

TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE:
UTILIDAD DE LA CITICOLINA

Resumen. Objetivo. El deterioro cognitivo leve (DCL) cursa con una ligera pérdida de memoria sin afectación significativa de otras funciones cognitivas. Alrededor del 12% de estos pacientes progresan anualmente a enfermedad de Alzheimer, por lo que es importante buscar fármacos que puedan prevenir o enlentecer la evolución a demencia. Los programas de entrenamiento de memoria, con técnicas de relajación, de repetición de hechos o datos, de imágenes, de categorización de la información y uso de reglas mnemotécnicas, pueden ser eficaces. Entre los fármacos que pueden mejorar las facultades cognitivas se encuentran piracetam, selegilina, vitamina E, extracto de Ginkgo biloba, estrógenos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina. El objetivo de este trabajo es evaluar si la citicolina puede ser eficaz en esta situación clínica. Desarrollo. En varios modelos animales se ha comprobado que la citicolina mejora las pruebas de aprendizaje y memoria. Asimismo, la citicolina mejora la memoria y otras funciones cognitivas en pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica o con demencia y en ancianos con déficit de memoria sin demencia. Por otra parte, en un metanálisis de 12 ensayos clínicos, realizado por la Colaboración Cochrane, se concluye que la citicolina mejora la memoria, la conducta y la impresión clínica global en ancianos que sufren enfermedades cerebrales crónicas. Conclusión. La citicolina podría ser eficaz en el tratamiento del DCL, aunque se necesitan más estudios para comprobar si el efecto se mantiene a largo plazo y si consigue retrasar la progresión a demencia. [REV NEUROL 2002; 35: 675-82]

Palabras clave. CDP-colina. Citicolina. Demencia. Deterioro cognitivo leve. Enfermedades cerebrovasculares. Revisión. Trastornos cognitivos.

TRATAMENTO DA DETERIORAÇÃO COGNITIVA LIGEIRA:
UTILIDADE DA CITICOLINA

Resumo. Objetivo. A deterioração cognitiva ligeira (DCL) cursa com uma ligeira perda de memória sem envolvimento significativo de outras funções cognitivas. Cerca de 12% destes doentes, progridem anualmente para doença de Alzheimer, pelo que é importante procurar fármacos que possam prevenir e atrasar a evolução da demência. Os programas de treino da memória, com técnicas de relaxamento, de repetição de factos ou dados, de imagens, de categorização da informação e uso de regras mnemotécnicas, podem, ser eficazes. Entre os fármacos que podem melhorar as facultades cognitivas, encontram-se piracetam, selegilina, vitamina E, extracto de Ginkgo biloba, estrogénios, anti-inflamatórios não esteróides (AINE), inibidores da acetilcolinesterase e memantina. O objectivo deste trabalho é o de avaliar se a citicolina pode ser eficaz nesta situação clínica. Desenvolvimento. Em vários modelos animais, comprovou-se que a citicolina melhora a memória e outras funções cognitivas em doentes com doença vascular cerebral crónica ou com demência, e em idosos com défice de memória sem demência. Por outro lado, numa meta-análise de 12 ensaios clínicos, realizado pelo Cochrane Collaboration, conclui-se que a citicolina melhora a memória, o comportamento e a impressão clínica global em idosos que sofrem de doenças cerebrais crónicas. Conclusão. A citicolina poderá ser eficaz no tratamento da DCL, embora sejam necessários novos estudos para comprovar se o efeito se mantém a longo prazo e se consegue atrasar a progressão da demência. [REV NEUROL 2002; 35: 675-82]

Palavras chave. Citicolina. CDP-colina. Demência. Deterioração cognitiva ligeira. Doenças vasculares cerebrais. Perturbações cognitivas. Revisão.

Aspectos neuropsicológicos de la dependencia del alcohol: naturaleza y reversibilidad del daño cerebral

M. Corral-Varela, F. Cadaveira

NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS OF ALCOHOL DEPENDENCE:
THE NATURE OF BRAIN DAMAGE AND ITS REVERSIBILITY

Summary. Aims. To analyse present-day knowledge of the nature and reversibility of the neuropsychological deficits associated with alcohol dependence. Special attention will be paid to its relation with other anomalies in the brain structure and functioning displayed in alcoholic patients. Methods. The chronic ingestion of alcohol entails a series of structural and functional alterations in the central nervous system (CNS), which are revealed by neuroimaging, psychophysiological and neuropsychological techniques. The latter shows important variations in the degree to which cognitive deficits are present and how serious they are. These range from patients who do not display any kind of disorder to those who develop dementia. In most cases neuropsychological difficulties are to be observed in perceptual motor, visuospatial, memory and performance functions, which are linked with other structural and functional disorders. The exact nature of the neuropsychological disorders is still under discussion but the frontal lobe dysfunction hypothesis, although limited, is the one that is most widely supported due to the compatible relation between the reversibility of the atrophy and other indices of the function of the anterior frontal region, and the improvement in neuropsychological performance. Conclusions. The chronic ingestion of alcohol triggers a deficit in certain specific neuropsychological functions that are linked with structural and functional disorders in particular regions of the CNS and which can be recovered to an important extent when consumption ends. The joint use of neuropsychological, psychophysiological and neuroimaging techniques will help to answer the question about the exact nature of these deficits. [REV NEUROL 2002; 35: 682-7]

Key words. Abstinence. Alcoholism. Exploration. Frontal dysfunction. Neuropsychological evaluation. Susceptibility of the right hemisphere.

INTRODUCCIÓN

El abuso y la dependencia del alcohol se encuentran entre las conductas adictivas más frecuentes de nuestra sociedad, hecho

que supone un importante problema sanitario ya que existe una clara relación dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y la frecuencia y gravedad de numerosas enfermedades. El alcohol es

Recibido: 08.02.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 15.05.02. Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correspondencia: Dra. Montserrat Corral. Departamento de Psicología

Clínica e Psicobiología. Facultade de Psicoloxía. Universidade de Santiago de Compostela. Campus Sur, s/n. E-15782 Compostela - A Coruña. Fax: +34 981 521 581. E-mail: mcorral@usc.es

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

el responsable de un 3,44% de las defunciones en España y de un 20% de las urgencias hospitalarias [1]. Además de los costes sanitarios, el efecto neurotóxico de esta sustancia altera de forma significativa la estructura y la función cerebral, lo que contribuye a la aparición de alteraciones neuropsicológicas que interfieren en la actividad familiar, social y laboral de los alcohólicos y en el cumplimiento de los programas terapéuticos. Una revisión de las investigaciones que han analizado los déficit asociados al alcoholismo crónico mediante diferentes técnicas pone de manifiesto que estas alteraciones son debidas en parte al efecto neurotóxico del alcohol, pero también a otros factores, como las complicaciones hepáticas, la historia familiar de alcoholismo, los déficit nutritivos y la comorbilidad psiquiátrica. Esta multicausalidad explica la variabilidad del deterioro neuropsicológico provocado por el alcohol. Sólo un porcentaje de los alcohólicos manifiestan déficit cognitivos, de los que una pequeña parte pueden alcanzar un grado de deterioro entre moderado y grave.

En la actualidad son cada vez más los estudios que intentan analizar la naturaleza de la afectación neuropsicológica de estos pacientes, mediante el estudio de la relación con otras alteraciones estructurales y funcionales, evidenciadas mediante técnicas como los potenciales evocados (PE), la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) o más recientemente por espectroscopia. El objetivo del presente trabajo es analizar la naturaleza y la reversibilidad del daño cerebral asociado al abuso y a la dependencia del alcohol, a partir de los estudios que han realizado evaluaciones neuropsicológicas, así como de los que han empleado técnicas de neuroimagen estructural y funcional.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES

Los estudios que han empleado técnicas morfométricas computarizadas informan de alteraciones en el número, tamaño, arquitectura y conectividad sináptica neuronal en los encéfalos de alcohólicos crónicos. Más acusadas en los lóbulos frontales, las alteraciones afectan más a la sustancia blanca subcortical que a la gris cortical. Estas lesiones aparecen con independencia de la presencia de otras complicaciones, como cirrosis hepática, déficit nutritivos, etc., si bien tienden a ser más graves cuando concurren estos factores, que pueden provocar a su vez alteraciones específicas, como la afectación de los núcleos anterior y dorsomedial del tálamo y los cuerpos mamilares en el caso de la encefalopatía de Wernicke [2,3].

Las alteraciones se observan también mediante técnicas de neuroimagen, como la tomografía axial computarizada (TAC) y la RM. Según el estudio y la variable que se considere, entre un tercio y tres cuartos de los pacientes alcohólicos presentan alteraciones estructurales: Bergman et al [4] observaron en una muestra de 106 pacientes que un 59,6% presentaban cambios corticales, un 33,3% dilatación de los ventrículos laterales y un 48,3% dilatación del III ventrículo; Muuronen et al [5] refieren un 72% de pacientes con atrofia cerebral determinada mediante una TAC, mientras que Charness [2] señala que entre la mitad y dos tercios de los alcohólicos se caracterizan por presentar un ensanchamiento de los ventrículos y surcos cerebrales. De nuevo, el patrón es diferente al provocado por otros factores concurrentes, como el déficit de tiamina, que causa la encefalopatía de Wernicke, en el que el hallazgo más frecuente es la atrofia de los cuerpos mamilares.

El examen de las alteraciones funcionales asociadas al alcoholismo crónico se ha abordado mediante técnicas psicofisiológicas, de neuroimagen y neuropsicológicas. En cuanto al funcionamiento psicofisiológico, el análisis de la actividad cerebral mediante los PE indica que los sujetos alcohólicos manifiestan una demora en las latencias de distintos componentes endógenos y exógenos (picos I-V, N2, P3) [6], un decremento en la amplitud de la onda P300 [7,8], así como un incremento del componente tardío de la negatividad de disparidad (*mismatch negativity*) [9,10]. El decremento en la amplitud de P300, el componente más estudiado, se ha interpretado como un índice de desinhibición o hiperexcitabilidad del SNC, que refleja un desequilibrio en los mecanismos homeostáticos que controlan el balance entre excitación e inhibición del SNC [11].

Estas alteraciones electrofisiológicas son evidentes en un porcentaje relativamente elevado de alcohólicos, entre el 50 y el 70% cuando la exploración se lleva a cabo mientras están en activo o inmediatamente después de la desintoxicación, pero cuando se realiza después de meses de abstinencia se observan algunos cambios. Una parte de las alteraciones en los PE, especialmente en los de latencia corta, parece disminuir conforme aumenta el período de abstinencia [6,12]. Sin embargo, otras características, como la demora de la latencia y la disminución de la amplitud de la P300, se mantienen incluso después de períodos prolongados sin consumir alcohol [7,13]. Esto, unido a la presencia de tales alteraciones en hijos de alcohólicos antes de que inicien el consumo de la sustancia, ha hecho relacionar dichos déficit no sólo con sus efectos neurotóxicos, sino también con la vulnerabilidad familiar a desarrollar el trastorno [14,15].

Las técnicas de neuroimagen funcional han permitido obtener información sobre el metabolismo cerebral en alcohólicos crónicos. Los estudios que han empleado PET para cuantificar el metabolismo regional cerebral de glucosa coinciden en destacar el hipometabolismo frontal medial en alcohólicos sin otras alteraciones neurológicas [16-18]. El contraste de los datos obtenido mediante la PET con los precedentes de la neuroimagen estructural permite descartar que el hipometabolismo responda a una menor proporción de tejido en esta región, una alteración frecuente en alcohólicos, como se indicó anteriormente [17]. Los trabajos que han empleado SPECT para determinar la perfusión cerebral en alcohólicos coinciden también en señalar tanto el hipometabolismo frontal bilateral como su independencia de la atrofia cerebral determinada mediante una TAC [19]. Asimismo, la espectroscopia con RM ha revelado cambios metabólicos en la sustancia blanca del lóbulo frontal en alcohólicos desintoxicados, en concreto, se aprecian reducciones en los niveles de N-acetil-aspartato, un marcador de la integridad neuronal [20].

En cuanto al deterioro neuropsicológico asociado al alcoholismo, nuevamente los datos indican un elevado número de pacientes afectados, con porcentajes en torno al 50% o superiores. La bibliografía sobre el tema señalaba hace ya una década que el abuso crónico de alcohol conlleva alteraciones en las capacidades visuoespaciales, perceptivomotoras, mnemónicas, ejecutivas y de abstracción y solución de problemas [21,22]. Los alcohólicos obtienen un rendimiento inferior al esperado en tareas visuoespaciales, como el subtest de cubos de la escala de inteligencia Wechsler para adultos (WAIS); perceptivomotoras, como el subtest de claves de la WAIS o el test del trazo de la batería Halstead-Reitan; de memoria, como el aprendizaje

auditivo verbal de Rey, o aquellas tareas que requieren capacidades ejecutivas, como el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST). La investigación actual pretende determinar cuáles son los procesos cognitivos específicos responsables de este menor rendimiento y cuál es su base neuropatológica (Tabla).

Se han formulado diferentes hipótesis sobre la naturaleza del deterioro neuropsicológico asociado al alcoholismo, entre las más relevantes se hallan la de la sensibilidad diferencial del hemisferio derecho, la del daño cerebral difuso y la del daño frontal. La primera de ellas se basa en que los alcohólicos manifiestan déficit en aquellas funciones en las que está especializado el hemisferio derecho, frente al aparente mantenimiento de aquellas funciones asociadas al hemisferio izquierdo [23]. Suelen manifestar un peor rendimiento en tareas que implican capacidades visuoespaciales y visuoespaciales, mientras que las capacidades verbales se mantienen casi intactas o se recuperan rápidamente con la abstinencia [24-26]. Se ha atribuido el bajo rendimiento que obtienen los alcohólicos en tareas visuoespaciales, como el subtest de cubos de la WAIS, y especialmente los errores de configuración que cometen en esta tarea a una alteración en el procesamiento visual global (los alcohólicos estarían menos influidos por los patrones globales de los estímulos ya en los estados iniciales del procesamiento de la información visual), un proceso que se ha asociado con la actividad del hemisferio derecho [26], si bien es necesario distinguir entre déficit en funciones asociadas al hemisferio derecho y déficit estructurales en el hemisferio derecho, de modo que la afectación de dichas funciones respondería más a cómo se organizan en el córtex que al lugar en el que se localiza la lesión cerebral. El apoyo para esta hipótesis procede también de estudios que analizan el rendimiento en otro tipo de tareas, como el paradigma de señalización espacial de Posner. Los alcohólicos no muestran una asimetría en el efecto de coste provocado por la presentación de claves inválidas en los hemiespacios izquierdo y derecho, ni un beneficio ante la presentación de claves válidas que activen el hemisferio derecho, un patrón compatible con una disfunción de dicho hemisferio [27].

La hipótesis del daño cerebral difuso, defendida en sus últimos años por Parsons, sugiere que el alcohol afecta al cerebro de forma difusa y que la relativa preservación de las capacidades verbales observada en los alcohólicos se debe a la escasa dificultad de las tareas empleadas para su evaluación y a que el sobreaprendizaje las hace menos vulnerables al deterioro. Los trabajos de este grupo [28,29] han obtenido apoyo para esta hipótesis al observar, por un lado, la existencia de diferencias significativas en el rendimiento de sujetos alcohólicos y controles en tareas que implican solución de problemas verboespaciales; y por otro, al determinar, tras un cuidadoso análisis de su

Tabla. Alteraciones neuropsicológicas asociadas a la dependencia del alcohol y relación con otras lesiones provocadas por la sustancia.

Funciones alteradas y pruebas empleadas en su evaluación	Capacidades visuoespaciales (cubos, figura compleja de Rey); perceptivomotoras (clave de números, test del trazo A y B); mnésicas (aprendizaje auditivo verbal de Rey, figura compleja de Rey-memoria, escalas de memoria de Wechsler); ejecutivas (fluidez verbal, WCST, BADS, tareas <i>go-no go</i> , Stroop) y razonamiento abstracto y conceptualización (test de categorías)
Naturaleza del daño	Hipótesis de la sensibilidad diferencial del hemisferio derecho Hipótesis del daño cerebral difuso Hipótesis del daño frontal
Recuperación con la abstinencia	Recuperación progresiva de las alteraciones, que llega a ser completa tras cuatro años de abstinencia. Las capacidades ejecutivas son las más resistentes a la recuperación y las motoras las más sensibles a la recaída
Relación con otras alteraciones estructurales y funcionales	Relación entre fluidez verbal y densidad neuronal frontal Relación entre índices psicofisiológicos y conductuales de la inhibición de la atención a estímulos distractores Correlación entre disminución de la dilatación del III ventrículo mejora de la memoria no verbal a corto plazo Relación entre hipometabolismo frontal medial capacidades ejecutivas y de conceptualización Correlación entre la recuperación de los niveles de N-acetil-aspartato en el cerebelo y en las áreas frontales y mejora en los tests de coordinación visuomotora y memoria verbal, respectivamente
WCST: <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> ; BADS: <i>Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome</i> .	

ejecución visuoespacial, que las alteraciones no pueden atribuirse a la disfunción de una región cerebral localizada. En la misma línea se sitúan estudios previos [30] en los que, tras comparar el rendimiento de sujetos con lesiones en el hemisferio derecho, en el izquierdo y alcohólicos en el subtest de cubos, se concluye que su patrón de rendimiento sugiere afectación en ambos hemisferios. Los alcohólicos no comparten totalmente las características de los lesionados en el hemisferio derecho, al cometer un menor número de errores de configuración y beneficiarse en mayor medida de la ausencia de restricciones en el límite de tiempo.

La hipótesis del daño frontal se apoyó inicialmente en la similitud del deterioro neuropsicológico de los alcohólicos y de sujetos con lesiones en la corteza prefrontal, especialmente en cuanto al rendimiento en tareas que implican conceptualización y capacidades ejecutivas, como el test de categorías o el WCST [31,32]. Los alcohólicos completan menos categorías y cometen más errores perseverativos en las tareas de clasificación [33-35], que se han atribuido a una menor capacidad de generar e identificar conceptos y para aislar la información relevante para la tarea. Una pormenorizada evaluación de las capacidades ejecutivas mediante diversas tareas, como el BADS (*Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome*), el Stroop, el WCST o el test de fluencia verbal en 17 alcohólicos desintoxicados, ha permitido constatar la presencia del síndrome disejecutivo en dos tercios de los casos [36]. Además, se ha descartado que las dificultades de rendimiento en estas tareas respondan a compo-

nentes no ejecutivos implicados en ellas, como la velocidad de procesamiento o la capacidad de almacenamiento en la memoria a corto plazo [37]. Estos déficit podrían constituir la base de otros problemas cognitivos detectados en alcohólicos, así como ser coherentes con los estudios de neuroimagen que muestran atrofia e hipometabolismo en el córtex prefrontal [38]. La hipótesis se ve apoyada también por estudios psicofisiológicos que muestran una disfunción en la inhibición cortical en los alcohólicos crónicos durante la realización de diversas tareas, como las *go-no go* [39,40].

RECUPERACIÓN CON LA ABSTINENCIA

Una cuestión de gran relevancia cuando se analizan las consecuencias del consumo crónico de alcohol es la recuperación de las alteraciones tras la abstinencia, que hay que tener en cuenta no sólo para determinar las posibilidades de permanencia o reincorporación de los pacientes a su actividad laboral, sino también como un factor más de motivación para la abstinencia.

Existe una considerable evidencia de la reversibilidad de la atrofia cerebral y la dilatación ventricular en aquellos alcohólicos que mantienen la abstinencia. Las imágenes obtenidas mediante TAC y RM muestran cambios durante los primeros meses, aunque los estudios de seguimiento más largos, de cinco años, reflejan que la recuperación no llega a ser total [2,5]. En cuanto a los posibles mecanismos que den cuenta de esta recuperación estructural, se han planteado tres hipótesis: rebrote de dendritas y axones, hiperplasia glial y rehidratación del tejido cerebral, si bien esta última hipótesis cuenta con un menor apoyo empírico [41]. La reversibilidad de las alteraciones metabólicas ha recibido menos atención, pero existe una recuperación evidente del hipometabolismo frontal determinado mediante SPECT tras dos meses de abstinencia [20].

En cuanto a la reversibilidad de las alteraciones neuropsicológicas asociadas al alcoholismo, algunas mejoran rápidamente en los primeros meses tras la abstinencia [42,43], mientras que en otras el cambio es gradual o se mantienen después de años sin consumir alcohol. La recuperación a corto y a largo plazo se ha abordado mediante estudios transversales, que comparan alcohólicos con diferentes períodos de abstinencia con grupos de referencia [44], y longitudinales, que realizan test-retest a ambos grupos [41,45]. Los resultados de ambas estrategias, a pesar de algunas incoherencias, apuntan a un buen grado de recuperación tras la abstinencia prolongada de las capacidades perceptivomotoras, visuoespaciales, ejecutivas, de abstracción y de memoria. La mejora suele ser importante durante los tres primeros meses, para evolucionar después lentamente hasta alcanzar, en algunos casos, la normalidad. Frente a esta recuperación, los pacientes que recaen muestran un declive que es más evidente en las tareas que exigen capacidades motoras (que son además las que muestran una menor mejora con la abstinencia) [46-48].

El grupo de Parsons ha publicado dos trabajos [49,50] en los que se valora el rendimiento neuropsicológico y el trazado de los PE, y se apunta una mejora en la eficiencia neuropsicológica de los alcohólicos tras 14 meses de abstinencia, debida sobre todo a una mejora en el tiempo de ejecución más que a la precisión. Esta mejora es menos acusada en los PE, que no alcanzan, tras este período de abstinencia, valores de normalidad.

Un reciente trabajo, en el que se analiza el papel de la edad y la longitud de abstinencia en la recuperación neuropsicológica, confirma y amplía los hallazgos precedentes. Se aprecia una mejora en la abstracción tras dos años de abstinencia, un empeoramiento en los tests motores si se produce recaída y un nivel de rendimiento equiparable al del grupo de referencia tras cuatro años de abstinencia [51]. La edad parece desempeñar un papel relevante en el grado de recuperación, de modo que los sujetos de edad avanzada (mayores de 55 años) muestran una menor mejora tras varios meses de abstinencia que los sujetos jóvenes [52].

RELACIÓN ENTRE ALTERACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES

Diversos estudios han tratado de relacionar los hallazgos estructurales y funcionales observados en los alcohólicos crónicos. Se ha constatado que existe una correlación positiva entre la densidad neuronal frontal y la fluidez verbal en los sujetos alcohólicos, que se manifiesta aun controlando los efectos de la edad y el cociente intelectual (CI) [53]. Los estudios longitudinales, alguno de ellos a cinco años, confirman también la significación funcional de determinados cambios estructurales entre aquellos alcohólicos que mantienen la abstinencia. En concreto, la disminución del ensanchamiento del III ventrículo evidenciada en la TAC o en la RM se correlaciona con una mejora neuropsicológica, especialmente en las pruebas de memoria no verbal a corto plazo [5,54].

También se han analizado las relaciones entre el rendimiento neuropsicológico y otras anomalías funcionales, como las que afectan al trazado de los potenciales evocados. En concreto, las alteraciones de la onda P300 observadas entre los alcohólicos (demora de latencia y menor amplitud) se correlacionan de un modo importante con el rendimiento de estos sujetos en determinadas tareas perceptivomotoras, especialmente en sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo [51,55]. Asimismo, el incremento en la amplitud del componente tardío de la negatividad de disparidad –de generación predominantemente frontal– se correlaciona positivamente con los tiempos de reacción ante los estímulos presentados inmediatamente después de los distractores. Es decir, los cambios conductuales y electrofisiológicos reflejan conjuntamente las dificultades para inhibir la atención involuntaria a estímulos distractores [10].

También se ha observado una gran relación entre el metabolismo frontal y el rendimiento neuropsicológico en tareas ejecutivas en alcohólicos desintoxicados, incluso sin atrofia cerebral. El estudio de Nicolás et al [19] señala que dos tercios de la muestra examinada mostraron dificultades en pruebas de categorización y flexibilidad cognitiva que se correlacionaban con una hipoperfusión frontal anterior sin atrofia cerebral, hallazgo que aparece corroborado en el trabajo de Adams et al [16] del mismo año, en el que se muestra la relación entre el rendimiento en el WCST y la tasa de metabolismo en una región más precisa del córtex frontal medial, el giro cingulado anterior. De nuevo, esta relación entre el deterioro de las capacidades ejecutivas y el hipometabolismo frontal se mantiene con independencia del grado de atrofia.

La reciente incorporación de la espectroscopia en las investigaciones que tratan de relacionar alteraciones estructurales y funcionales ha puesto de manifiesto la relación, tras un mes de

abstinencia, entre la recuperación de los niveles de N-acetilaspártato en el cerebelo y la mejora en el rendimiento en tareas de coordinación visuomotora, como el test d2, así como la recuperación en áreas frontales y la mejora del rendimiento en tareas de memoria verbal. Estos cambios pueden responder tanto a una reversibilidad de la disfunción neuronal como a un incremento del tejido neuronal [21].

CONCLUSIONES

En suma, la bibliografía actual confirma la presencia de alteraciones neuropsicológicas que afectan a funciones específicas en sujetos con abuso y dependencia del alcohol, así como su recuperación total o parcial con la abstinencia. Entre las funciones habitualmente afectadas se encuentran las capacidades visuoespaciales, las perceptivomotoras, la memoria y las capacidades ejecutivas y de conceptualización. La relevancia de estos déficits, especialmente los referidos a las capacidades ejecutivas (pla-

nificación, organización de la conducta, inhibición de respuestas, flexibilidad cognitiva), hace necesaria su consideración en la fase de tratamiento y puede convertirse en un estímulo más para lograr la abstinencia.

Existe una creciente evidencia de la relación entre el daño estructural y el funcional, además de que en algunos casos podemos ya afirmar cuáles son las funciones que mejoran ante qué recuperación estructural, si bien está todavía por determinar si todos los déficits responden a lesiones o a disfunciones localizadas, o si algunas alteraciones responden a un daño difuso. Las hipótesis de la disfunción frontal y la susceptibilidad del hemisferio derecho son limitadas en tanto que tratan de explicar sólo una parte de los déficits, y además tienden a ignorar las conexiones que existen entre éstas y otras regiones cerebrales. La cada vez más abundante utilización conjunta de técnicas estructurales y funcionales permitirá sin duda responder a las cuestiones relativas a la naturaleza de estos déficits y su base neuropatológica en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

- Observatorio Español sobre drogas. Informe N.º 4. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 1999.
- Charness ME. Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 2-11.
- Mann K, Mundle G, Strayle M, Wakat P. Neuroimaging in alcoholism: CT and MRI results and clinical correlates. *J Neural Transm* 1995; 99: 145-55.
- Bergman H, Borg S, Hindmarsh T, Idestrom CM, Mutzell S. Computed-tomography of the brain and neuropsychological assessment of alcoholic patients. *Adv Exp Med Biol* 1980; 126: 771-86.
- Muuronen A, Bergman H, Hindmarsh T, Telakivi T. Influence of improved drinking habits on brain atrophy and cognitive performance in alcoholic patients: a 5-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13: 137-41.
- Cadaveira F, Grau C, Roso M, Sánchez-Turet M. Multimodality exploration of event-related potentials in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 607-11.
- Porjesz B, Begleiter H. Neurophysiological factors associated with alcoholism. In Hunt W, Nixon SJ, eds. *Alcohol-induced brain damage*. Rockville: NIAAA; 1993. p. 84-120.
- Costa L, Bauer L, Kuperman S, Porjesz B, O'Connor S, Hesselbrock V, et al. Frontal P300 decrements, alcohol dependence, and antisocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1064-71.
- Polo MD, Escera C, Gual A, Grau C. Mismatch negativity and auditory sensory memory in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1744-50.
- Ahveninen J, Jääskeläinen L, 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.
- Begleiter H, Porjesz B. What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1125-35.
- Cadaveira F, Corominas M, Rodríguez-Holguín SR, Sánchez-Turet M, Grau C. Reversibility of brain-stem evoked potential abnormalities in abstinent chronic alcoholics: one year follow-up. *Electroencephalogr Clin Neurophysiology* 1994; 90: 450-5.
- Corominas M, Cadaveira F, Grau C, Sánchez-Turet M. Estudio de la reversibilidad de las alteraciones del sistema nervioso en alcohólicos crónicos abstinentes con potenciales evocados. *Anuario de Psicología* 1991; 49: 31-40.
- Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 1984; 225: 1493-6.
- Cadaveira F, Corominas M, Sánchez-Turet M, Grau C. Potenciales evocados como marcadores de riesgo para el alcoholismo. *Anuario de Psicología* 1991; 49: 19-30.
- 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.
- Samson Y, Baron JC, Feline A, Borjes J, Crouzel C. Local cerebral glucose utilisation in chronic alcoholics: a positron tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1165-70.
- Gilman S, Adams K, Koeppe RA, Berent S, Klun KJ, Modell JG, et al. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1990; 28: 775-85.
- Nicolás JM, Catafau AM, Estruch R, Lomena FJ, Salameo-Herránz R, Monforte R, et al. Regional cerebral blood flow-SPECT in chronic alcoholism: relation to neuropsychological testing. *J Nucl Med* 1993; 34: 1452-9.
- Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Videen JS, Brown GG, Patterson TL, et al. Chemical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: A ¹H magnetic resonance spectroscopy investigation of alcohol-associated frontal lobe injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 924-34.
- Parsons O, Nixon SJ. Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Behav Neurol* 1993; 11: 205-18.
- Junqué C, Jurado MA. Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo crónico. *Anuario de Psicología* 1991; 49, 41-50.
- Tsagarelis MG. The interhemispheric functional organization on human visuo-spatial perception. *Neuroreport* 1995; 6: 925-8.
- Ellenberg L, Rosenbaum G, Goldman MS, Whitman RD. Recoverability of psychological functioning following alcohol abuse: lateralization effects. *J Consult Clin Psychol* 1980; 48: 503-10.
- Kramer JH, Blusewicz MJ, Robertson LC, Preston K. Effects of chronic alcoholism on perception of hierarchical visual stimuli. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13: 240-5.
- Leber WR, Jenkins RL, Parsons OA. Recovery of visual-spatial learning and memory in chronic alcoholics. *J Clin Psychol* 1981; 37: 192-7.
- Evert DL, Oscar-Berman M. Selective attentional processing and the right hemisphere: effects of aging and alcoholism. *Neuropsychology* 2001; 15: 452-61.
- Beatty WW, Hames KA, Blanco CR, Nixon SJ, Tivis LJ. Visuospatial perception, construction and memory in alcoholism. *J Stud Alcohol* 1996; 57: 136-43.
- Tivis LJ, Parsons OA. An investigation of verbal spatial functioning in chronic alcoholics. *Assessment* 1995; 2: 285-92.
- Akshoomoff NA, Delis DC, Kiefner MG. Block constructions of chronic alcoholic and unilateral brain-damaged patients: a test of the right hemisphere vulnerability to alcoholism. *Arch Clin Neuropsychol* 1989; 4: 275-81.
- Ciesielski KT, Waldorf AV, Jung RE. Anterior brain deficits in chronic alcoholism. Cause or effect? *J Nerv Mental Disease* 1995; 183: 756-61.
- Steingass HP, Sartory G, Canavan GM. Chronic alcoholism and cognitive function: general decline or patterned impairment? *Personality and Individual Differences* 1994; 17: 97-109.
- Beatty WW, Katzung VM, Nixon SJ, Moreland VJ. Problem-solving deficits in alcoholics: evidence from the California Card Sorting Test. *J Stud Alcohol* 1993; 54: 687-92.
- Joyce EM, Robbins TW. Frontal lobe function in Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics: planning and spatial working memory. *Neuropsychologia* 1991; 8: 709-23.
- Tarter RE, Parsons OA. Conceptual shifting in chronic alcoholics. *J Abnorm Psychol* 1971; 77: 71-5.

36. Ihara H, Berrios GE, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 731-7.
37. Noel X, van der Linden M, Schmidt N, Sferazza R, Hanak C, Le Bon O, de Mol J, Korneich C, Pelc I, Verbanck P. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1152-8.
38. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol* 2001; 36: 357-68.
39. Biggins CA, MacKay S, Poole N, Fein G. Delayed P3A in abstinent elderly male chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 1032-42.
40. Taber K, Hurley RA, Abi-Dargham A, Porjesz B. Cortical inhibition in alcohol dependence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 173-6.
41. Bendazul M, Weijers H, 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.
42. Goldman MS, Williams DL, Klisz DK. Recoverability of psychological functioning following alcohol abuse: prolonged visual-spatial dysfunction in older alcoholics. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51: 370-8.
43. Leber WR, Jenkins RL, Parsons OA. Recovery of visual-spatial learning and memory in chronic alcoholics. *J Clin Psychol* 1981; 37: 192-7.
44. Fabian MS, Parsons OA. Differential improvement of cognitive functions in recovering alcoholic women. *J Abnorm Psychol* 1983; 92: 87-95.
45. Yohman JR, Parsons OA, Leber WR. Lack of recovery in male alcoholics' neuropsychological performance one year after treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; 9: 114-7.
46. Amlacher H, Wolfram H. The course of restitution of learning and concentrating ability in chronic alcoholics in the 1st year of abstinence. *Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie* 1989; 41: 521-30.
47. Drake AI, Butters N, Shear PK, Smith TL, Bondi M, Irwin M, et al. Cognitive recovery with abstinence and its relationship to family history for alcoholism. *J Stud Alcohol* 1995; 56: 104-9.
48. Reed RJ, Grant I, Rourke SB. Long-term abstinent alcoholics have normal memory. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 677-83.
49. Glenn S, Parsons OA, Sinha R. Assessment of recovery of electrophysiological and neuropsychological functions in chronic alcoholics. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 443-52.
50. Parsons OA. Neuropsychological measures and event-related potentials in alcoholics: interrelationships, long-term reliabilities, and prediction of resumption of drinking. *J Clin Psychol* 1994; 50: 37-46.
51. 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 Intl Neuropsychol Soc* 1999; 5: 234-46.
52. 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.
53. Ron MA. The brain of alcoholics: an overview. In Parsons OA, Butters N, Nathan PE, eds. *Neuropsychology of alcoholism: implications for diagnosis and treatment*. New York: The Guilford Press; 1987. p. 11-20.
54. Sullivan EV, Pfefferbaum A, Lim KO. Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology* 2000; 14: 178-88.
55. Whipple SC, Parker ES, Noble EP. An atypical neurocognitive profile in alcoholic fathers and their sons. *J Stud Alcohol* 1988; 49: 240-4.

ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DE LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL: NATURALEZA Y REVERSIBILIDAD DEL DAÑO CEREBRAL

Resumen. *Objetivo.* Analizar el conocimiento actual de la naturaleza y la reversibilidad de los déficit neuropsicológicos asociados a la dependencia del alcohol, prestando especial atención a su relación con otras anomalías de la estructura y la función cerebral presentes en los pacientes alcohólicos. *Desarrollo.* El consumo crónico de alcohol conlleva una serie de alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central (SNC), que se evidencian mediante técnicas de neuroimagen, psicofisiológicas y neuropsicológicas. Estas últimas muestran una importante variabilidad en cuanto a la presencia y gravedad de los déficit cognitivos, desde pacientes sin afectación hasta aquellos que desarrollan demencia. En la mayor parte de los casos se observan dificultades neuropsicológicas en las funciones perceptivo-motoras, visuoespaciales, de memoria y ejecutivas, que se correlacionan con otras alteraciones estructurales y funcionales. La naturaleza de las alteraciones neuropsicológicas está todavía en discusión, pero la hipótesis de la disfunción del lóbulo frontal, aunque limitada, es la que cuenta con un mayor apoyo debido a la relación compatible entre la reversibilidad de la atrofia y de otros índices de la función de la región frontal anterior y la mejora del rendimiento neuropsicológico. *Conclusiones.* El consumo crónico de alcohol provoca déficit en algunas funciones neuropsicológicas específicas, que se relacionan con alteraciones estructurales y funcionales en regiones concretas del SNC y que son susceptibles de una importante recuperación con la abstinencia. La utilización conjunta de técnicas neuropsicológicas, psicofisiológicas y de neuroimagen ayudará a responder a la naturaleza de estos déficit. [REV NEUROL 2002; 35: 682-7]

Palabras clave. Abstinencia. Alcoholismo. Disfunción frontal. Evaluación neuropsicológica. Revisión. Susceptibilidad del hemisferio derecho.

ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL: NATUREZA E REVERSIBILIDADE DA LESÃO CEREBRAL

Resumo. *Objetivo.* Analisar o conhecimento actual da natureza e reversibilidade dos défices neuropsicológicos associados à dependência do álcool, prestando especial atenção à sua relação com outras anomalias da estrutura e função cerebral presentes nos doentes alcoólicos. *Desenvolvimento.* O consumo crónico do álcool conduz a uma série de alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central (SNC), que se evidenciam por técnicas de neuroimagem, psico-fisiológicas e neuropsicológicas. Estas últimas mostram uma importante variabilidade quanto à presença e gravidade dos défices cognitivos, desde doentes sem afecções, até aos que desenvolvem demência. Na maioria dos casos, observam-se dificuldades neuropsicológicas das funções perceptivo-motoras, visuoespaciais, de memória e executivas, que se correlacionam com outras alterações estruturais e funcionais. A natureza das alterações neuropsicológicas encontra-se ainda em discussão, contudo a hipótese da disfunção do lobo frontal, embora limitada, é a que conta com um maior apoio devido à relação compatível entre a reversibilidade da atrofia e outros índices da função da região frontal anterior e a melhoria do rendimento neuropsicológico. *Conclusões.* O consumo crónico de álcool provoca défice em algumas funções neuropsicológicas específicas, que se relacionam com alterações estruturais e funcionais em regiões concretas do SNC e que são susceptíveis a uma importante recuperação com a abstinência. A utilização conjunta de técnicas neuropsicológicas, psicofisiológicas e de neuroimagem ajudará a responder à natureza destes défices. [REV NEUROL 2002; 35: 682-7]

Palavras chave. Abstinência. Alcoolismo. Avaliação neuropsicológica. Disfunção frontal. Revisão. Susceptibilidade do hemisfério direito.