones funcionales, estructurales y neuropsicológicas, especialmente en el lóbulo frontal^{10,67,68} y dada la alta prevalencia de consumo conjunto de ambas sustancias en nuestra población.

Complicaciones médicas asociadas

El abuso de alcohol provoca numerosas alteraciones en el organismo, algunas de las cuales son susceptibles de afectar al SNC y al rendimiento neuropsicológico. Entre ellos cabe destacar los déficit nutricionales y vitamínicos. Es el caso del trastorno amnésico persistente o encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, complicación neurológica debida a déficit de tiamina (vitamina B1). Se relaciona con el abuso crónico de alcohol en la medida en que éste va acompañado de malnutrición y defectos en la absorción intestinal de nutrientes y se caracteriza por lesión diencefálica bilateral y simétrica, que afecta fundamentalmente a los cuerpos mamilares. Este trastorno puede verse facilitado por la existencia de una deficiencia genética de la actividad de la enzima transcetolasa^{17,69}. Se divide en dos cuadros relacionados pero que pueden aparecer de modo independiente: el síndrome de Wernicke y el síndrome de Korsakoff. El síndrome de Wernicke puede definirse como un cuadro de aparición agudo o subagudo secundario a déficit de tiamina que cursa habitualmente con alteraciones oculomotoras (oftalmoplejía y nistagmus horizontal), ataxia y confusión generalizada, con posible evolución a coma. Su tratamiento debe considerarse una urgencia médica^{15,16}, y es potencialmente reversible ante el tratamiento agudo con tiamina. Sin embargo, determinados autores advierten que suele existir repetición de los episodios y progresivamente, solapamiento de lesiones¹⁶.

La ausencia de tratamiento del síndrome de Wernicke puede hacer evolucionar el cuadro hacia una psicosis de Korsakoff. Este trastorno puede aparecer de forma aislada y progresiva en un sujeto dependiente del alcohol o como secuela después de un *delirium tremens* o alucinosis alcohólica³³, así como responder

a causas no relacionadas con el alcoholismo. Sin embargo, es usual su asociación con el síndrome de Wernicke, lo que ha llevado a la expresión de encefalopatía de Wernicke-Korsakoff. Se caracteriza por un fracaso de memoria anterógrada y retrógrada con conservación de la memoria inmediata y otras funciones cognitivas. El paciente suele presentar confabulación, rellenando los huecos de la memoria con recuerdos falsos y falsos reconocimientos. El paciente puede mostrarse agradable, pero superficial, con escasa implicación en el entorno³³. La CIE 10 recoge también como elemento diagnóstico una alteración del sentido del tiempo caracterizada por aglutinación de recuerdos en uno solo y desorden cronológico de los acontecimientos del pasado⁷⁰. Las alteraciones estructurales suelen implicar, no sólo los núcleos mamilares, sino alteraciones del tálamo e hipotálamo y cerebelo. También se asocia a alteraciones en la perfusión evaluada mediante SPECT^{12,71}. El pronóstico para un síndrome de Korsakoff ya establecido es malo, aunque algunos pacientes remiten parcialmente tras el tratamiento⁶⁹.

Otro cuadro no ligado de manera exclusiva al abuso de alcohol sino a los déficit nutricionales concomitantes, lo constituye la pelagra, causada por un déficit de niacina y que cursa en su presentación clásica con un cuadro de dermatitis, diarrea, y demencia. Sin embargo, existen formas parciales con deterioro predominantemente neuropsiquiátrico, que cursa con insomnio, nerviosismo, confusión y deterioro del estado de conciencia⁶⁹, y ocasionalmente delirios, irritabilidad y alucinaciones¹⁵.

La presencia de patología hepática es un factor más a considerar, ya que el hígado es un órgano habitualmente dañado en alcohólicos crónicos y la presencia de cirrosis puede conducir a un cuadro de encefalopatía. La sintomatología incluye apraxia de construcción y dificultades en el habla, alteraciones del humor, conducta inadecuada, cambios en el ritmo del sueño, somnolencia, estupor, coma, y eventualmente, la muerte. Asimismo, algunos estudios apuntan a que el grado de compromiso hepático puede relacionarse con la existencia de hipoperfusión cerebral¹².

Otras variables a considerar son la presencia de traumatismos craneoencefálicos, a menudo acompañados de hematomas subdurales¹⁶. La prevalencia de traumatismos craneoencefálicos en la población de alcohólicos es muy elevada y puede producir lesiones que comprometan de manera temporal o permante el funcionamiento neuropsicológico del sujeto. También deben considerarse los procesos infecciosos, los episodios convulsivos, los accidentes cerebrovasculares (recordemos que el alcohol es un agente hipertensivo) y

las alteraciones electrolíticas. Dado que todos estos aspectos se relacionan en diferentes grados con el consumo abusivo de alcohol, deben ser tenidos en cuenta a la hora de establecer las características y el pronóstico de la afectación neuropsicológica del sujeto.

Alcohol y embarazo: el síndrome alcohólico fetal y exposición prenatal al alcohol

El término síndrome alcohólico fetal (*fetal alcohol syndrome* —FAS—) fue acuñado en 1973 para describir a una embriofetopatía altamente característica debida al consumo de alcohol, sustancia comprobadamente teratógena, por parte de la madre en el transcurso del embarazo. Sin embargo, los efectos del alcohol sobre el desarrollo del embrión y el feto cubren un amplio espectro de alteraciones. Incluso cuando no se produzca un síndrome alcohólico fetal completo, numerosos niños pueden nacer parcialmente afectados; en este caso se habla de efectos alcohólicos fetales (*fetal alcohol effects* —FAE—) o exposición prenatal al alcohol (*prenatal exposure to alcohol* —PEA—). El alcohol también se excreta a través de la leche materna, produciendo, como mínimo, retrasos en el desarrollo motor. La lactancia también constituye un período de riesgo porque el cerebro del niño todavía no se halla plenamente formado y el alcohol ingerido a través de la leche puede afectarle⁶. Sin embargo, de todos los problemas asociados al consumo de alcohol por parte de una mujer durante el período de gestación o lactancia, el síndrome alcohólico fetal es la manifestación clínica más espectacular.

El síndrome alcohólico fetal se caracteriza por la afectación de diversas áreas^{72,73} contempladas en los criterios diagnósticos del síndrome alcohólico fetal⁷², con asociación de otras posibles alteraciones, como malformaciones de tipo cardíaco, genitourinario y esqueléticas. También son frecuentes las alteraciones ópticas y auditivas. En el síndrome alcohólico fetal se producen:

- Déficit del crecimiento uterino y posnatal.
- Una morfología facial alterada que es, en la práctica, el indicio más claro de posible síndrome alcohólico fetal (tabla 2).
- Alteraciones del SNC, consistentes en retraso mental, generalmente moderado (CI variable entre 50-80), niveles bajos de atención, labilidad emocional y trastornos del comportamiento, irritabilidad, hiperactividad y alteraciones del desarrollo motor como hipotonía y déficit de la coordinación. A nivel estructural se han señalado reducciones en el tamaño de determinadas áreas de los ganglios basales, cerebelo, hipo-

Tabla 2. Morfología facial característica del síndrome alcohólico fetal

Microcefalia
Frente abombada
Nariz respingada y corta, con baja inserción del puente nasal
Mejillas planas
Ojos rasgados y pequeños, con presencia de anomalías palpebrales
Mandíbula pequeña (micrognata), que da al rostro «perfil de pájaro»
Labios delgados con hundimiento del labio superior
Filtrum indistinguible

campo y cuerpo calloso. Es interesante señalar que también se ha observado un desplazamiento espacial en la posición de este último⁷⁴, que correlaciona con el rendimiento en pruebas de aprendizaje verbal. El importante papel que juega el cuerpo calloso en la comunicación entre ambos hemisferios cerebrales se ve también lógicamente comprometido⁷⁵.

Se sabe que el riesgo de tener un niño con síndrome alcohólico fetal depende en buena medida de la cantidad de alcohol ingerida durante el embarazo (a mayor consumo, mayor riesgo), pero tras más de tres décadas de investigación, todavía no se ha dado con una dosis de alcohol que pueda considerarse necesariamente lesiva, por encima de la cual sea absolutamente seguro el desarrollo del cuadro. Sin embargo, lo más importante es que tampoco se ha encontrado una dosis que pueda considerarse completamente segura. Aunque algunos investigadores la cifran en 25 g de alcohol al día⁷², lo cierto es que el síndrome alcohólico fetal no es exclusivo de mujeres que cumplen criterios clínicos de alcoholismo y existen indicios de que las alteraciones en el feto se dan incluso en casos de consumo moderado o social⁷⁶. Es por ello que la única medida segura de prevención es la abstinencia total durante el embarazo, e, incluso, desde el momento en que se está buscando la concepción, consejo que debe ser realizado por médicos, especialmente ginecólogos, que poseen acceso regular a la población de mujeres en edad fértil.

Aparte de la cantidad de alcohol ingerida, existen factores que mediatizan la aparición del síndrome alcohólico fetal, como la sensibilidad individual al alcohol por factores metabólicos, la pauta de consumo, el nivel de impregnación previo al embarazo y el período de gestación en el que se produce la ingesta. Las posibles carencias nutricionales en la madre pueden constituir un factor coadyudante en la generación de problemática pero no son determinantes.

Es interesante señalar que los estudios observan ciertas similitudes en el rendimiento neuropsicológico

de niños afectados con síndrome alcohólico fetal de aquellos que sufren exposición prenatal al alcohol sin que se derive de ello un diagnóstico completo (exposición prenatal al alcohol). Entre éstos, cabe mencionar alteraciones en el funcionamiento ejecutivo⁷⁷, alteraciones de memoria y aprendizaje (tanto verbal como no verbal)⁷³ y problemas de conducta y de comportamiento social⁷⁸, incluso cuando el CI entra dentro de los límites de la normalidad. Estas alteraciones son muy similares, como ya se ha mencionado, a las que se observan en alcohólicos activos y recientemente desintoxicados y en determinadas poblaciones de niños con historia familiar de alcoholismo, no necesariamente expuestos durante el embarazo. Es necesario por ello investigar la relación existente entre estos déficits. Por otro lado, las alteraciones ligadas al FAS tienen mal pronóstico⁷⁹, lo que, unido a la alta prevalencia de consumo de alcohol y el cambio en las pautas de consumo por parte de la población femenina, hace especialmente importante el papel de la prevención.

El concepto de demencia alcohólica

Como ya hemos comentado, la existencia de síndromes demenciales asociados al consumo de alcohol es una realidad clínica (encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, encefalopatía hepática, etc.). Sin embargo, dichos cuadros tienen etiologías claramente establecidas en las que el consumo de alcohol es un factor secundario y no necesario para el establecimiento de las mismas. La existencia como entidad clínica de una demencia alcohólica primaria es, sin embargo, mucho más discutible y hasta la fecha se carece de evidencia para sostenerla. A pesar de ello, el DSM IV-TR conserva un epígrafe de demencia inducida por sustancias, entre ellas el alcohol⁸⁰.

No existen criterios definidos para el diagnóstico de demencia alcohólica, salvo los criterios generales ofrecidos por el DSM, aplicables a cualquier síndrome demencial, con alteración de memoria como síntoma primero y necesario y alteraciones asociadas en lenguaje, praxis, gnosias o funciones ejecutivas. Para algunos autores, la demencia alcohólica se define como un cuadro de deterioro cognitivo agudo con alteración del razonamiento complejo, pensamiento abstracto, memoria, juicio y atención, con preservación de facultades lingüísticas¹⁵. Martín del Moral et al (33) la relacionan con alteraciones emocionales y conductuales, como labilidad afectiva, irritabilidad, pérdida de autocrítica y conducta explosiva y con la denominada «demencia ética del alcohólico», que cursa con alteraciones pre-

dominantes en el área conductual, con exacerbación de rasgos de personalidad premórbida, humor grotesco y provocativo y pérdida de inhibiciones sociales. Todas estas alteraciones guardan cierto parecido con la sintomatología típica de las demencias frontotemporales y existen algunos estudios que relacionan ambos cuadros⁸¹. Sin embargo, y aunque algunos autores siguen catalogando la etiología de la demencia alcohólica como «desconocida»⁸², las evidencias parecen sugerir que los sujetos diagnosticados de «demencia alcohólica» presentan a nivel estructural alteraciones cualitativamente similares a los pacientes afectados de encefalopatía de Wernicke-Korsakoff^{83,84}, aun cuando la sintomatología observable entre ambos tipos de pacientes no sea equivalente. Por ello tiende a considerarse que los cuadros demenciales etiquetados como «demencia alcohólica» o «demencia inducida por alcohol» podrían ser variantes, posiblemente más graves, del daño cerebral inducido por déficit de tiamina asociado a un historial crónico (15-20 años) de ingesta abusiva de alcohol. Se añadirían a esto las complicaciones, ya mencionadas, asociadas a consumo de alcohol y que interfieren en el rendimiento neuropsicológico del sujeto, como traumatismos, hemorragias cerebrales, toxicidad del alcohol en determinadas estructuras cerebrales, patología hepática, etc. Por tanto, se recomienda, ante pacientes alcohólicos afectados de demencia, realizar el diagnóstico diferencial con todas las posibles causas conocidas de demencia en el alcohólico^{69,85} y utilizar la «demencia alcohólica» como categoría residual. También es conveniente explorar la posibilidad de enfermedad de Alzheimer, ya que tanto ésta como el alcoholismo crónico afectan al sistema colinérgico^{5,21}.

Reversibilidad de los déficits e implicaciones para el tratamiento

Dejando a un lado las alteraciones propias de los síndromes demenciales ya comentados y el síndrome alcohólico fetal, las alteraciones estructurales, funcionales y neuropsicológicas asociadas al consumo abusivo de alcohol parecen al menos parcialmente reversibles con la abstinencia.

La atrofia cerebral remite durante las primeras semanas y meses de abstinencia con recuperación no total reflejada en seguimientos largos^{11,22}. A este respecto se han hipotetizado posibles causas de la recuperación, como la hiperplasia glial, fenómenos de rearborización neuronal, y rehidratación neuronal²². Asimismo, los estudios demuestran una recuperación del metabolismo cerebral,

mayor en zonas frontales y menor en los ganglios basales, durante las primeras semanas de abstinencia⁸⁶, aunque parecen persistir ciertas alteraciones residuales de perfusión frontal en abstinentes a largo plazo¹².

En cuanto a las alteraciones neuropsicológicas, parece existir una remisión rápida durante las primeras semanas y meses de abstinencia^{11,87,88}. El ritmo de mejora decrece después. Las capacidades motoras en particular parecen tener un ritmo de recuperación más lento^{11,50}. En cuanto a si se llega a alcanzar un estatus neuropsicológico normal, la respuesta es positiva en algunos casos, sobre todo en alcohólicos jóvenes, aunque algunos estudios muestran alteraciones persistentes a lo largo del tiempo⁵. Como ya se ha comentado, la edad parece correlacionarse negativamente con la capacidad de recuperación, especialmente en lo que se refiere al pensamiento abstracto y la flexibilidad cognitiva. Según Rourke y Grant⁵⁰ el proceso de recuperación neuropsicológica puede llevar varios años y depender, tanto de las áreas que se hallan alteradas como de la edad en la que el sujeto deja de beber. Otros autores apuntan a que la mejora podría deberse a una reorganización funcional de los sistemas cerebrales⁸⁹, en la que sería fundamental la capacidad plástica neuronal.

Numerosos autores enfatizan la importancia de tener en cuenta la relación que se establece entre el deterioro cognitivo asociado al consumo abusivo de alcohol, la evolución del alcoholismo, y la adhesión y éxito en el tratamiento^{5,10,11,41,50}. Estos aspectos, sobre todo los relativos a la implicación del córtex frontal, parecen en buena medida lógicos, puesto que éste se ha asociado en los últimos años al comportamiento adictivo^{90,91}, en especial el área orbitofrontal, que cuenta con numerosas conexiones con las áreas del cerebro implicadas en el refuerzo y tradicionalmente ligadas al abuso de drogas. A los déficit en el control inhibitorio del córtex frontal pueden añadirse las alteraciones en cuanto a capacidad de abstracción y habilidades de aprendizaje, que deberían repercutir negativamente en el adecuado cumplimiento y aprovechamiento de la terapia. Sin embargo, lo cierto es que la relación entre estos extremos no está clara, aunque existen algunos estudios que correlacionan la hipoperfusión frontal y los déficit ejecutivos con la dificultad para mantener la abstinencia⁹², así como la relación entre déficit ejecutivos y marcadores indirectos de evolución positiva del tratamiento⁹³. Posiblemente la existencia de estos resultados contradictorios obedezca tanto a la variabilidad existente en las poblaciones de alcohólicos como a la rápida recuperación que se da en los primeros meses de abstinencia en gran parte de casos. Esto ha llevado a algunos

autores a promover modelos alternativos que expliquen la relación entre deterioro cognitivo y rehabilitación de la conducta adictiva, en este caso, el alcoholismo⁹⁴, a fin de clarificar la relación existente entre ambos.

Conclusiones

Numerosos estudios han constatado la existencia de déficit neuropsicológicos asociados al consumo abusivo de alcohol. Sin embargo, muchos de estos estudios refieren dificultades a la hora de encontrar sujetos de estudio homogéneos en todas aquellas variables que podrían contaminar los resultados. Se conocen por tanto las variables que pueden influir en la presencia

de déficit cognitivos, pero no el peso específico que juega cada una, cómo dichas variables se relacionan entre sí y en qué medida el compromiso neuropsicológico afecta a las posibilidades de recaída y al éxito en el tratamiento. Son necesarios estudios más finos que establezcan relaciones entre las alteraciones estructurales y funcionales y aspectos cognitivos específicos. Por otro lado, y de cara al ejercicio clínico, la existencia de policonsumo y comorbilidad psiquiátrica son aspectos especialmente importantes a tener en cuenta. En cualquier caso, debe recordarse que la existencia de déficit neuropsicológicos es especialmente marcada en las primeras semanas de tratamiento y en aquellos alcohólicos que todavía no han iniciado un proceso terapéutico, además de ser una variable más a considerar a la hora de motivar para la abstinencia.

Bibliografía

1. Estruch R. Efectos del alcohol en la fisiología humana. En: Pascual F, Torres M, Gual A, editores. Monografía Alcohol. Adicciones, 2002;4(Suplemento 1):43-62.
2. Guerri C. Cómo actúa el alcohol en nuestro cerebro. *Trastornos Adictivos* 2000;2:14-25.
3. Parsons OA. Neurocognitive deficits in alcoholic and social drinkers: a continuum? *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:954-61.
4. Eckardt MJ, File SE, Gessagl, Grant KA, Guerri C, Hoffman LP, et al. Effects of moderate alcohol consumption on the Central Nervous System. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:998-1040.
5. Crews FT. Alcohol and neurodegeneration. *CNS Drug Reviews* 1999;5:379-94.
6. Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic Todorovic V, Farber NB, Bittigau P, Ikonomidou C. Drug-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Brain Pathol* 2002;12:488-99.
7. Rintala J. Neuropathology of Aging and Long-term Ethanol Consumption. Morphological and immunohistochemical studies on Rat Cerebellum, Locus Coeruleus and Frontal Cortex. *Acta Universitatis Tampereensis* 851. Tampere: University of Tampere, 2002.
8. Menegola E, Broccia M, Di Renzo F, Giavini E. Acetaldehyde in vitro exposure and apoptosis: a possible mechanism of teratogenesis. *Alcohol* 2001;23:35-9.
9. Hamby-Mason R, Chen JJ, Schenker S, Pérez A, Henderson GI. Catalase mediates acetaldehyde formation from ethanol in fetal and neonatal rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1063-72.
10. Guardia Serecigni J. Neuroimagen y drogodependencias. *Trastornos Adictivos* 2001;3:95-110.
11. Corral-Varela M, Cadaveira F. Aspectos neuropsicológicos de la dependencia del alcohol: naturaleza y reversibilidad del daño cerebral. *Rev Neurol* 2002;35:682-7.
12. Moselhy HF, Georgiou G, Khan A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001;36:357-68.
13. Korbo L. Glial cell loss in the hippocampus of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:164-8.
14. White AM, Matthews DB, Best PJ. Ethanol, memory and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus* 2000;10:88-93.
15. Martín Centeno A, Rojano Capilla P. Presentaciones del paciente con problemas de alcohol en Atención Primaria. *Medicina General* 2001;30:33-8.
16. Martínez Martínez A, Rábano Gutiérrez A. Efectos del alcohol etílico sobre el sistema nervioso. *Revista Española de Patología* 2002;35:63-76.
17. Oscar-Berman M, Shagrin B, Evert DL, Epstein C. Impairments of brain and behavior. The neurological effects of alcohol. *Alcohol Health & Research World*, 1997;21:65-75.
18. Karhune PJ, Erkinjuntti T, Laippala P. Moderate alcohol consumption and loss of cerebellar Purkinje cells. *BMJ* 1994;308:1663-7.
19. Pfefferbaum A, Lim KO, Desmond JE, Sullivan EV. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men: a Magnetic Resonance Image study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:752-7.
20. Hommer DW, Momenan R, Kaiser E, Rawlings R. Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *Am J Psychiatry* 2001;158:198-204.
21. Tyas SL. Alcohol use and the risk of developing Alzheimer's disease. *Alc Res Health* 2001;25:299-306.
22. Bendszus M, Weijers HG, Wiesbeck G, Warmuth-Metz M, Bartsch A, Engels S, et al. Sequential MR Imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1926-32.
23. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997;79:983-98.
24. Kril JJ, Halliday GM. Brain shrinkage in alcoholics; a decade on and what have we learned? *Prog Neurobiol* 1999;58:381-7.
25. Nacher V. Asociación genética entre la amplitud reducida del P300 y el alelo A1 del gen que codifica el receptor D2 de dopamina (DRD2) como posibles marcadores biológicos del alcoholismo. *Rev Neurol* 2000;30:756-63.

26. Díaz Hurtado R, Gual Solé A, Serrano Pariente I, Costa Juste S, Ferri Carbonell MJ, Grau Fonollosa C. Programa ALFIL: evaluación de marcadores de riesgo e intervención preventiva en hijos de alcohólicos. *Adicciones* 2001;13:33-49.
27. Taber KH, Hurley RA, Abi-Dargham A, Porjesz B. Cortical inhibition in alcohol dependence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:173-6.
28. Adams KM, Gilman S, Koeppe RA, Klun KJ, Brunberg JA, Dede D, et al. Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:205-10.
29. Hommer D, Andreasen P, Rio D, Williams W, Ruttimann U, Momenan R, et al. Effects of m-chlorophenylpiperazine on regional brain glucose utilization: a Positron Emission Tomographic comparison of alcoholic and control subjects. *J Neurosci* 1997;17:2796-806.
30. Samson Y, Baron JC, Mfeline A, Bories J, Crouzel C. Local cerebral glucose utilization in chronic alcoholics: a positron tomographic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1165-70.
31. Nicolás JM, Catafau AM, Estruch R, Lomena FJ, Salamero M, Herranz R, et al. Regional cerebral blood flow-SPECT in chronic alcoholism: relation to neuropsychological testing. *J Nucl Med* 1993;34:1452-9.
32. White AM. Alcohol-induced blackouts: What have we learned in the past 50 years? *Alcohol Research* 2000;5:187-88.
33. Martín del Moral M, Gerona Llamazares JL, Lizoasain Hernández I. Alcohol (V): Fundamentos biopsicosociales del alcoholismo. Consecuencias psiquiátricas del abuso de alcohol. Tratamiento de la dependencia alcohólica. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JL, Lizoasain I, editores. *Drogodependencias*. Editorial Médica Panamericana, 1999; p. 283-316.
34. Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Pekkonen E, Hallberg A, Hietanen M, Näätänen R, et al. Increased distractibility by task-irrelevant sound changes in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1850-4.
35. Monnot M, Nixon S, Lovallo W, Ross E. Altered emotional perception in alcoholics: deficits in affective prosody comprehension. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:362-9.
36. Monnot M, Lovallo WR, Nixon SJ, Ross E. Neuropsychological basis of deficits in affective prosody comprehension among alcoholics and fetal alcohol-exposed adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:321-8.
37. Akshoomoff NA, Delis DC, Kiefner MG. Block constructions of chronic alcoholic and unilateral brain-damaged patients: A test of the right hemisphere vulnerability hypothesis of alcoholism. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1989;4:275-81.
38. Noël X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferazza R, Hanak C, Le Bon O, et al. Supervisory attentional system in nonamnestic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1152-8.
39. Hoaken P, Giancola P, Pihl R. Executive cognitive functions as mediators of alcohol-related aggression. *Alcohol Alcohol* 1998;33:47-54.
40. Ihara M, Berrios GE, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:731-7.
41. Sullivan E, Fama R, Rosenbloom M, Pfefferbaum A. A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology* 2002;16:74-83.
42. Eckardt MJ, Stapleton JM, Rawlings RR, Davis EZ, Grodin DM. Neuropsychological functioning in detoxified alcoholics between 18 and 35 years of age. *Am J Psychiatry* 1995;152:53-9.
43. Fox AM, Coltheart M, Solowij N, Michie PT, Fox GA. Dissociable cognitive impairments in problem drinkers. *Alcohol Alcohol* 2000;35:52-4.
44. Kokavec A, Crowe SF. A comparison of cognitive performance in binge versus regular chronic alcohol misusers. *Alcohol Alcohol* 1999;34:601-8.
45. Brown SA, Tapert SF, Granholm E, Delis DC. Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:164-71.
46. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Relationship between alcohol withdrawal seizures and temporal lobe white matter volume deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:348-54.
47. Becker HC. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health and Research World* 1998;22:25-33.
48. George MS, Teneback CC, Malcolm TJ, Moore J, Stallings LE, Spicer KM, et al. Multiple previous alcohol detoxifications are associated with decreased medial temporal and paralimbic function in the postwithdrawal period. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1077-84.
49. Demir B, Ulug BD, Ergün EL, Erbas B. Regional cerebral blood flow and neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. *Psychiatry Res* 2002;115:115-25.
50. Rourke SB, Grant I. 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* 1999;5:234-46.
51. Munro CA, Saxton J, Butters MA. The neuropsychological consequences of abstinence among older alcoholics: a cross sectional study. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1510-6.
52. Crews FT, Braun CJ, Hoplight B, Switzer RC, Knapp DJ. Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1712-23.
53. De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, et al. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157:737-44.
54. Iimuro Y, Frankenberger MV, Arteel GE, Bradford BU, Wall CA, Thurman RG. Female rats exhibit greater susceptibility to early alcohol-induced liver injury than males. *Am J Physiol* 1997;272:G1186-G1194.
55. Fabian MS, Parsons OA, Sheldon MD. Effects of gender and alcoholism on verbal and visual spatial learning. *J Nerv Ment Dis* 1984;172:16-20.
56. Nixon SJ, Tivis LJ. Neuropsychological responses in COA's. *Alcohol Health & Research World* 1997;21:232-5.
57. Addams KM, Gilman S, Johnson-Greene D, Koeppe RA, Junck L, Klun KJ, et al. The significance of family-history status in relation to neuropsychological test performance and cerebral glucose metabolism studied with Positron Emission Tomography in older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:105-10.
58. Kizilbash AH, Vanderploeg RD, Curtiss G. The effects of depression and anxiety on memory performance. *Archives of General Neuropsychology* 2002;17:57-67.

59. Raine A, Buchsbaum MS, Stanley J, Lottenberg S, Abel L, Stoddard J. Selective reductions in prefrontal metabolism in murderers. *Biol Psychiatry* 1994;36:365-73.
60. Soderstrom H, Hultin L, Tullberg M, Wikkelso C, Ekholm S, Forsman A. Reduced frontotemporal perfusion in psychopathic personality. *Psychiatry Res* 2002;114:81-94.
61. Bassarath L. Neuroimaging studies of antisocial behaviour. *Can J Psychiatry* 2001;46:728-32.
62. Moeller FG, Dougherty DM. Antisocial personality disorder, alcohol and aggression. *Alc Res Health* 2001;25:5-11.
63. Justus AN, Finn PR, Steinmetz JE. P300, disinhibited personality, and early-onset alcohol problems. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:457-66.
64. Kuruoglu AC., Arikian Z, Vural G, Karatas M, Arac M, Isik E. Single Photon Emission Computerised Tomography in chronic alcoholism: antisocial personality disorder may be associated with decreased frontal perfusion. *Br J Psychiatry* 1996;169:348-54.
65. Bondi MW, Drake AI, Grant I. Verbal learning and memory in alcohol abusers and polysubstance abusers with concurrent alcohol abusers. *J Int Neuropsychol Soc* 1998;4:319-28.
66. Bolla KI, Funderburck FR, Cadet, JL. Differential effects of cocaine and cocaine alcohol on neurocognitive performance. *Neurology* 2000;54:2285-92.
67. Strickland TL, Stein RA, Khalsa-Denison ME, Andre K. Neuropsychological effects of chronic cocaine use following sustained abstinence. *Arch Clin Neuropsychol* 1996;11:456-7.
68. Majewska MD. Cocaine addiction as a neurological disorder: implications for treatment. En: Majewska MD, editor. *Neurotoxicity and neuropathology associated with cocaine abuse*. NIDA Research Monograph 163. U.S. Department of Health and Human Services. Rockville: National Institutes of Health, 1996; p. 1-26.
69. Ladero Quesada JM. Alcohol (III). Otras complicaciones orgánicas del abuso de alcohol (I). En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JL, Lizoasain I, editores. *Drogodependencias. Farmacología, patología, psicología y legislación*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1999; p. 259-70.
70. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Madrid: Editorial Meditor, 1992.
71. Hervás Benito I, Pérez Velasco R. SPECT cerebral en un caso de síndrome de Wernicke-Korsakoff. *Rev Neurol* 2001;33:631-4.
72. Ladero Quesada JM. Alcohol (IV). Otras complicaciones orgánicas del consumo del alcohol (II). Alcohol y gestación. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JL, Lizoasain I, editores. *Drogodependencias. Farmacología, patología, psicología y legislación*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1999; p. 2271-82.
73. Mattson S, Schoefeld AM, Riley EP. Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. *Alc Res Health* 2001;25:186-91.
74. Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal exposure. *Neurology* 2001;57:235-44.
75. Roebuck TM, Mattson SM, Riley EP. Interhemispheric transfer in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1863-71.
76. Gusella JL, Fried PA. Language skills damage easily from light social drinking. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1984;6:13-17.
77. Mattson SN, Goodman AN, Caine C, Delis DC, Riley EP. Executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1808-15.
78. Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. Behavioral and psychosocial profiles of alcohol-exposed children. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1070-6.
79. Steinhausen H, Spohr HL. Long-term outcome of children with Fetal Alcohol Syndrome: psychopathology, behavior, and intelligence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:334-8.
80. American Psychiatric Association (APA). *DSM IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson, 2002.
81. Brun A, Andersson J. Frontal dysfunction and frontal cortical synapse loss in alcoholism: the main cause of alcohol dementia? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:289-94.
82. Parés A, Caballería J. Patología orgánica. En: Pascual F, Torres M, Gual A, editores. *Monografía Alcohol. Adicciones* 2002; 4(Suplemento 1):155-74.
83. Emsley R, Smith R, Roberts M, Kapnias S, Pieters H, Maritz S. Magnetic resonance imaging in alcoholic Korsakoff's syndrome: evidence for an association with alcoholic dementia. *Alcohol Alcohol* 1996;31:479-86.
84. Victor M. Alcoholic dementia. *Can J Neurol Sci* 1994;21:88-99.
85. Lopera F. Anamnesis del paciente con demencia. *Rev Neurol* 2001;32:1187-91.
86. Volkow ND, Wang GJ, Hitzeman R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, et al. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J Psychiatry* 1994;151:178-83.
87. Wegner AJ, Günthner A, Fahle M. Visual performance and recovery in recently detoxified alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2001;36:171-9.
88. Mann K, Günther A, Stetter F, Ackermann K. Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics; a controlled test-retest study. *Alcohol Alcohol* 1999;34:567-74.
89. Pfefferbaum A, Desmond JD, Galloway C, Menon V, Glover GH, Sullivan EV. Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: An fMRI Study. *NeuroImage* 2001;14:7-20.
90. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002;159:1642-52.
91. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000;10:318-25.
92. Noël X, Sferrazza R, Van der Linden M, Paternot M, Verhas M, Hanak C, et al. Contribution of frontal cerebral blood flow measured by ^{99m}Tc-bisate SPECT and executive function deficits to predicting treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2002;37:347-54.
93. Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshin A, Hara T, Kashima H, et al. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1236-44.
94. Bates M.E, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: Implications for treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2002;10:193-212.