

Consumo intensivo de alcohol en jóvenes

GUÍA CLÍNICA

COORDINADORA

M^a Teresa Cortés Tomás

AUTORES

Julia González

M^a Teresa Cortés

Patricia Motos

M^a Teresa Bobes

Gerardo Flórez

Celso Iglesias

Julio Bobes

Josep Guardia

Socorro Rodríguez

Montserrat Corral

Sonia Doallo

Fernando Cadaveira

Jose Antonio García del Castillo

Ana M^a Carrascosa

Francisco Pascual

Jose Antonio Giménez Costa



GUÍA CLÍNICA SOBRE

Consumo intensivo de alcohol en jóvenes

Coordinadora

M^a Teresa Cortés Tomás

Autores

Julia González

M^a Teresa Cortés

Patricia Motos

M^a Teresa Bobes

Gerardo Flórez

Celso Iglesias

Julio Bobes

Josep Guardia

Socorro Rodríguez

Montserrat Corral

Sonia Doallo

Fernando Cadaveira

Jose Antonio García del Castillo

Ana M^a Carrascosa

Francisco Pascual

Jose Antonio Giménez Costa

Indice

Presentación PNSD	00
Prólogo	00
1. Principales marcadores epidemiológicos del consumo intensivo de alcohol	00
Julia Alonso	
2. Cómo definir y medir el Consumo Intensivo de Alcohol	00
M^a Teresa Cortés Tomás y Patricia Motos Sellés	
3. Evaluación del Consumo Intensivo de Alcohol en jóvenes: indicadores e instrumentos bio-psico-sociales y aspectos relacionados	00
M^a Teresa Bobes-Bascarán, Gerardo Flórez, Celso Iglesias y Julio Bobes	
4. Consecuencias bio-psico-sociales derivadas del Consumo Intensivo de Alcohol	00
4.1. Investigación básica en animales	00
Consuelo Guerri	
4.2. Fisiología y fisiopatogenia	00
Josep Guardia	
4.3. Funcionamiento neurocognitivo	00
Socorro Rodríguez Holguín, Montserrat Corral Varela, Sonia Doallo Pesado y Fernando Cadaveira Mahía	
4.4. Aspectos psicosociales	00
M^a Teresa Cortés y Patricia Motos	
5. De la prevención universal a la indicada e intervención	00
5.1. Factores o determinantes bio-psico-sociales a considerar en la planificación de cualquier actuación dirigida a paliar este consumo	00
Jose Antonio García del Castillo	
5.2. Aspectos jurídicos del Consumo Intensivo de Alcohol	00
Ana Carrascosa	
5.3. Eficacia de acercamientos ambulatorios	00
Francisco Pascual	
5.4. Abordaje psicosocial ante el Consumo intensivo de alcohol en jóvenes	00
Jose Antonio Giménez Costa	

Capítulo 4

Consecuencias bio-psico-sociales derivadas del Consumo Intensivo

4.1. Investigación básica en animales

Consuelo Guerri

Investigador y Jefe del Laboratorio del. Patología Celular
del Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia

Características funcionales del cerebro adolescente

Estudios de cerebros humanos en desarrollo, utilizando resonancia magnética nuclear, han confirmado los resultados en animales experimentales, y demostrado que el cerebro adolescente está en fase de desarrollo, representado un estadio de transición entre el niño y el adulto, y alcanzando su madurez hacia los 21-23 años.

Durante la etapa de la adolescencia, aunque el tamaño cerebral es similar al del adulto, ocurren importantes cambios en los circuitos de conexión en el interior del mismo. Algunos de los cambios más trascendentales tienen lugar en la corteza prefrontal (CPF) y en los sistemas límbicos y mesolímbico. El proceso de maduración cerebral ocurre asincrónicamente, iniciándose en las regiones posteriores y avanzando hacia la zona frontal (Gogtay et al., 2004). Así, las regiones límbicas subcorticales, como el estriado, el núcleo accumbens (NAc) o la amígdala, involucradas en el sistema de recompensa y de motivar conductas de búsqueda de estímulos placenteros, aumentan su actividad durante la adolescencia, pero su maduración ocurre antes que la región cortical prefrontal, implicada en la toma de decisiones, la planificación y la inhibición de conductas impulsivas (Bava y Tapert, 2010). Este desequilibrio entre las áreas maduras que motivan la búsqueda de recompensa y las áreas inmaduras (CPF), que planifican e inhiben este impulso, favorece que el individuo adopte conductas exploratorias de alto riesgo hacia estímulos novedosos (Hittner y Swickert, 2006). Por ello, la inmadurez de la arquitectura del cerebro, que lo dota de alta impulsividad y baja inhibición, se considera una de las principales causas que pueden conllevar al inicio del consumo de alcohol en la adolescencia (Silveri, 2012).

La CPF es una de las regiones cerebrales en donde se observan mayores cambios y remodelaciones tanto en su volumen como en su conectividad con otras áreas cerebrales (Gogtay et al., 2004, Sowell et al., 2010). Estas remodelaciones incluyen:

- 1) disminución de la sustancia gris, que se asocia con una reducción de las conexiones neuronales que no se utilizan. De hecho, aproximadamente un 50% de las sinapsis son eliminadas durante la adolescencia manteniéndose solo las que van a utilizarse, las cuales adquieren una mayor funcionalidad, eficacia y especialización (Lenroot y Giedd, 2006).

- KENDLER, K.S., OHLSSON, H., SUNDQUIST, K., y SUNDQUIST, J. (2014). Peer deviance, parental divorce, and genetic risk in the prediction of drug abuse in a nationwide Swedish sample. Evidence of environment-environment and gene-environment interaction. *JAMA Psychiatry*; 71, 439-445.
- LISDAHL, K.M., THAYER, R., SQUEGLIA, L.M., MCQUEENY, T., TAPERT, S.F. (2013). Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Research*, 211, 17-23.
- O'KEEFE, J.H., BYBEE, K.A., y LAVIE, C.J. (2007). Alcohol and Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardiology*, 50, 1009-1014.
- SLOBODA, Z. (2014). Reconceptualizing drug use prevention processes. *Adicciones*, 26, 3-9.
- STEWART, B.W., y WILD, C.B. (2014). *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- TONELLO, D., PROVIDÊNCIA, R., GONÇALVES, L. (2013). Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq Bras Cardiol*, 101, 183-189.
- WHITE, A., HINGSON, R. (2013). The burden of alcohol use. Excessive alcohol consumption and related consequences among college students. *Alcohol Research: Current Reviews*, 35, 201-214.
- WILLFORD, J., LEECH, S., y DAY, N. (2006). Moderate prenatal alcohol exposure and cognitive status of children at age 10. *Alcohol Clin Exp Res*, 30, 1051-1059.

4.3. Funcionamiento neurocognitivo

**Socorro Rodríguez Holguín, Montserrat Corral Varela,
Sonia Doallo Pesado y Fernando Cadaveira Mahía**

Universidad de Santiago de Compostela

Metodología

Para la identificación de la evidencia científica relativa a las consecuencias del consumo intensivo de alcohol sobre el funcionamiento neurocognitivo derivada de estudios electrofisiológicos, neuropsicológicos y de neuroimagen, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline/PubMed y PsycInfo. La elección de estas bases se justifica en que entre ellas cubren de modo exhaustivo las revistas científicas en las que se han publicado estudios sobre esta temática suficientemente avalados por los procedimientos estándar de revisión por pares y supervisión editorial de la relevancia, el contenido y la metodología de los trabajos.

La búsqueda en las bases indicadas se restringió al período temporal comprendido entre enero de 2000 y febrero de 2015 y a población humana. Tras una exploración de las palabras clave más adecuadas, se utilizaron los términos 'Binge drinking', 'Heavy alcohol use', 'Heavy alcohol consumption', 'Heavy drinking' o 'Heavy episodic drinking' y 'Adolescent' o 'Adolescence and young adults', cruzados con los términos 'Event-related potentials' o 'ERPs', 'Brain activity', 'Magnetic resonance imaging', 'MRI', 'fMRI', 'Neuropsycholog*', 'cognitive' (dependiendo del tipo de estudios objeto de búsqueda), en cualquier campo de las bases. Se establecieron como criterios de inclusión:

GUÍA CLÍNICA SOBRE CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL EN JÓVENES

1. Idiomas inglés o español.
2. Publicados tras revisión por pares.
3. Publicación posterior a 1999 (2000-2015).
4. Población humana.
5. Edad inferior a 25 años (superior a 14 años).
6. Uso de EEG/Potenciales evocados o MEG (estudios electrofisiológicos) o IRM/DTI/IRMf (estudios de neuroimagen).
7. Inclusión de consumidores de alcohol con patrón intensivo intermitente.
8. Si incluye sustancias distintas del alcohol, ésta es la principal.
9. Estudios empíricos o de revisión.
10. Exclusión de estudios que tengan como foco otras condiciones (trastornos psiquiátricos, síndrome fetal alcohólico, ...) u objetivos (efectos agudos del alcohol, funcionamiento neurocognitivo como factor de riesgo y no como consecuencia del alcohol...).

Finalmente, a partir de la bibliografía de la literatura revisada, se llevó a cabo una búsqueda manual con el objetivo de localizar trabajos adicionales.

En relación a los estudios electrofisiológicos, la búsqueda dio lugar a 58 publicaciones en Pub-Med/Medline. Tras eliminar aquellas no ajustadas al objeto de la búsqueda, según los criterios de inclusión, resultó una selección de 26 trabajos, todos ellos publicados en revistas científicas; tres de los trabajos eran de revisión y los 23 restantes de tipo empírico.

En cuanto a los estudios neuropsicológicos, la búsqueda dio lugar a 252 resultados en Pubmed/Medline y 175 en PsycInfo. Finalmente se seleccionaron 20 artículos empíricos (6 estudios de cohorte y 14 estudios transversales). No se han publicado hasta el momento revisiones sistemáticas, ni metaanálisis.

La búsqueda de los estudios de neuroimagen dio lugar a 97 publicaciones en Pubmed/Medline y 65 en PsycInfo. Siguiendo los criterios de inclusión, se seleccionaron 42 artículos empíricos. La búsqueda manual identificó dos revisiones sistemáticas de los estudios de neuroimagen.

Cabe indicar, finalmente, que las recomendaciones propuestas provienen de las evidencias de los estudios de cohorte y transversales que cuentan con un razonable control de la confusión y el sesgo.

Evidencia derivada de estudios mediante neuroimagen

Los estudios de neuroimagen que han investigado los efectos del consumo de alcohol en el cerebro humano adolescente han examinado cómo impacta tanto en la estructura (mediante Imagen por Resonancia Magnética, IRM) como en la función (mediante IRM funcional, IRMf) cerebral. Esta investigación, en línea con la desarrollada con animales, apunta a las estructuras que, como el córtex prefrontal, el hipocampo o el cerebelo, se encuentran todavía en desarrollo en este período, como especialmente vulnerables a los efectos neurotóxicos del alcohol. Para revisiones sistemáticas puede consultarse Feldstein Ewing, Sakhardande y Blakemore (2014) y Welch, Carson y Lawrie (2013).

¿Se asocia el consumo intensivo de alcohol en la adolescencia con cambios estructurales en el cerebro?

Los primeros **estudios de IRM** trataron de identificar anomalías en el volumen macroestructural de sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) en adolescentes y jóvenes adultos con trastornos por uso

de alcohol (AUD; abuso/dependencia del alcohol). Estos estudios sugieren que los adolescentes son especialmente vulnerables a la neurotoxicidad relacionada con el alcohol en el hipocampo, al menos cuando el AUD se acompaña de otros trastornos (abuso o dependencia de otras sustancias, trastorno de conducta, otras psicopatologías). Así, se ha informado que presentan menor volumen de esta estructura, bien con carácter general (De Bellis et al., 2000), o lateralizada al hemisferio izquierdo (Nagel, Schweinsburg, Phan y Tapert, 2005; Medina, Schweinsburg, Cohen-Zion, Nagel y Tapert, 2007). No obstante, los estudios existentes con adolescentes con AUD sin comorbilidad (Fein et al., 2013) o con jóvenes universitarios con un patrón de consumo intensivo intermitente de alcohol (CIA) sin AUD (Howell et al., 2013) no han hallado diferencias significativas con los grupos de control. Lo que sí parece más general es la existencia de correlaciones entre el volumen del hipocampo y las variables de consumo (De Bellis et al., 2000; Howell et al., 2013; Medina et al., 2007).

La corteza prefrontal (CPF) parece ser otra de las regiones especialmente vulnerable a los efectos neurotóxicos del alcohol en la adolescencia. Se han informado menores volúmenes de la CPF y de la SB en esta región en adolescentes con AUD con (De Bellis et al., 2005) o sin (Medina et al., 2008) comorbilidad psiquiátrica. Por su parte, Fein et al. (2013) informaron de menores volúmenes de SG en una región cerebral que incluía la corteza temporal izquierda y se extendía a la corteza parietal y frontal del mismo hemisferio. De estos estudios, sólo De Bellis et al. (2005) informaron de correlaciones significativas entre esta reducción de volumen y las variables de consumo de alcohol.

Más recientemente, Squeglia et al. (2012) han informado de anomalías en el grosor cortical (SG) en regiones frontales izquierdas, en adolescentes con CIA, que diferían en función del sexo. Observaron, además, una correlación negativa entre grosor cortical y rendimiento neuropsicológico en pruebas de atención, construcción visoespacial e inhibición, lo que interpretaron en términos de un menor neurodesarrollo (p.e. posible alteración de procesos de poda sináptica) en adolescentes con CIA. En línea con esta hipótesis, otro estudio ha hallado mayor volumen de SG en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en un grupo de universitarios CIA que en el grupo control, asociado con peor ejecución en pruebas neuropsicológicas de memoria de trabajo, así como con variables de consumo de alcohol (cantidad y velocidad de consumo) (Doallo et al., 2014). No obstante, también hay un trabajo que ha informado de un menor grosor cortical, en este caso en la corteza cingulada anterior y posterior, que correlacionaba con variables de consumo de alcohol, en jóvenes con CIA en comparación con jóvenes con un patrón de consumo ligero (Mashhoon et al., 2014).

Tomados en conjunto, los estudios que han examinado la relación entre el AUD o el CIA en adolescentes y jóvenes y el volumen cerebral o grosor cortical, indican que este consumo está asociado con cambios estructurales en regiones cerebrales frontales, aunque todavía no es posible asegurar cuál es la dirección de esos cambios (i.e. incrementos/decrementos) o su significado funcional.

El consumo de alcohol durante la adolescencia parece afectar también a estructuras subcorticales en desarrollo, entre las que se encuentra el cerebelo. Aunque el nivel de evidencia es más escaso, se ha informado de menores volúmenes cerebelares en adolescentes varones con AUD (De Bellis et al., 2005), así como de una relación (inversa) entre variables de consumo y el volumen de esta estructura en adolescentes con CIA (Lisdahl, Thayer, Squeglia, McQueen y Tapert, 2013), sin diferencias en función del sexo. También se ha informado de mayor volumen del estriado ventral bilateral en un grupo de universitarios CIA, que correlacionaba inversamente con las puntuaciones del AUDIT (Howell et al., 2013). Señalar, por último, las diferencias (variables según el sexo) en el volumen de estructuras como el tálamo y el putamen informadas en adolescentes con AUD por Fein et al. (2013).

En años recientes han surgido estudios que examinan los cambios microestructurales de la SB asociados al uso/abuso de alcohol utilizando **Imagen por Tensor de Difusión** (DTI, del término inglés *Diffusion Tensor Imaging*). Una mayor anisotropía fraccional (FA; *Fractional Anisotropy*) y una menor Difusividad Media (MD; *Mean Diffusivity*) se han utilizado como índices de la integridad de la SB. Los estudios publicados hasta el momento muestran resultados inconsistentes, posiblemente derivados de las diferencias entre las muestras. En adolescentes con AUD se han informado incrementos en FA y reducciones en MD en el cuerpo calloso (De Bellis et al., 2008, con una muestra con comorbilidad psiquiátrica y consumo de otras sustancias) y de incrementos en FA (sin diferencias en MD) en vías de SB del sistema límbico (fórnix y estría terminal), no asociados con variables de consumo (Cardenas et al., 2013, con un grupo sin comorbilidad psiquiátrica).

Por el contrario, los estudios en adolescentes con CIA sin comorbilidad psiquiátrica informan de reducciones en FA (sin diferencias en MD) en diversos tractos de proyección, asociación e interhemisféricos (Jacobus et al., 2009; Jacobus, Squeglia, Bava y Tapert, 2013; McQueeney et al., 2009) con correlaciones con variables de consumo (McQueeney et al., 2009). También se ha informado de una integridad más pobre de la SB en varios de estos tractos en adolescentes con altas puntuaciones en el AUDIT, comparados con adolescentes con bajas puntuaciones (Thayer, Callahan, Weiland, Hutchison y Bryan, 2013).

Una de las limitaciones de los estudios transversales es que no clarifican si las diferencias estructurales observadas en el cerebro de adolescentes y jóvenes con AUD y/o CIA, reflejan los efectos de la neurotoxicidad o si constituyen factores de vulnerabilidad premórbida. Hanson et al. (2010), en los resultados preliminares de un estudio longitudinal, mostraron que el volumen hipocampal antes del inicio del consumo de alcohol en adolescentes de 12-14 años no predecía el uso de sustancias aproximadamente 4,6 años más tarde. Esto sugeriría que las diferencias en volumen hipocampal informadas en adolescentes con un consumo abusivo de alcohol no precederían al consumo, sino que estarían relacionadas con los efectos neurotóxicos de la sustancia. Estudios longitudinales más recientes, en los que se controlan las potenciales diferencias premórbidas entre grupos, sugieren que el inicio del consumo de alcohol en la adolescencia puede afectar a los cambios madurativos en el grosor cortical de regiones prefrontales, a la tasa de incremento de la sustancia blanca en regiones frontales y temporooccipitales, así como a la integridad microestructural de la sustancia blanca en tractos corticales y subcorticales (Luciana, Collins, Muetzel y Lim, 2013). En la misma línea, Squeglia et al. (2014) han informado de un patrón de cambios del volumen cerebral en regiones subcorticales y temporales diferente a los controles (mayor reducción) en adolescentes que iniciaban el consumo de alcohol en un seguimiento a tres años. Cabe decir que este trabajo, a diferencia del anterior, informa de diferencias de volumen previas al inicio del consumo en regiones frontales (corteza cingulada y frontal inferior) en aquellos adolescentes con un futuro consumo excesivo de alcohol (véase también Cheetham et al., 2014).

¿Se observan alteraciones en la función cerebral?

Otro cuerpo de investigación ha examinado los **efectos del consumo de alcohol en la función cerebral utilizando IRMf**, que posibilita examinar patrones de actividad cerebral mediante la medida de cambios en el nivel de oxigenación en sangre (respuesta BOLD; *blood oxygen level dependent*). Estos estudios se han centrado principalmente en examinar los efectos del consumo de alcohol en la actividad cerebral relacionada con procesos de memoria de trabajo, aprendizaje verbal, memoria visoespacial, respuestas a estímulos asociados con el alcohol, inhibición de respuesta y procesamiento de información afectiva y motivacional.

Memoria de trabajo espacial: Se ha encontrado mayor actividad en regiones prefrontales y parietales implicadas en procesos de memoria de trabajo espacial en adolescentes con historias breves de consumo excesivo de alcohol (1-2 años) que en sus controles, en ausencia de diferencias en la ejecución conductual (Caldwell et al., 2005; Tapert et al., 2004); sin embargo, mujeres jóvenes con AUD prolongado, de inicio en la adolescencia, muestran menor activación cerebral y ejecución deficitaria (Tapert et al., 2001).

En adolescentes CIA se han observado también diferencias, en relación a controles, en el patrón de actividad en regiones frontales, temporales y cerebelares durante una tarea de memoria de trabajo, en ausencia de diferencias en la ejecución conductual, que variaba en función del sexo: mientras que las mujeres CIA presentaban menor actividad, que correlacionaba con una peor ejecución en pruebas neuropsicológicas de atención y velocidad de procesamiento, los hombres CIA presentaban mayor actividad que sus controles, asociada con una mejor ejecución en pruebas neuropsicológicas espaciales (Squeglia, Schweinsburg, Pulido y Tapert, 2011; ver también efectos similares de género en Caldwell et al., 2005). Por su parte, Campanella et al. (2013) han encontrado en jóvenes CIA mayor actividad BOLD durante una tarea de memoria de trabajo visual en ausencia de diferencias conductuales, que correlacionaba con variables de consumo.

El único estudio longitudinal hasta la fecha, (Squeglia et al., 2012) ha informado de menor actividad en regiones frontales y parietales relacionadas con la memoria de trabajo, antes del inicio de consumo de alcohol, en adolescentes que desarrollaban posteriormente (al cabo de 3 años) un patrón CIA; es más, después del comienzo del CIA, la actividad en estas regiones tendía a incrementarse, aunque la ejecución conductual permanecía intacta.

Tomados en conjunto, estos datos son consistentes con la hipótesis de la neurocompensación según la cual las anomalías neurales sutiles asociadas a un consumo excesivo de alcohol podrían ser compensadas inicialmente con un incremento de actividad cerebral, que dejaría de ser efectiva con la persistencia del consumo y el desarrollo de dependencia.

Aprendizaje verbal: Schweinsburg, McQueen, Nagel, Eyler y Tapert, (2010) hallaron mayor actividad frontoparietal en adolescentes con CIA que en controles durante una tarea de aprendizaje asociativo (pares asociados) (véase también Schweinsburg, Schweinsburg, Nagel, Eyler y Tapert, 2011), pero menor actividad en regiones occipitales, parahipocampales y el precúneo. Además, el grupo control presentaba una activación en el hipocampo durante la codificación de palabras nuevas que no estaba presente en el grupo CIA. Según los autores, esto indicaría el uso de sistemas de memoria alternativos (i.e. sistemas frontales relacionados con la memoria de trabajo) durante la codificación verbal, con el objetivo de compensar la actividad reducida en el lóbulo temporal medial, o, alternativamente, un sobreesfuerzo para suprimir información irrelevante durante la codificación verbal.

Memoria declarativa visoespacial: En un estudio de codificación y reconocimiento de figuras, Dager, Jamadar et al. (2014) informaron que jóvenes con AUD o con CIA presentaban mayor actividad en una serie de regiones frontales, parietales y temporales, así como en el hipocampo/giro hipocampal, durante la codificación exitosa de figuras posteriormente recordadas (*versus* olvidadas), en ausencia de diferencias conductuales con los controles. Estos resultados son, de nuevo, consistentes con la hipótesis de la neurocompensación.

Estímulos asociados con el alcohol: Adolescentes y jóvenes con distintos niveles de severidad del AUD muestran una actividad BOLD incrementada en regiones frontales y límbicas relacionadas con el procesamiento de las recompensas y el *craving* por drogas, así como en regiones posteriores implicadas en el procesamiento visual y atención, ante palabras (Tapert, Brown, Baratta y Brown,

2004) e imágenes (Dager et al., 2013; Tapert et al., 2003) relacionadas con el alcohol. Estas diferencias en actividad cerebral estaban asociadas con variables relacionadas con el consumo (Tapert et al., 2003). Dager, Anderson et al. (2014) han proporcionado la primera evidencia longitudinal de que la mayor respuesta cerebral ante estímulos asociados al alcohol en regiones implicadas en la formación de hábitos, toma de decisiones, motivación y atención predecía la emergencia de un consumo excesivo en jóvenes que presentaban previamente un consumo moderado.

Inhibición de respuesta: Una cuestión todavía abierta es el papel (causa o consecuencia) que desempeñan las alteraciones en las redes neurales implicadas en el control inhibitorio sobre el consumo problemático de alcohol durante la adolescencia y juventud. Los estudios longitudinales sugieren que la presencia, en la adolescencia temprana, de respuestas cerebrales alteradas (reducidas) en regiones corticales y subcorticales implicadas en la inhibición de respuesta, en ausencia de diferencias a nivel conductual, están asociadas con el posterior uso excesivo de alcohol (Norman et al., 2011; Wetherill, Squeglia, Yang y Tapert, 2013) y las consecuencias relacionadas con el mismo (Wetherill, Castro, Squeglia y Tapert, 2013). No obstante, la evidencia indica que los patrones anómalos de actividad no sólo preceden al inicio de alcohol, sino que también surgen como consecuencia del consumo excesivo; en este caso se manifiestan como una mayor actividad en estas regiones en adolescentes que presentan un consumo excesivo de alcohol (Wetherill, Squeglia et al., 2013; véase también Wetherill, Castro et al., 2013). Dicho esto, hay que indicar que la evidencia no es unívoca, toda vez que consta un estudio que informa de una menor actividad en una muestra de jóvenes AUD/CIA en comparación con jóvenes con un consumo ligero (Ahmadi et al., 2013).

Procesamiento de información afectiva y motivacional: Se han informado diferencias en la toma de decisiones afectivas en situaciones de riesgo asociadas a un patrón CIA en adolescentes y jóvenes (Worbe et al., 2014; Xiao et al., 2013), acompañadas de mayor actividad en regiones implicadas en el procesamiento afectivo y la asunción de riesgo. La asunción de riesgo parece ser mayor en situaciones en las que se anticipan mayores pérdidas (Worbe et al., 2014), indicando una alteración de la anticipación de las consecuencias negativas asociadas con elecciones arriesgadas. Amlung, Sweet, Acker, Brown y MacKillop (2014) han observado que jóvenes varones con AUD presentaban mayor activación de regiones frontales y parietales implicadas en control cognitivo, inhibición conductual y razonamiento prospectivo durante decisiones que implicaban demorar una recompensa mayor (decisiones contenidas) pero no ante decisiones que implicaban una recompensa inmediata más pequeña (decisiones impulsivas). Por su parte, Maurage, Bestelmeyer, Rouger, Charest y Belin (2013) han informado de un procesamiento alterado de emociones expresadas vocalmente en jóvenes con CIA, asociado con activación reducida en regiones temporales implicadas en el procesamiento de emisiones afectivas y una mayor actividad en regiones frontales habitualmente no involucradas en este proceso. Estos hallazgos fueron interpretados también en términos de neurocompensación.

¿Existen diferencias sexuales?

Para finalizar, en relación a las diferencias sexuales, indicar que la evidencia es poco consistente. Se ha informado que el sexo modera la relación entre el uso de alcohol y la morfometría de la CPF (Medina et al., 2008; Squeglia et al., 2012). También se han observado diferencias estructurales en función del sexo en el volumen del tálamo y putamen (Fein et al., 2013) y del cerebelo (De Bellis et al., 2005), así como en la integridad de la SB del cuerpo calloso (De Bellis et al., 2008), en adolescentes con AUD. En tareas de memoria de trabajo, se han descrito diferencias entre hombres y mujeres en el patrón de actividad cerebral observado en relación con los controles (hiperactivación o hipoactivación, respectivamente) (Caldwell et al., 2005; Squeglia et al., 2011). Aunque en general las

diferencias observadas se han interpretado en términos de una mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos neurocognitivos del alcohol en la adolescencia, hay que tener en cuenta que no todos los estudios encuentran este tipo de diferencias (Cardenas et al., 2013; De Bellis et al., 2000; Lisdahl et al., 2013; Medina et al., 2007).

Evidencia derivada de estudios electrofisiológicos

Las técnicas electrofisiológicas (EEG/MEG) aportan la posibilidad de evaluar la actividad cerebral durante la ejecución de tareas cognitivas de modo no invasivo con una elevada precisión temporal. De ahí su utilidad para el estudio de aquellos factores que puedan influir en ellas, como es el caso del uso abusivo de sustancias.

Los primeros trabajos que emplean técnicas electrofisiológicas de estudio de la actividad eléctrica cerebral para evaluar posibles anomalías neurocognitivas asociadas al patrón CIA en jóvenes aparecen en la segunda mitad de la pasada década. Así, las revisiones sobre esta temática previas a ese momento (p.e. Tapert y Schweinsburg, 2006; White y Swartzwelder, 2006; Zeigler et al., 2005) no recogen ningún trabajo de estas características.

¿Se asocia el consumo intensivo de alcohol en jóvenes sin dependencia con anomalías en el funcionamiento neuroeléctrico durante la actividad cognitiva?

Los 23 trabajos empíricos que han utilizado estas técnicas –EEG/Potenciales evocados (PE) y, en un caso, MEG– para evaluar a jóvenes con CIA, publicados desde 2007 hasta la actualidad, han informado de alteraciones en el funcionamiento cerebral de esta población en reposo (dos estudios) y, especialmente, durante la realización de tareas cognitivas; además, indican que dichas alteraciones aparecen asociadas a la persistencia en el patrón de consumo así como a las variables que determinan la intensidad del mismo (cantidad, velocidad, puntuación en el AUDIT). No hay, sin embargo, consistencia entre los estudios en el tipo de alteraciones que encuentran, y sólo parcialmente en las conclusiones que derivan de ellas.

Los dos estudios más antiguos (Ehlers et al., 2007; Odd y Barry, 2009) presentan características muestrales que aconsejan no tenerlos en consideración por no ser representativos de la población objeto de interés de esta revisión. Los restantes estudios identificados proceden fundamentalmente de tres grupos de investigación, todos han empleado muestras de estudiantes universitarios (entre 18 y 24 años) y llegan a las siguientes conclusiones:

Cadaveira y cols. han publicado seis trabajos (Crego et al., 2009, 2010, 2012; López-Caneda et al., 2012, 2013; López-Caneda, Rodríguez-Holguín, Corral et al., 2014) utilizando pruebas de carácter cognitivo (discriminación atencional, ejecución visual continua, tarea de inhibición Go/NoGo) con jóvenes clasificados, en función de su consumo de alcohol, como CIA (6 o más consumiciones de alcohol por ocasión al menos una vez a la semana, o bien una vez al mes, en este caso con un ritmo igual o superior a 3 consumiciones por hora) o controles (6 o más consumiciones por ocasión menos de una vez al mes y a un ritmo no superior a 2 por hora). Han encontrado anomalías neurofuncionales principalmente consistentes en una mayor amplitud de componentes de los PE tardíos (posteriores a 250 ms) asociados a procesos de atención, memoria de trabajo y control inhibitorio (N2b, P3b, P3-Go, P3-NoGo). No han encontrado diferencias en componentes más tempranos, asociados a procesos perceptivos (P1, N1), ni tampoco en las latencias de los PE. El seguimiento de esta muestra (evaluados por primera vez en el primer año de universidad, con 18-19 años, y dos años más tarde,

con 20-21 años) ha puesto de manifiesto que las anomalías iniciales se incrementan en magnitud (amplitud de P3 en discriminación visual, asociada a atención/memoria de trabajo) al tiempo que emergen otras nuevas (amplitud de P3-NoGo, asociada a procesos inhibitorios) con la persistencia en el patrón de consumo. En cambio, el abandono del patrón CIA parece frenar dichas anomalías.

Por su parte, Campanella et al. son autores de otras seis publicaciones (Maurage, Pessenti, Philippot, Joassin y Campanella, 2009; Maurage et al., 2012; Petit, Kornreich, Dan, Verbanck y Campanella, 2014; Petit, Kornreich, Noël, Verbanck y Campanella, 2012; Petit, Kornreich, Verbanck y Campanella, 2013; Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012). En este caso, el tipo de pruebas aplicadas es más heterogéneo. En el primero de sus estudios (Maurage et al., 2009) informaron de demoras en las latencias de diversos componentes perceptivos (P1) y atencionales (N2, P3) en una tarea auditiva de discriminación emocional en jóvenes tras nueve meses de consumo, sin afectación de las amplitudes. En un estudio posterior informaron también de demoras en latencias (P100, N100, N2b, P3a) en una tarea de discriminación facial, pero sólo en jóvenes con alto CIA (10 uds. por ocasión, 3 veces a la semana) y demora de latencia de P3b en los dos grupos CIA (alto y bajo, este último equiparable al referente más estándar de CIA, con 5 a 10 uds. por ocasión 2/3 veces por semana); en este estudio informaron también de decremento en las amplitudes de componentes perceptivos (N170, P2) y atencionales (P3b) en el grupo de alto CIA. En cambio, en los estudios más recientes del grupo los resultados más destacados afectan a las amplitudes, que en los CIA son mayores en componentes relacionados con la atención/memoria de trabajo (P3b) ante estímulos asociados al alcohol que ante estímulos neutros, una diferenciación que se incrementa con la persistencia en el consumo y no está presente en los controles.

Cabe indicar, como posible causa de estas disonancias, las características de las muestras empleadas: en los primeros estudios de Campanella et al. los participantes, de 18-19 años, tenían una historia corta de CIA, inferior a un año. En cambio, la muestra de la investigación de Cadaveira y cols. y los últimos trabajos del equipo de Campanella están conformadas por estudiantes con una historia previa de CIA no inferior a dos años. El criterio de frecuencia de episodios CIA difiere también entre ambos grupos (1 vez al mes como mínimo en el caso de Cadaveira et al., 3/4 veces a la semana, como mínimo, en el de Campanella et al.).

Un tercer bloque de estudios corresponde a Bartholow et al., con cuatro trabajos centrados en la reactividad a estímulos asociados al alcohol (Bartholow, Henry y Lust, 2007; Bartholow, Lust y Tragesser, 2010; Fleming y Bartholow, 2014; Shin, Hopfinger, Lust, Henry y Bartholow, 2010). Aunque en este caso se comparan grupos caracterizados por su sensibilidad al alcohol (baja vs. alta), las características de consumo los hacen similares a los grupos CIA/control de las investigaciones de los otros dos equipos. Sus resultados indican que los jóvenes universitarios CIA presentan mayor reactividad neurofisiológica (amplitud de P3b, P3-NoGo y N2-NoGo) ante estímulos asociados al alcohol que los controles, sin diferencias en la reactividad a otros estímulos, bien sean neutros o emocionales. En alguno de los estudios, informan de déficit en la ejecución conductual cuando deben inhibir la respuesta a estímulos asociados al alcohol.

Por último, cabe reseñar tres estudios más, de tres equipos diferentes, que completan la revisión realizada. Watson, Sweeney y Louis (2014) informan de mayor amplitud de P3a y P3b en los CIA en una tarea de discriminación visual, y una tendencia (no significativa) en la misma dirección de P3-NoGo en una tarea de inhibición de respuesta. Hay que indicar que el criterio de inclusión en el grupo CIA fue comparativamente débil, pues era suficiente con registrar una ingesta de seis unidades por ocasión dos veces en los últimos seis meses. Por su parte, Smith y Mattick (2013), con un criterio de inclusión igualmente débil y una muestra sólo de mujeres, utilizaron una tarea de inhibición tipo

'*Stop-signal*'; informaron de una tendencia (no significativa) a mayores amplitudes de P3 ante las inhibiciones exitosas y menores amplitudes ante las fallidas en las CIA que en el grupo control, junto con una menor negatividad del error (componente asociado a la monitorización de la ejecución) y peor ejecución conductual. Por último, Bauer y Ceballos (2014), con una muestra también compuesta únicamente por mujeres, utilizaron una tarea de estimación de tiempo y encontraron que el grupo CIA presentaba mayor amplitud del potencial asociado a este proceso.

Respecto de los estudios de actividad cerebral en reposo, hay dos trabajos publicados. Courtney y Polich (2010), mediante EEG, informaron de mayor potencia espectral en la banda beta rápida en un grupo de alto CIA frente al control, mientras que el grupo de bajo CIA ocupaba una posición intermedia. Correas et al. (2015), mediante MEG, han informado de mayor potencia espectral en la banda theta y menor en la banda alfa, así como de una conectividad funcional incrementada entre regiones frontales y temporales o parietales en las bandas delta, theta y beta junto con conectividad funcional reducida en la banda alfa.

¿Existe relación entre el grado de anomalías en el funcionamiento neuroeléctrico y las variables de consumo que determinan el patrón CIA? ¿Existen diferencias sexuales?

En todos los estudios de estos grupos en los que se han incluido análisis de correlación/regresión con las variables de consumo, estas han sido significativas; edad de inicio, cantidad consumida, velocidad del consumo o puntuación en el AUDIT se manifiestan como variables que correlacionan y explican parcialmente las anomalías neurofuncionales detectadas. En general, estas anomalías no van acompañadas de déficits en la ejecución conductual, lo que indica que esta técnica aporta la posibilidad de detectar disfunciones en la actividad cerebral en estadios en que el comportamiento aún no se ve afectado. Los escasos estudios longitudinales existentes evidencian, por su parte, que las anomalías neuroeléctricas se mantienen o incrementan, e incluso aparecen otras no detectadas, con la persistencia del patrón CIA, y se atenúan, con tendencia a desaparecer, cuando dicho patrón se abandona.

Por último, indicar que la gran mayoría de los estudios publicados no han encontrado interacciones entre el patrón de consumo y el sexo; apenas en dos de ellos (Petit et al., 2013; Watson et al., 2014) se ha informado de dicha interacción, y para señalar que las anomalías tenían mayor magnitud en varones, por lo que a este nivel no se manifiesta la supuesta mayor vulnerabilidad al alcohol de las mujeres que han indicado otros tipos de estudios.

¿Cuál es el significado funcional de las anomalías neuroeléctricas asociadas al CIA?

En cuanto a la significación funcional de las anomalías detectadas, dos son las explicaciones que con más insistencia se han propuesto. El incremento de las amplitudes de los PE se ha interpretado, a la luz de hipótesis también manejadas en estudios de neuroimagen funcional, en términos de neurocompensación: los CIA ejecutarían las tareas con resultados similares a sus controles a costa de un sobreesfuerzo cognitivo / mayor activación cerebral, que permitiría compensar leves disfunciones cerebrales; la persistencia en el patrón de consumo, que se asocia con un incremento de esas anomalías, acabaría por alcanzar un nivel en que la neurocompensación ya no sería suficiente y emergerían los déficits a nivel comportamental. Otra línea de explicación atiende al hecho de que el CIA está incidiendo, en esta población, sobre un cerebro aún en maduración; puesto que la amplitud de los componentes cognitivos de los PE disminuye desde la adolescencia hasta el inicio de la edad adulta, la mayor amplitud en los CIA podría ser resultado de una demora neuromadurativa

respecto de sus controles, hipótesis que también se ha apuntado desde otros enfoques (neuropsicológico, neuroimagen funcional); las características de estos estudios (que carecen de evaluaciones previas al inicio del consumo) no permite dilucidar si ese posible retraso neuromadurativo es previo o consecuencia del consumo.

Los estudios que han encontrado demoras en latencias y disminución de las amplitudes, por su parte, explican los resultados en términos de un enlentecimiento del funcionamiento cerebral y una menor activación neural; puesto que este tipo de anomalías se dan en los alcohólicos crónicos, interpretan que el patrón de afectación es similar y las diferencias entre ambas poblaciones serían cuantitativas, no cualitativas.

Por su parte, las investigaciones interesadas en el procesamiento diferencial de los estímulos asociados al alcohol en relación con otro tipo de información, interpretan que la mayor amplitud de los componentes relacionados con la percepción, atención y categorización de ese tipo de estímulos sería indicativa de un procesamiento priorizado y más intenso de los mismos, que se debería a su mayor valor motivacional y que se asociaría con una deficiente regulación de las respuestas a ellos; esto favorecería el desarrollo de un consumo problemático de alcohol.

Por último, señalar que varias de estas investigaciones se han interesado especialmente por el funcionamiento cerebral en el curso de tareas de inhibición, debido a la relación entre los déficits en este proceso y el abuso de sustancias; si el pobre control inhibitorio durante la adolescencia se ha considerado un factor de riesgo para el abuso de alcohol y este perjudica al control inhibitorio, se configura un círculo que favorecería la consolidación de un patrón de conducta inadecuado (para una revisión, ver López-Caneda, Rodríguez-Holguín, Cadaveira et al., 2014); son varios los trabajos revisados que, a partir las anomalías detectadas en los PE asociados a la inhibición de respuesta, apuntan en esta dirección (Fleming y Bartholow, 2014; López-Caneda et al., 2012, 2013; López-Caneda, Rodríguez-Holguín, Cadaveira et al., 2014; Petit et al., 2012b; Smith y Mattick, 2013; Watson et al., 2014).

Evidencia derivada de estudios neuropsicológicos

¿Los adolescentes con consumo intensivo muestran menor rendimiento neuropsicológico? ¿Qué funciones se ven afectadas?

Los estudios que han abordado el análisis del perfil neuropsicológico de los adolescentes y jóvenes adultos con un patrón de consumo intensivo, con o sin diagnóstico de trastorno por uso de alcohol, se han centrado bien en aquellas funciones que han mostrado afectación en estudios con animales, o bien en las sustentadas por redes neurales que han demostrado mayor vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos del alcohol en humanos. Las funciones evaluadas con mayor frecuencia son la atención, las habilidades visoespaciales, el aprendizaje y la memoria y las funciones ejecutivas.

En relación con la atención, al menos un estudio de cohorte y varios transversales han informado de menor rendimiento en test que requieren enfocar y mantener la atención (Brown, Tapert, Granholm y Delis, 2000; Hartley, Elsabagh y File, 2004; Squeglia, Spadoni, Infante, Myers y Tapert, 2009; Thoma et al., 2011). En el estudio prospectivo que evaluó a adolescentes antes de que iniciaran el consumo de alcohol (12-14 años) y siguió su trayectoria a lo largo de tres años, se informa de la asociación entre síntomas de resaca y enlentecimiento, en relación con el rendimiento en la primera evaluación, en una tarea de atención sostenida (Squeglia et al., 2009). Los resultados de los estudios transversales son menos concluyentes, ya que en algunos casos los índices de la capacidad atencional

incluyen tareas que implican, además de esta función, memoria de trabajo (como los subtest de Dígitos inversos o Aritmética de la WAIS, la memoria auditiva de trigramas de consonantes o el PASAT).

En relación con la memoria y el aprendizaje se han evaluado diferentes procesos. Los estudios sobre la memoria a corto plazo no aportan resultados consistentes. Sólo un estudio transversal con jóvenes universitarios ha informado de menor rendimiento tanto en la tarea verbal de Dígitos (WAIS), como en la visoespacial de Corsi (García-Moreno, Expósito, Sanhueza y Angulo, 2008), mientras que otros transversales y uno longitudinal, empleando también el rendimiento total en Dígitos, no informan de diferencias (Brown et al., 2000; Hartley et al., 2004; Squeglia et al., 2009).

Dos estudios de cohorte han analizado la memoria de trabajo. En un estudio longitudinal llevado a cabo con población española, los universitarios con una trayectoria estable de consumo intensivo de alcohol de al menos dos años de evolución cometieron más errores perseverativos en el *Self-Ordered Pointing Test* (SOPT) que quienes abandonaron el consumo a lo largo de ese período o se mantuvieron con un consumo ligero (Mota et al., 2014). No se observaron diferencias en el *span* de Dígitos inversos (WAIS), una tarea que requiere menor control cognitivo y en la que los adolescentes consumidores habían mostrado menor capacidad en la primera evaluación. En el segundo estudio de cohorte, que valoraba la evolución a lo largo de un mes de abstinencia (Winward, Hanson, Bekman, Tapert y Brown, 2014), no se hallaron diferencias en las tareas de Dígitos inversos y Aritmética (WAIS). En cuanto a los estudios transversales, los que han empleado variantes del SOPT no han observado diferencias de rendimiento, si bien solo informan del número total de aciertos (Johnson et al., 2008; Hartley et al., 2014; Xiao et al., 2009).

El aprendizaje y la memoria episódica, al tratarse de funciones dependientes de las redes más vulnerables a los efectos neurotóxicos del alcohol y para las que existe evidencia de afectación en estudios con animales, son las funciones más evaluadas. Existe evidencia de afectación de la memoria declarativa episódica en adolescentes con CIA tanto en estudios longitudinales (Mota et al., 2013; Squeglia et al., 2009; Winward, Hanson, Bekman et al., 2014) como transversales (Brown et al., 2000; Ferrett, Carey, Thomas, Tapert y Fein, 2010; García Moreno et al., 2008; Hartley et al., 2004; Parada et al., 2011). El estudio longitudinal de Squeglia et al. (2009), en el que se evalúa a adolescentes antes de que tomaran contacto con el alcohol y una vez que lo consumen alta o moderadamente, informa de empeoramiento del recuerdo demorado en una tarea de memoria visual. Mota et al. (2013) informan de diferencias en una tarea de memoria verbal, que se mantienen a lo largo de dos años entre los jóvenes con patrón estable de CIA, pero no entre quienes lo abandonan. Y Winward, Hanson, Bekman et al. (2014) informan de menor recuerdo demorado en una tarea de aprendizaje verbal que se mantiene tras un mes de abstinencia. En cuanto a los estudios transversales, se han hallado diferencias de rendimiento ante diferentes tareas (aprendizaje de listas de palabras, textos) y modalidades estímulares (material verbal y visual), si bien no de forma consistente en todos los trabajos. El perfil de rendimiento se caracteriza por menor eficiencia de la capacidad de aprendizaje, de modo que los jóvenes pueden adquirir nueva información pero recurren menos a estrategias activas de codificación semántica y muestran menor rendimiento tanto en el recuerdo inmediato como en el demorado. En el estudio de Brown et al. (2000), con adolescentes con AUD evaluados tras tres semanas de abstinencia, las diferencias en memoria verbal y visual se asocian con mayor número de episodios de retirada del alcohol.

Por último, al menos un estudio de cohorte y dos estudios transversales, ambos del mismo grupo, constatan menor rendimiento entre jóvenes con CIA en memoria prospectiva, una función mnésica muy relevante en la vida diaria, ya que supone la capacidad para recordar llevar a cabo una acción

en el futuro inmediato. En el estudio longitudinal de Winward, Hanson, Bekman et al. (2014) se informa de menor rendimiento tanto en la evaluación basal como al mes de abstinencia. En los estudios transversales que han abordado específicamente esta función (Heffernan, Clark, Bartholomew, Ling y Stephens, 2010; Heffernan y O'Neill, 2012) se señala que las dificultades observadas responden a la dificultad para recordar realizar acciones en un momento temporal determinado (frente a recordar acciones asociadas a un suceso dado). Es interesante destacar que a pesar de las diferencias de rendimiento observadas en las dos tareas objetivas empleadas por los autores, los jóvenes no eran conscientes de sus dificultades y no mostraron diferencias en la valoración subjetiva de su capacidad frente a los no consumidores. La memoria prospectiva, como la de trabajo, depende de la integridad de las redes prefrontales. El hecho de que las dificultades observadas respondieran a la dificultad de realizar acciones en un momento temporal determinado es consistente con la disfunción de estas redes, ya que esta acción requiere de un mayor control ejecutivo por parte del sujeto.

Algunos estudios se han interesado por las habilidades visoespaciales, debido a los hallazgos previos en estudios con jóvenes con trastorno por abuso de sustancias en los que se constataba un menor rendimiento en tareas visoperceptivas y visoconstructivas (Tapert, Granholm, Leedy y Brown, 2002). En el estudio longitudinal de Winward, Hanson, Bekman y cols. (2014) se informa de menor rendimiento en Cubos (WAIS) y en la copia de la Figura Compleja de Rey. En el caso de Cubos las diferencias desaparecían al mes de abstinencia del alcohol. Es difícil determinar, sin embargo, si las dificultades en estas tareas responden a diferencias en el procesamiento visoespacial o a las exigencias ejecutivas (planificación, solución de problemas) que comparten.

En relación con estas funciones, la vulnerabilidad del córtex prefrontal a los efectos neurotóxicos del alcohol constatada en los estudios sobre alcoholismo crónico, junto con los datos neuromaturos que sugieren que se trata de una región todavía en desarrollo durante la adolescencia-juventud temprana han dado lugar a un elevado número de estudios sobre el rendimiento en tareas que implican habilidades ejecutivas. Se engloban bajo este término funciones tales como la inhibición, la flexibilidad cognitiva, la planificación o la toma de decisiones, todas ellas dependientes de la integridad de las redes prefrontales.

En el estudio de cohorte de Squeglia et al. (2009) no se informa de diferencias en las habilidades ejecutivas evaluadas (inhibición y planificación) en los adolescentes seguidos durante tres años y evaluados en dos ocasiones, antes del inicio del consumo y una vez iniciada la ingesta de alcohol. Sin embargo, en el estudio longitudinal de Winward, Hanson, Bekman et al. (2014), con una muestra ligeramente mayor (16-18 años) y un patrón de consumo más grave, sí se informa de dificultades en inhibición (más errores en una condición de interferencia tipo *Stroop*) y flexibilidad cognitiva (cambio letra-número en el test del trazo de la batería D-KEFS) que se mantienen tras un mes de abstinencia. Por último, en el estudio de cohorte de Mota et al. (2013) con adultos jóvenes seguidos durante dos años (de los 18 a los 20) no se observan diferencias de rendimiento en un test de planificación (Mapa del zoo de la BADS), pero sí más errores perseverativos en una tarea de memoria de trabajo que requería auto-supervisión (SOPT). En los estudios transversales se ha observado asociación entre el número de bebidas por ocasión y el rendimiento en planificación (Test de la Torre de la batería D-KEFS) y flexibilidad cognitiva (WCST) (Thoma et al., 2011); y el consumo intensivo y la inhibición cognitiva (interferencia en el test *Stroop*) (Ferrett et al., 2010; García- Moreno et al., 2008) o el tiempo empleado en una tarea de planificación (*Stocking of Cambridge*) (Hartley et al., 2004). Existen también, sin embargo, estudios transversales en los que no se han hallado diferencias en tareas de inhibición, flexibilidad cognitiva o planificación (Brown et al., 2000; Moreno et al., 2012; Parada et al., 2012).

CONSECUENCIAS BIO-PSICO-SOCIALES DERIVADAS DEL CONSUMO INTENSIVO

La toma de decisiones ha sido evaluada habitualmente mediante la Tarea de Juego de Iowa (*Iowa Gambling Task*, IGT). El inicio temprano del consumo intensivo de alcohol, así como su mantenimiento a lo largo de la adolescencia se ha asociado con menor rendimiento en el test por hipersensibilidad a la recompensa (Goudriaan, Grekin y Sher, 2007; Gullo y Stieger, 2011; Johnson et al., 2008; Moreno, Torrejón, Sanhueza y Carrére, 2012). Los adolescentes con consumo intensivo de alcohol aprenden a lo largo de la tarea, pero no logran alcanzar el nivel de rendimiento de los jóvenes no bebedores porque en los últimos ensayos continúan realizando elecciones desventajosas al elegir recompensas inmediatas pero con penalizaciones a largo plazo. Esta asociación no se explica por los rasgos de impulsividad o de búsqueda de sensaciones, por la presencia de patología externalizante/ internalizante, por el uso de otras sustancias o por diferencias en memoria de trabajo (función implicada también en la realización de la tarea). En relación con esta función existe controversia, como ocurre con la inhibición, acerca de la relación causal con el patrón de consumo intensivo (factor de riesgo o consecuencia) (Nöel et al., 2014).

En suma, los estudios de cohorte publicados hasta el momento informan de diferencias de rendimiento en tareas que implican memoria episódica y habilidades ejecutivas. Estos resultados son congruentes con los informados en estudios transversales, si bien las diferencias en los criterios de definición del consumo intensivo, en el rango de edad de las muestras y en la selección de las tareas de evaluación limita la consistencia de los resultados y apunta la necesidad de estudios de réplica.

¿Existen diferencias sexuales? Son pocos los estudios que han planteado como objetivo el análisis del papel del sexo en la relación entre consumo intensivo de alcohol y rendimiento neuropsicológico. Los que lo han hecho no han realizado análisis separados para cada sexo (habitualmente debido al pequeño tamaño muestral), sino que han recurrido al control estadístico y, mayoritariamente, no han encontrado efectos significativos de la variable sobre el rendimiento neuropsicológico (Brown et al., 2000; Ferrett et al., 2010; Goudriaan et al., 2007; Johnson et al., 2008; Parada et al., 2011). En el estudio longitudinal de Squeglia et al. (2009) se informa de un perfil diferente en función del sexo, con empeoramiento de la atención sostenida en varones y de la memoria visoespacial en mujeres tras iniciar el consumo de alcohol. En un estudio transversal (Hartley et al., 2004) se informa también de diferencias en el patrón de respuesta ante una tarea de memoria a corto plazo visoespacial en la que los varones CIA mostraron respuestas más lentas que los varones control y las mujeres CIA respuestas más rápidas. Por último, Parada y cols. (2012) observaron que los varones CIA mostraban menor capacidad de almacenamiento en memoria de trabajo que las mujeres CIA y los varones no consumidores.

En suma, no hay evidencia de mayor vulnerabilidad de las adolescentes a los efectos del consumo intensivo de alcohol, pero algunos estudios apuntan a un patrón de afectación diferente entre sexos que podría responder a las diferencias en el patrón de desarrollo neuromadurativo durante la adolescencia.

¿Qué variables del patrón explican las dificultades?

Cuando se analizan las consecuencias del patrón de consumo intensivo de alcohol es necesario tener presente la interrelación entre las características de intensidad e intermitencia que lo caracterizan y otras variables como la cantidad y frecuencia semanal o la edad de inicio. Es decir, los adolescentes con CIA son jóvenes que beben importantes cantidades de alcohol y que lo hacen desde una edad temprana, variables ambas que pueden afectar también al funcionamiento neuropsicológico. Recientemente se ha planteado que pueden existir diferentes ventanas de vulnerabilidad durante

la adolescencia relacionadas con diferentes consecuencias y que es necesario avanzar en la diferenciación entre las consecuencias derivadas de la edad de inicio y las del patrón de consumo intensivo durante la adolescencia (Spear, 2015). Es más, dada la variabilidad en los criterios de definición del patrón de consumo intensivo es necesario valorar la contribución relativa de las variables que lo caracterizan: tasa de alcohol en sangre alcanzado en cada episodio, frecuencia de los mismos, alternancia entre ingesta aguda/abstinencia o policonsumo (especialmente con el cannabis).

En relación con la diferenciación entre la edad de inicio y el consumo intensivo, Parada et al. (2011) hallaron diferencias de rendimiento en memoria verbal en función de la frecuencia de episodios de consumo intensivo y la velocidad de ingesta, después de ajustar por la edad de inicio.

En cuanto a los trabajos que han analizado la relación dosis-efecto y la relación entre rendimiento e índices del consumo intensivo frente a la cantidad, la frecuencia o la duración en años del consumo de alcohol, un estudio transversal que dividió a los jóvenes con CIA en función de la ingesta semanal de alcohol sólo halló diferencias entre ellos en la latencia de respuesta en una tarea de memoria a corto plazo visoespacial, pero no en las restantes funciones en las que los consumidores habían mostrado menor rendimiento (Hartley et al., 2004), lo que sugiere que es el patrón de consumo intensivo y no la cantidad ingerida la responsable de las dificultades. En otros estudios, controlando diferentes variables, se informa de resultados similares (Hefferman et al., 2010; Parada et al., 2011; Thoma et al., 2011).

Se ha señalado también la asociación entre síntomas de abstinencia y mayor gravedad de la afectación ejecutiva y mnésica (compatible con la afectación del hipocampo en situaciones de altas tasas de alcohol o períodos de ingesta aguda/abstinencia) (Brown et al., 2000; Hanson, Medina, Padula, Tapert y Brown, 2011; Winward, Hanson, Tapert y Brown, 2014).

Por último, en cuanto al policonsumo, al menos un estudio longitudinal que compara las trayectorias de adolescentes con consumo casi exclusivo de alcohol frente a jóvenes con policonsumo informa de deterioro del rendimiento de los primeros en tareas de memoria episódica verbal y visual (recuerdo inmediato y demorado) frente a los policonsumidores. Los resultados de estudios transversales también muestran que, con independencia del consumo de cannabis, el CIA se asocia con menor rendimiento neuropsicológico (Parada et al., 2011; Parada et al., 2012; Thoma et al., 2011; Winward, Hanson, Tapert et al., 2014).

¿Se produce recuperación con la abstinencia? ¿empeoran con el mantenimiento del patrón?

Existe evidencia de recuperación cognitiva con la abstinencia en pacientes con alcoholismo crónico (Sullivan, Rosenbloom, Lim y Pfefferbaum, 2000), pero ¿qué ocurre con los adolescentes que abandonan el consumo de alcohol? Los resultados de un estudio longitudinal con adolescentes de la población general que ha analizado los cambios durante el primer mes de abstinencia muestran una mejoría parcial del rendimiento en memoria prospectiva, flexibilidad cognitiva, inhibición, memoria verbal y habilidades visoespaciales y lingüísticas de los jóvenes con CIA que, sin embargo, no llegan a alcanzar el nivel de rendimiento de los adolescentes con muy bajo consumo (Winward, Hason, Bekman et al., 2014). Los resultados del estudio longitudinal realizado en nuestro país analizando las trayectorias de consumo a lo largo de dos años son consistentes con la mejoría parcial observada con el abandono del patrón de consumo (aunque sin llegar a la abstinencia) en rendimiento mnésico y ejecutivo (Mota et al., 2013).

En cuanto a los jóvenes con diagnóstico por trastorno por uso de alcohol o por abuso de sustancias, el estudio prospectivo más extenso publicado hasta la fecha ha seguido durante 10 años a adolescentes reclutados en programas de tratamiento (Hanson et al., 2011). Aunque se trata de una

CONSECUENCIAS BIO-PSICO-SOCIALES DERIVADAS DEL CONSUMO INTENSIVO

muestra con policonsumo, las trayectorias definidas a lo largo de los años de seguimiento incluyen a un grupo caracterizado fundamentalmente por el consumo constante y casi exclusivo de alcohol. Los resultados indican que, frente a los policonsumidores que se mantienen abstinentes o con consumos infrecuentes, los que mantienen un patrón CIA muestran empeoramiento de su rendimiento en tareas de memoria verbal.

Implicaciones para la intervención

Las habilidades ejecutivas (planificación, toma de decisiones, flexibilidad cognitiva), así como el aprendizaje y la memoria son funciones cruciales para un adecuado desarrollo de la actividad académica que, durante la adolescencia, determinará el futuro sociolaboral de los jóvenes. La evidencia de asociación entre consumo intensivo de alcohol y dificultades de aprendizaje y memoria debe llevar a las instituciones educativas, principalmente institutos y universidades, a implicarse en la prevención de esta conducta.

El abandono del patrón parece asociarse con una cierta recuperación por lo que, además de las campañas destinadas a prevenir el inicio del consumo, es necesario plantear intervenciones específicamente dirigidas a los colectivos con patrón estable para lograr la reducción o el abandono del mismo.

Conclusiones

Conclusiones (nivel de evidencia)	Grado de recomendación
Los trastornos por abuso de alcohol (AUD) durante la adolescencia se han asociado con menores volúmenes hipocampales. Este efecto es principalmente evidente en adolescentes con comorbilidad psiquiátrica o con abuso o dependencia de otras sustancias. No parece observarse en adolescentes con patrones de consumo intensivo (subclínicos). (2+)	C
La corteza prefrontal parece ser especialmente vulnerable a los efectos neurotóxicos del alcohol. Tanto el consumo abusivo como intensivo durante la adolescencia y la juventud se asocian con cambios estructurales de regiones cerebrales frontales. Sin embargo, se observan resultados inconsistentes en cuanto a la dirección de esos cambios (i.e. incrementos/decrementos) o su significado funcional. (2+)	C
El consumo de alcohol en la adolescencia se ha asociado a cambios volumétricos en estructuras subcorticales como el cerebelo, estriado ventral, putamen y tálamo, aunque la evidencia disponible es todavía escasa. (2+)	C
Se ha informado de cambios microestructurales de la sustancia blanca en distintos tractos de fibras. Sin embargo, el patrón de efectos en los índices de integridad medidos son inconsistentes. Mientras que un patrón de consumo CIA durante la adolescencia se ha asociado con una pobre integridad de la sustancia blanca en distintos tractos de fibras, en AUD se ha informado de mayores índices de integridad. (2+)	C
La evidencia derivada de estudios longitudinales parece sugerir que las diferencias estructurales y funcionales observadas en consumidores de alcohol adolescentes, en relación a sus controles, se encuentran relacionadas no sólo con el efecto neurotóxico de su uso/abuso, sino también con diferencias premórbidas en estructura/actividad cerebral que se encuentran presentes antes del inicio del consumo. (2+)	C

GUÍA CLÍNICA SOBRE CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL EN JÓVENES

Un creciente número de estudios de neuroimagen funcional indican la existencia de diferencias en los patrones de actividad cerebral relacionados con distintos procesos cognitivos y afectivos, en ausencia de diferencias a nivel conductual ¹ , en función del uso/abuso de alcohol en la adolescencia y juventud. La evidencia es menos consistente en relación a si dicha diferencia se manifiesta como una mayor o menor activación que en controles. El patrón observado parece variar en función del género e historia de consumo. (2+)	C
El CIA en jóvenes universitarios (18-24 años) se asocia con anomalías electrofisiológicas detectables mediante EEG/MEG, que se incrementan con el tiempo de persistencia en el patrón de consumo y tienden a revertir con su abandono. (2+)	C
Las anomalías se presentan, principalmente, en la amplitud de componentes de los PE relacionados con la atención, memoria de trabajo y control inhibitorio en tareas cognitivas generales, si bien la dirección de las anomalías (mayor o menor amplitud) varían de unos estudios a otros. (2+)	C
El procesamiento de estímulos asociados al alcohol resulta, en los CIA, en una mayor amplitud de los componentes de los PE asociados a su procesamiento atencional/de memoria de trabajo y de inhibición de respuesta, lo que indica que reciben un procesamiento priorizado y que la inhibición exitosa de la respuesta a los mismos requiere de mayor esfuerzo neural. (2+)	C
Las anomalías en la actividad electrofisiológica cerebral de los CIA tienden a correlacionar con las variables de consumo de alcohol (cantidad, frecuencia, edad de inicio, puntuación AUDIT). (2+)	C
Las anomalías en la actividad electrofisiológica cerebral asociadas al CIA son similares en varones y mujeres. (2+)	C
Se han detectado demoras en las latencias de algunos componentes de los PE, pero no de modo sistemático. (2+)	C
En algunos casos se han apreciado anomalías en amplitud y latencia en componentes perceptivos de los PE, pero no de modo sistemático. (2+)	C
Se han identificado anomalías en la actividad cerebral en estado de reposo, tanto en potencia espectral como en conectividad funcional, si bien los estudios existentes son apenas dos. (2+)	C
El CIA durante la adolescencia se asocia con menor rendimiento en tareas de aprendizaje/memoria episódica. (2+)	C
El CIA durante la adolescencia se asocia con dificultades ejecutivas. (2+)	C
El CIA durante la adolescencia se asocia con hipersensibilidad a la recompensa en tareas de toma de decisiones. (2+)	C
Las dificultades neuropsicológicas son, al menos, parcialmente reversibles con la abstinencia. (2+)	C

Bibliografía

- AHMADI, A., PEARLSON, G. D., MEDA, S. A., DAGER, A., POTENZA, M. N., ROSEN, R., ... STEVENS, M. C. (2013). Influence of alcohol use on neural response to Go/No-go task in college drinkers. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(11), 2197-2208. doi:10.1038/npp.2013.119
- AMLUNG, M., SWEET, L. H., ACKER, J., BROWN, C. L., y MACKILLOP, J. (2014). Dissociable brain signatures of choice conflict and immediate reward preferences in alcohol use disorders. *Addiction Biology*, 19(4), 743-753. doi:10.1111/adb.12017
- BARTHOLOW, B. D., HENRY, E. A., y LUST, S. A. (2007). Effects of alcohol sensitivity on P3 event-related potential reactivity to alcohol cues. *Psychology of Addictive Behaviors*, 21, 555-563. doi: 10.1037/0893-164X.21.4.555
- BARTHOLOW, B. D., LUST, S. A., y TRAGESSE, S. (2010). Specificity of P3 event-related potential reactivity to alcohol cues in individuals low in alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24, 220-228. doi: 10.1037/a0017705
- BAUER, L. O., y CEBALLOS, N. A. (2014). Neural and genetic correlates of binge drinking among college women. *Biological Psychology*, 97, 43-48. doi: 10.1016/j.biopsycho.2014.01.005
- BROWN, S.A., TAPERT, S.F., GRANHOLM, E., y DELIS, D.C. (2000) Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res*, 24(2):164-71.
- CALDWELL, L. C., SCHWEINSBURG, A. D., NAGEL, B. J., BARLETT, V. C., BROWN, S. A., y TAPERT, S. F. (2005). Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level dependent) response to spatial working memory. *Alcohol and Alcoholism*, 40(3), 194-200. doi:10.1093/alcalc/agh134
- CAMPANELLA, S., PEIGNEUX, P., PETIT, G., LALLEMAND, F., SAEREMANS, M., NOEL, X., ... VERBANCK, P. (2013). Increased cortical activity in binge drinkers during working memory task: A preliminary assessment through a functional magnetic resonance imaging study. *PloS One*, 8(4), e62260. doi:10.1371/journal.pone.0062260
- CARDENAS, V. A., GREENSTEIN, D., FOUCHE, J. P., FERRETT, H., CUZEN, N., STEIN, D. J., y FEIN, G. (2013). Not lesser but greater fractional anisotropy in adolescents with alcohol use disorders. *NeuroImage.Clinical*, 2, 804-809. doi:10.1016/j.nicl.2013.06.002
- CHEETHAM, A., ALLEN, N. B., WHITTLE, S., SIMMONS, J., YUCEL, M., y LUBMAN, D. I. (2014). Volumetric differences in the anterior cingulate cortex prospectively predict alcohol-related problems in adolescence. *Psychopharmacology*, 231(8), 1731-1742. doi:10.1007/s00213-014-3483-8
- CORREAS, A., RODRÍGUEZ HOLGUÍN, S., CUESTA, P., LÓPEZ-CANEDA, E., GARCÍA-MORENO, L., CADA-VEIRA, F., y MAESTÚ, F. (2015). Exploratory analysis of power spectrum and functional connectivity during resting state in young binge drinkers: A MEG study. *International Journal of Neural Systems*, 15(3) 1550008 (13 páginas). doi: 10.1142/S0129065715500082
- COURTNEY, K. E., y POLICH, J. (2010). Binge drinking effects on EEG in young adult humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7, 2325-2336. doi: 10.3390/ijerph7052325
- CREGO, A., CADAVEIRA, F., PARADA, M., CORRAL, M., CAAMAÑO-ISORNA, F., y RODRÍGUEZ HOLGUÍN, S. (2012). Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers. *Alcohol*, 46, 415-425. doi: 10.1016/j.alcohol.2011.10.002
- CREGO, A., RODRÍGUEZ HOLGUÍN, S., PARADA, M., MOTA, N., CORRAL, M., y CADAVEIRA, F. (2009). Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 1870-1879. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01025.x
- CREGO, A., RODRÍGUEZ HOLGUÍN, S., PARADA, M., MOTA, N., CORRAL, M., y CADAVEIRA, F. (2010). Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task. *Drug and Alcohol Dependence*, 109, 45-56. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.11.020
- DAGER, A. D., ANDERSON, B. M., ROSEN, R., KHADKA, S., SAWYER, B., JANTONIO-KELLY, R. E., ... PEARLSON, G. D. (2014). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) response to alcohol pictures predicts subsequent transition to heavy drinking in college students. *Addiction*, 109(4), 585-595. doi:10.1111/add.12437

- DAGER, A. D., ANDERSON, B. M., STEVENS, M. C., PULIDO, C., ROSEN, R., JIANTONIO-KELLY, R. E., ... PEARLSON, G. D. (2013). Influence of alcohol use and family history of alcoholism on neural response to alcohol cues in college drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37 Suppl 1, E161-71. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01879.x.
- DAGER, A. D., JAMADAR, S., STEVENS, M. C., ROSEN, R., JIANTONIO-KELLY, R. E., SISANTE, J. F., ... PEARLSON, G. D. (2014). fMRI response during figural memory task performance in college drinkers. *Psychopharmacology*, 231(1), 167-179. doi:10.1007/s00213-013-3219-1.
- DE BELLIS, M. D., CLARK, D. B., BEERS, S. R., SOLOFF, P. H., BORING, A. M., HALL, J., ... KESHAVAN, M. S. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 157(5), 737-744.
- DE BELLIS, M. D., NARASIMHAN, A., THATCHER, D. L., KESHAVAN, M. S., SOLOFF, P., y CLARK, D. B. (2005). Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(9), 1590-1600. doi:00000374-200509000-00004.
- DE BELLIS, M. D., VAN VOORHEES, E., HOOPER, S. R., GIBLER, N., NELSON, L., HEGE, S. G., ... MACFALL, J. (2008). Diffusion tensor measures of the corpus callosum in adolescents with adolescent onset alcohol use disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(3), 395-404. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00603.x.
- DOALLO, S., CADAVEIRA, F., CORRAL, M., MOTA, N., LOPEZ-CANEDA, E., y RODRÍGUEZ HOLGUÍN, S. (2014). Larger mid-dorsolateral prefrontal gray matter volume in young binge drinkers revealed by voxel-based morphometry. *PloS One*, 9(5), e96380. doi:10.1371/journal.pone.0096380.
- EHLERS, C. L., PHILLIPS, E., FINNERMAN, G., GILDER, D., LAU, P., y CRIADO, J. (2007). P3 components and adolescent binge drinking in southwest california indians. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 153-163. doi:10.1016/j.ntt.2006.11.013.
- FEIN, G., GREENSTEIN, D., CARDENAS, V. A., CUZEN, N. L., FOUCHE, J. P., FERRETT, H., ... STEIN, D. J. (2013). Cortical and subcortical volumes in adolescents with alcohol dependence but without substance or psychiatric comorbidities. *Psychiatry Research*, 214(1), 1-8. doi:10.1016/j.psychres.2013.06.001.
- FELDSTEIN EWING, S. W., SAKHARDANDE, A., y BLAKEMORE, S.-J. (2014). The effect of alcohol consumption on the adolescent brain: A systematic review of MRI and fMRI studies of alcohol-using youth. *NeuroImage: Clinical*, 5, 420-437. doi: 10.1016/j.nicl.2014.06.011.
- FERRETT, H. L., CAREY, P. D., THOMAS, K. G., TAPERT, S. F., y FEIN, G. (2010). Neuropsychological performance of South African treatment-naïve adolescents with alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence*, 110(1), 8-14. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.01.019.
- FLEMING, K. A., y BARTHOLOW, B. D. (2014). Alcohol cues, approach bias, and inhibitory control: Applying a dual process model of addiction to alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behaviors*, 28, 85-96. doi: 10.1037/a0031565.
- GARCÍA-MORENO, L. M., EXPÓSITO J., SANHUEZA, C. y ANGULO, M. (2008). Actividad prefrontal y alcoholismo de fin de semana en jóvenes. *Adicciones: Revista de sociodrogalcohol*, 20, 271-279.
- GOUDRIAAN, A. E., GREKIN, E. R., y SHER, K. J. (2007). Decision making and binge drinking: a longitudinal study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(6), 928-938.
- GULLO, M. J., y STIEGER, A. A. (2011). Anticipatory stress restores decision-making deficits in heavy drinkers by increasing sensitivity to losses. *Drug and alcohol dependence*, 117(2), 204-210.
- HANSON, K. L., MEDINA, K. L., NAGEL, B. J., SPADONI, A. D., GORLICK, A., y TAPERT, S. F. (2010). Hippocampal volumes in adolescents with and without a family history of alcoholism. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36(3), 161-167. doi:10.3109/00952991003736397.
- HANSON, K. L., MEDINA, K. L., PADULA, C. B., TAPERT, S. F., y BROWN, S. A. (2011). Impact of adolescent alcohol and drug use on neuropsychological functioning in young adulthood: 10-year outcomes. *Journal of child y adolescent substance abuse*, 20(2), 135-154.

- HARTLEY, D. E., ELSABAGH, S., y FILE, S. E. (2004). Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78(3), 611-619.
- HEFFERNAN, T., CLARK, R., BARTHOLOMEW, J., LING, J. y STEPHENS, S. (2010). Does binge drinking in teenagers affect their everyday prospective memory? *Drug and alcohol dependence*, 109, 73-78. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.12.013.
- HEFFERNAN, T., y O'NEILL, T. (2012). Time based prospective memory deficits associated with binge drinking: evidence from the Cambridge Prospective Memory Test (CAMPROMPT). *Drug Alcohol Depend*, 1;123(1-3):207-12. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.11.014.
- HOWELL, N. A., WORBE, Y., LANGE, I., TAIT, R., IRVINE, M., BANCA, P., ... VOON, V. (2013). Increased ventral striatal volume in college-aged binge drinkers. *PloS One*, 8(9), e74164. doi:10.1371/journal.pone.0074164.
- JACOBUS, J. y TAPERT, S. F. (2013). Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annual review of clinical psychology*, 9, 703-721.
- JACOBUS, J., MCQUEENY, T., BAVA, S., SCHWEINSBURG, B. C., FRANK, L. R., YANG, T. T., y TAPERT, S. F. (2009). White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicology and Teratology*, 31(6), 349-355. doi:10.1016/j.ntt.2009.07.006.
- JACOBUS, J., SQUEGLIA, L. M., BAVA, S., y TAPERT, S. F. (2013). White matter characterization of adolescent binge drinking with and without co-occurring marijuana use: A 3-year investigation. *Psychiatry Research*, 214(3), 374-381. doi:10.1016/j.psychresns.2013.07.014.
- JOHNSON, C. A., XIAO, L., PALMER, P., SUN, P., WANG, Q., WEI, Y., ... y BECHARA, A. (2008). Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia*, 46(2), 714-726.
- LISDAHL, K. M., THAYER, R., SQUEGLIA, L. M., MCQUEENY, T. M., y TAPERT, S. F. (2013). Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Research*, 211(1), 17-23. doi:10.1016/j.psychresns.2012.07.009.
- LÓPEZ-CANEDA, E., CADAVEIRA, F., CREGO, A., DOALLO, S., CORRAL, M., GÓMEZ-SUÁREZ, A., CORRAL, M., y RODRÍGUEZ HOLGUÍN, S. (2013). Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: A follow-up study using event-related potentials. *Alcohol and Alcoholism*, 48, 464-471. doi: 10.1093/alcac/agt046.
- LÓPEZ-CANEDA, E., CADAVEIRA, F., CREGO, A., GÓMEZ-SUÁREZ, A., CORRAL, M., PARADA, M., CAA-MAÑO-ISORNA, F., y RODRÍGUEZ HOLGUÍN, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: A follow-up study. *Addiction*, 107, 1796-1808. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x.
- LÓPEZ-CANEDA, E., RODRÍGUEZ HOLGUÍN, S., CADAVEIRA, F., CORRAL, M., y DOALLO, S. (2014). Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: A review. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 173-181. doi: 10.1093/alcac/agt168.
- LÓPEZ-CANEDA, E., RODRÍGUEZ HOLGUÍN, S., CORRAL, M., DOALLO, S., y CADAVEIRA, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48, 407-418. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.01.009.
- LUCIANA, M., COLLINS, P. F., MUETZEL, R. L., y LIM, K. O. (2013). Effects of alcohol use initiation on brain structure in typically developing adolescents. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39(6), 345-355. doi:10.3109/00952990.2013.837057.
- MASHHOON, Y., CZERKAWSKI, C., CROWLEY, D. J., COHEN-GILBERT, J. E., SNEIDER, J. T., y SILVERI, M. M. (2014). Binge alcohol consumption in emerging adults: Anterior cingulate cortical "thinness" is associated with alcohol use patterns. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(7), 1955-1964. doi:10.1111/acer.12475.
- MAURAGE, P., BESTELMEYER, P. E., ROUGER, J., CHAREST, I., y BELIN, P. (2013). Binge drinking influences the cerebral processing of vocal affective bursts in young adults. *NeuroImage.Clinical*, 3, 218-225. doi:10.1016/j.nicl.2013.08.010.

- MAURAGE, P., JOASSIN, F., SPETH, A., MODAVE, J., PHILIPPOT, P., y CAMPANELLA, S. (2012). Cerebral effects of binge drinking: Respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clinical Neurophysiology*, 123, 892-901. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.018.
- MAURAGE, P., PESENTI, M., PHILIPPOT, P., JOASSIN, F., y CAMPANELLA, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry y Neuroscience*, 34, 111-118. doi: 10.1016/S1053-8119(09)70040-0.
- MAURAGE, P., PETIT, G., y CAMPANELLA, S. (2013). Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: A review by Hermens et al., 2013. *Cortex*, 49, 1155-1159. doi: 10.1016/j.cortex.2012.12.015.
- MCQUEENY, T., SCHWEINSBURG, B. C., SCHWEINSBURG, A. D., JACOBUS, J., BAVA, S., FRANK, L. R., y TAPERT, S. F. (2009). Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(7), 1278-1285. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.00953.x.
- MEDINA, K. L., MCQUEENY, T., NAGEL, B. J., HANSON, K. L., SCHWEINSBURG, A. D., y TAPERT, S. F. (2008). Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: Unique gender effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(3), 386-394. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00602.x.
- MEDINA, K. L., SCHWEINSBURG, A. D., COHEN-ZION, M., NAGEL, B. J., y TAPERT, S. F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicology and Teratology*, 29(1), 141-152. doi:S0892-0362(06)00155-3.
- MORENO, L. M. G., TORREJÓN, F. J. E., SANHUEZA, C., y CARRÉRE, M. T. A. (2008). Actividad prefrontal y alcoholismo de fin de semana en jóvenes. *Adicciones: Revista de soci drog alcohol*, 20(3), 271-279.
- MOTA, N., PARADA, M., CREGO, A., DOALLO, S., CAAMAÑO-ISORNA, F., RODRÍGUEZ-HOLGUÍN, S., ... y CORRAL, M. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: A longitudinal study. *Drug and alcohol dependence*, 133(1), 108-114. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024.
- NAGEL, B. J., SCHWEINSBURG, A. D., PHAN, V., y TAPERT, S. F. (2005). Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, 139(3), 181-190. doi:S0925-4927(05)00074-0.
- NOËL, X. (2014). Why adolescents are at risk of misusing alcohol and gambling. *Alcohol and alcoholism*, 49(2), 165-172.
- NORMAN, A. L., PULIDO, C., SQUEGLIA, L. M., SPADONI, A. D., PAULUS, M. P., y TAPERT, S. F. (2011). Neural activation during inhibition predicts initiation of substance use in adolescence. *Drug and Alcohol Dependence*, 119(3), 216-223. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.06.019.
- ODDY, B. W., y BARRY, R. J. (2009). The relationship of N2 and P3 to inhibitory processing of social drinkers in a Go/NoGo task. *International Journal of Psychophysiology*, 72, 323-330. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2009.02.002.
- PARADA, M., CORRAL, M., CAAMAÑO-ISORNA, F., MOTA, N., CREGO, A., RODRÍGUEZ-HOLGUÍN, S. y CADAVEIRA, F. (2011). Binge drinking and declarative memory in university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(8), 1475-1484. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01484.x.
- PARADA, M., CORRAL, M., MOTA, N., CREGO, A., HOLGUÍN, S. R., y CADAVEIRA, F. (2012). Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive behaviors*, 37(2), 167-172. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.09.015.
- PETIT, G., KORNREICH, C., DAN, B., VERBANCK, P., y CAMPANELLA, S. (2014). Electrophysiological correlates of alcohol- and non-alcohol-related stimuli processing in binge drinkers: A follow-up study. *Journal of Psychopharmacology*, 28, 1041-1052. doi: 10.1177/0269881114545663.
- PETIT, G., KORNREICH, C., MAURAGE, P., NOËL, X., LETESSON, C., VERBANCK, P., et al. (2012). Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: An event-related potentials study. *Clinical Neurophysiology*, 123, 925-936. doi: 10.1016/j.psychres.2013.04.005.
- PETIT, G., KORNREICH, C., NOËL, X., VERBANCK, P., y CAMPANELLA, S. (2012). Alcohol-related context modulates performance of social drinkers in a visual Go/No-go task: A preliminary assessment of event-related potentials. *Plos One*, 7, e37466-e37466. doi: 10.1371/journal.pone.0037466.

- PETIT, G., KORNREICH, C., VERBANCK, P., y CAMPANELLA, S. (2013). Gender differences in reactivity to alcohol cues in binge drinkers: A preliminary assessment of event-related potentials. *Psychiatry Research*, 209, 494-503. doi: 10.1016/j.psychres.2013.04.005.
- SCHWEINSBURG, A. D., MCQUEENY, T., NAGEL, B. J., EYLER, L. T., y TAPERT, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, 44(1), 111-117. doi:10.1016/j.alcohol.2009.09.032.
- SCHWEINSBURG, A. D., SCHWEINSBURG, B. C., NAGEL, B. J., EYLER, L. T., y TAPERT, S. F. (2011). Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction*, 106(3), 564-573. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03197.x.
- SHIN, E., HOPFINGER, J. B., LUST, S. A., HENRY, E. A., y BARTHOLOW, B. D. (2010). Electrophysiological evidence of alcohol-related attentional bias in social drinkers low in alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24, 508-515. doi: 10.1037/a0019663.
- SMITH, J. L., y MATTICK, R. P. (2013). Evidence of deficits in behavioural inhibition and performance monitoring in young female heavy drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 398-404. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.06.020.
- SPEAR, L.P. (2015) Adolescent alcohol exposure: Are there separable vulnerable periods within adolescence? *Physiol Behav*, 23. pii: S0031-9384(15)00041-4. doi:10.1016/j.physbeh.2015.01.027. [Epub ahead of print].
- SQUEGLIA, L. M., PULIDO, C., WETHERILL, R. R., JACOBUS, J., BROWN, G. G., y TAPERT, S. F. (2012). Brain response to working memory over three years of adolescence: Influence of initiating heavy drinking. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 73(5), 749-760.
- SQUEGLIA, L. M., RINKER, D. A., BARTSCH, H., CASTRO, N., CHUNG, Y., DALE, A. M., ... TAPERT, S. F. (2014). Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 9, 117-125. doi:10.1016/j.dcn.2014.02.005.
- SQUEGLIA, L. M., SCHWEINSBURG, A. D., PULIDO, C., y TAPERT, S. F. (2011). Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: Differential gender effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(10), 1831-1841. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x.
- SQUEGLIA, L. M., SORG, S. F., SCHWEINSBURG, A. D., WETHERILL, R. R., PULIDO, C., y TAPERT, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology*, 220(3), 529-539. doi:10.1007/s00213-011-2500-4.
- SQUEGLIA, L. M., SPADONI, A. D., INFANTE, M. A., MYERS, M. G., y TAPERT, S. F. (2009). Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychology of Addictive Behaviors*, 23(4), 715. doi:10.1037/a0016516.
- SULLIVAN, E. V., ROSENBLOOM, M. J., LIM, K. O., y PFEFFERBAUM, A. (2000). Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology*, 14(2), 178.
- TAPERT, S. F., BROWN, G. G., BARATTA, M. V., y BROWN, S. A. (2004). fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addictive Behaviors*, 29(1), 33-50. doi:S0306460303000856.
- TAPERT, S. F., BROWN, G. G., KINDERMANN, S. S., CHEUNG, E. H., FRANK, L. R., y BROWN, S. A. (2001). fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25(2), 236-245.
- TAPERT, S. F., CHEUNG, E. H., BROWN, G. G., FRANK, L. R., PAULUS, M. P., SCHWEINSBURG, A. D., ... BROWN, S. A. (2003). Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 727-735. doi:10.1001/archpsyc.60.7.727.
- TAPERT, S. F., SCHWEINSBURG, A. D., BARLETT, V. C., BROWN, S. A., FRANK, L. R., BROWN, G. G., y MELOY, M. J. (2004). Blood oxygen level dependent response and spatial working memory in adolescents with alcohol use disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(10), 1577-1586. doi:00000374-200410000-00019.

- TAPERT, S. F., Y SCHWEINSBURG, A. D. (2006). The human adolescent brain and alcohol use disorders. Alcohol problems in adolescents and young adults: Epidemiology, neurobiology, prevention, and treatment (pp. 177-197). New York, NY, US: Springer Science + Business Media, New York, NY.
- TAPERT, S.F., GRANHOLM, E., LEEDY, N.G., BROWN, S.A. (2002) Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(7):873-83.
- THAYER, R. E., CALLAHAN, T. J., WEILAND, B. J., HUTCHISON, K. E., y BRYAN, A. D. (2013). Associations between fractional anisotropy and problematic alcohol use in juvenile justice-involved adolescents. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39(6), 365-371. doi:10.3109/00952990.2013.834909.
- THOMA, R.J., MONNIG, M.A., LYSNE, P.A., RUHL, D.A., POMMY, J.A., BOGENSCHUTZ, M., TONIGAN, J.S., YEO, R.A. (2011) Adolescent substance abuse: the effects of alcohol and marijuana on neuropsychological performance. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(1):39-46. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01320.x.
- WATSON, T. D., SWEENEY, J. F., y LOUIS, H. (2014). Neurocognitive, psychological and behavioral correlates of binge drinking and use of alcohol with caffeinated beverages in college-aged adults. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 40, 58-66. doi: 10.3109/00952990.2013.843005.
- WELCH, K. A., CARSON, A., y LAWRIE, S. M. (2013). Brain structure in adolescents and young adults with alcohol problems: Systematic review of imaging studies. *Alcohol and Alcoholism*, 48(4), 433-444. doi:10.1093/alcac/agt037.
- WETHERILL, R. R., CASTRO, N., SQUEGLIA, L. M., y TAPERT, S. F. (2013). Atypical neural activity during inhibitory processing in substance-naïve youth who later experience alcohol-induced blackouts. *Drug and Alcohol Dependence*, 128(3), 243-249. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.09.003.
- WETHERILL, R. R., SQUEGLIA, L. M., YANG, T. T., y TAPERT, S. F. (2013b). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: Neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, 230(4), 663-671. doi:10.1007/s00213-013-3198-2.
- WHITE, A. M., y SWARTZWELDER, H. S. (2006). Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. En M. Galanter (Ed.), *Recent Developments in Alcoholism*, vol 17. Alcohol problems in adolescents and young adults: Epidemiology, neurobiology, prevention, and treatment (pp. 161-176). New York: Springer Science + Business Media.
- WINWARD, J. L., HANSON, K. L., BEKMAN, N. M., TAPERT, S. F., y BROWN, S. A. (2014). Adolescent heavy episodic drinking: Neurocognitive functioning during early abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(02), 218-229. doi: 10.1017/S1355617713001410.
- WINWARD, J. L., HANSON, K. L., TAPERT, S. F., y BROWN, S. A. (2014). Heavy alcohol use, marijuana use, and concomitant use by adolescents are associated with unique and shared cognitive decrements. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(08), 784-795. doi:10.1017/S1355617714000666.
- WORBE, Y., IRVINE, M., LANGE, I., KUNDU, P., HOWELL, N. A., HARRISON, N. A., ... Voon, V. (2014). Neuronal correlates of risk-seeking attitudes to anticipated losses in binge drinkers. *Biological Psychiatry*, 76(9), 717-724. doi:10.1016/j.biopsych.2013.11.028.
- XIAO, L., BECHARA, A., GONG, Q., HUANG, X., LI, X., XUE, G., ... JOHNSON, C. A. (2013). Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study. *Psychology of Addictive Behavior*, 27(2), 443-454. doi:10.1037/a0027892.
- ZEIGLER, D. W., WANG, C. C., YOAST, R. A., DICKINSON, B. D., MCCAFFREE, M. A., ROBINOWITZ, C. B., et al. (2005). The neurocognitive effects of alcohol on adolescents and college students. *Preventive Medicine*, 40, 23-32. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.04.044.

FINANCIADO POR:

