

Efectos nocivos del consumo prolongado de alcohol sobre el sistema nervioso central

Joel Maradona Cristóvão-Calado¹, Yunier Broche-Pérez², Leonardo Rodríguez-Méndez³

RESUMEN

El alcohol constituye una droga de elevado consumo a escala global. En el caso particular de los seres humanos, existen numerosas consecuencias asociadas a su consumo excesivo que varían de acuerdo al sexo, peso corporal, velocidad de su ingestión, tamaño de dosis, entre otros factores. En la actualidad no existen dudas sobre el impacto negativo que tiene el alcohol sobre el sistema nervioso central (SNC) existiendo varias hipótesis sobre la acción específica de esta sustancia sobre el funcionamiento cerebral. *Objetivo:* se realizó una revisión del estado actual de la literatura científica en relación a los efectos del alcohol sobre el SNC y consecuencias neuropsicológicas asociadas a su consumo. *Resultados:* existen varios modelos que intentan explicar los mecanismos de acción del alcohol sobre el cerebro destacándose los modelos basados en las características individuales de alcohólicos y modelos basados en la vulnerabilidad de los sistemas cerebrales. Dentro de las áreas que resultan más afectadas por esta sustancia se encuentran las estructuras prefrontales y el cerebelo. *Conclusiones:* existe evidencia empírica sólida que demuestra los efectos estructurales y funcionales nocivos que provoca el alcohol sobre el sistema nervioso central, fundamentalmente a causa de su consumo sistemático.

Palabras clave: alcohol, cerebro, lóbulo frontal, sistema límbico, alteraciones neuropsicológicas

Adverse effects of prolonged alcohol consumption on the central nervous system

ABSTRACT

Alcohol is a drug of high consumption globally. In the case of humans, there are many consequences of excessive alcohol consumption vary according to sex, body weight, speed ingestion, the size of the dose, among other factors. Currently there are no doubts about the negative impact of alcohol on the Central Nervous System (CNS) there are several hypotheses about the specific action of this substance on brain functioning. *Objective:* the authors conducted a review of the current state of scientific literature concerning the effects of alcohol on the CNS and neuropsychological consequences associated with their consumption. *Results:* currently there are several models that attempt to explain the mechanisms of action of alcohol on the brain standing *models based on individual characteristics of alcoholics and models based on the vulnerability of brain systems*. Within the areas that are most affected by this substance are the prefrontal structures and cerebellum. *Conclusions:* there is strong empirical evidence demonstrating the harmful structural and functional effects caused by alcohol on the central nervous system, primarily because of its systematic consumption.

Key words: alcohol, brain, frontal lobe, limbic system, neuropsychological damage.

El consumo de alcohol con fines recreacionales es un fenómeno que ocurre a escala global, no existiendo en la actualidad ningún país o cultura que esté exenta de sus repercusiones nocivas. Se

reconoce que es producto de la interacción de un numeroso grupo de factores, que pueden ser de naturaleza genética, medioambiental, personológicos y también comorbilidades psiquiátricas¹. En el caso particular de

los seres humanos, existen numerosas consecuencias asociadas a su consumo excesivo que varían de acuerdo al sexo, peso corporal, velocidad de ingestión y tamaño de las dosis, entre otros². Aunque se ha planteado que en dosis bajas el alcohol constituye un neuroprotector³, en altas concentraciones modifica el funcionamiento cognitivo, percepción y funciones motoras en general^{4,5}, causando graves daños a la persona que lo consume. El efecto de esta droga sobre el sistema nervioso central (SNC) cuando se consume en exceso genera alteraciones funcionales y morfológicas, provocando variaciones en los lóbulos temporales, frontales, sistema límbico y cerebelo. Estas alteraciones generan importantes cambios cognitivos y comportamentales que pueden desembocar en conductas socialmente reprochables y muerte del individuo consumidor.

Respecto a los cambios morfológicos asociados a su consumo, se ha descrito una disminución del volumen de la corteza cerebral⁶ a causa del consumo prolongado de esta sustancia; así como, alargamiento ventricular. Aunque estos cambios pueden ser parcialmente reversibles, los daños asociados a estructuras prefrontales pueden comprometer sensiblemente la toma de decisiones y juicios, lo cual puede impulsar la búsqueda de sensaciones provocando consecuencias fatales para la persona dependiente².

En la actualidad no existen dudas sobre el impacto negativo que tiene el alcohol sobre el sistema nervioso central (SNC). No obstante, la naturaleza exacta de cómo esta sustancia afecta al cerebro, todavía se debate en distintos ámbitos de las neurociencias⁴. En este sentido han surgido diversos modelos teóricos que buscan explicar la relación entre etanol y actividad cerebral. En esta revisión se resumen hipótesis existentes comenzando por modelos basados en las características individuales de los alcohólicos; a continuación se expondrán los modelos basados en la vulnerabilidad de los sistemas cerebrales.

En un segundo momento se abordarán los efectos directos del alcohol en el SNC; así como, sus cambios cognitivos y de comportamiento asociados. En este caso la evidencia neurocientífica se expondrá a partir de la diferenciación entre estructuras corticales y subcorticales, con el fin de presentar información de forma comprensible y lógica. Por último se analizarán las

implicaciones que tienen estos resultados en el tratamiento del paciente alcohólico.

Daños cerebrales asociados al consumo de alcohol: modelos teóricos

Modelos basados en las características individuales de alcohólicos

La hipótesis del envejecimiento prematuro (HEP) con consumo persistente de alcohol acelera los procesos naturales de envejecimiento. Algunos especialistas han considerado que esta peculiaridad es en especial sensible en personas que sobrepasan los 50 años de edad, en los cuales se aceleran los mecanismos naturales que provocan el envejecimiento. De acuerdo con este modelo los alcohólicos de cualquier edad rinden cognitivamente peor si se comparan con grupos de controles no-alcohólicos lo cual indica que sus procesos cognitivos envejecen en relación con la edad cronológica real que presenta el paciente.

Por otra parte, otra versión de esta hipótesis plantea que el cerebro en la medida que envejece se vuelve más vulnerable a las sustancias nocivas (como el alcohol). Entre los cambios asociados al envejecimiento que se han encontrado en pacientes alcohólicos se encuentran la reducción del tamaño del cerebro, disminución del riego sanguíneo, cuerpo calloso e hipocampo; así como, cerebelo^{7,9}.

Sexo y edad

De acuerdo con esta visión el cerebro de las mujeres sería más vulnerables que el de los hombres al consumo de alcohol¹⁰. No obstante, la evidencia que soporta esta hipótesis es contradictoria¹¹. En este sentido se ha encontrado que en el caso de mujeres y hombres que son bebedores crónicos se pueden encontrar mayor cantidad de alteraciones en la memoria episódica en el caso de los hombres y mayores dificultades en la memoria visoespacial en las mujeres¹², este mismo estudio concluyó que el consumo moderado puede ser más perjudicial para los hombres que para las mujeres, siendo más grave para las féminas el consumo esporádico y crónico.

Otro estudio desarrollado por Sullivan⁸ comparó el rendimiento de mujeres y hombres alcohólicos con controles no-alcohólicos en un grupo de pruebas neuropsicológicas. Comparado con los no-alcohólicos mujeres y hombres el grupo de alcohólicos presentó alteraciones visoespaciales y en el equilibrio. En el caso de los hombres alcohólicos (pero no en las mujeres alcohólicas) se encontraron alteraciones en las funciones ejecutivas y

Recibido: 28 agosto 2014. Aceptado: 10 septiembre 2014.

^{1,2,3}Universidad Central Marta Abreu de Las Villas. Correspondencia: Yunier Broche-Pérez. Universidad Central «Marta Abreu» de Las Villas, Carretera de Camajuaní Km 5 ½. Santa Clara, Villa Clara. CP: 54830 Cuba. E-mail: yunierbp@uclv.edu.cu

las mujeres alcohólicas (no presentes en los hombres alcohólicos) se encontraron dificultades en la memoria a corto plazo y en la fluidez verbal. No obstante e estos resultados esta hipótesis debe ser analizada cuidadosamente, requiere de mayor evidencia experimental y clínica⁵.

En el caso de la edad; se suelen asociar los cambios naturales del envejecimiento y desarrollo con un incremento en la vulnerabilidad al alcohol. Por ejemplo se ha descrito que los adultos mayores cuando consumen alcohol tienen mayor concentración de esta sustancia en la sangre comparado con personas jóvenes, principalmente a causa de la disminución del contenido de agua que presentan en el cuerpo, lo cual dificulta el metabolismo del alcohol¹³. Por otra parte se ha demostrado que muchos cambios neuroanatómicos que de manera natural acompañan al envejecimiento son observados de igual forma en pacientes que han consumido etanol de manera sistemática y en exceso. En este caso se puede mencionar la atrofia de los lóbulos frontales y alargamiento de ventrículos cerebrales⁸. Estas características también son tenidas en cuenta por los defensores de la HEP⁷⁻⁹.

Modelos basados en la vulnerabilidad de los sistemas cerebrales

Además de los modelos basados en características individuales de los alcohólicos, repasados en el acápite anterior, existen otras hipótesis que intentan explicar los efectos ejercidos por el alcohol sobre el SNC. Algunas teorías más representativas que se agrupan en torno a las vulnerabilidades de los sistemas cerebrales. Son la *atrofia cerebral asociada al consumo de alcohol*, *vulnerabilidad del lóbulo frontal y del hemisferio derecho*, al considerarlas como las más representativas en este caso.

Atrofia cerebral asociada al consumo de alcohol

De acuerdo con esta hipótesis existen varias estructuras que se atrofian como resultado del consumo excesivo y sistemático de alcohol. Entre las regiones afectadas se encuentran el córtex cerebral, la materia blanca; así como, regiones basales del tronco cerebral, debido a los efectos neurotóxicos del etanol¹⁴. Al mismo tiempo la deficiencia de tiamina puede resultar en daños de distintas regiones del hipotálamo. En concordancia con esta hipótesis los alcohólicos que son susceptibles a la toxicidad del alcohol pueden desarrollar alteraciones cognitivas permanentes o transitorias relacionadas con la atrofia cerebral inducida por alcohol. Aquellos pacientes alcohólicos que son susceptibles al déficit de tiamina

pueden desarrollar alteraciones moderadas o severas de la memoria, en particular del almacén a corto plazo. En el caso de quienes padecen ambas condiciones (vulnerabilidad a la toxicidad del alcohol y déficit de tiamina) pueden presentar alteraciones extendidas por toda la corteza; así como, del sistema límbico¹⁵.

Vulnerabilidad del lóbulo frontal

Al igual que el déficit cerebral general relacionado con la atrofia cortical inducida por alcohol, esta hipótesis se refiere al daño selectivo que posee el etanol sobre regiones prefrontales del lóbulo frontal. Los estudios neuropatológicos llevados a cabo con neuroimágenes en alcohólicos crónicos muestran una clara vulnerabilidad de regiones frontales en relación con el alcohol¹⁶. En este sentido la elevada conectividad de lóbulos frontales con otras estructuras como regiones temporales, parietales, occipitales y estructuras subcorticales muestra que en caso de deterioro de esta región pueden observarse grandes cambios en la actividad mental y del comportamiento. En ese sentido cuando un paciente alcohólico muestra alteraciones en esta área no es difícil encontrar conjuntamente importantes disfunciones cognitivas, emocionales y personológicas. Es usual que cuando se alteran en particular las funciones ejecutivas (las cuales serán tratadas con mayor detenimiento después) suelen aparecer comportamientos desinhibidos, generando conductas impulsivas e inapropiadas, como suele observarse en muchas personas que se encuentran bajo los efectos del alcohol¹⁵. En esta misma línea existen estudios que han confirmado una alta correlación entre la disminución del riego sanguíneo y dificultades neuropsicológicas asociadas al daño frontal en alcohólicos crónicos¹⁷.

Vulnerabilidad del hemisferio derecho

Algunos investigadores han planteado que los daños cerebrales asociados al consumo de alcohol; son en especial, selectivos al hemisferio derecho en comparación con las estructuras del hemisferio izquierdo¹⁵. Tradicionalmente se ha planteado que el hemisferio derecho coordina fundamentalmente la actividad socioemocional, mientras que el izquierdo participa en el lenguaje y aspectos abstractos y lógicos de la actividad. La existencia en muchos alcohólicos de una especie de indiferencia emocional ha conllevado a plantear la presencia de un daño selectivo de la región derecha del cerebro¹⁸. Esta hipótesis parte del supuesto de que en comparación con personas no consumidoras, los alcohólicos presentan mayores dificultades en el procesamiento emocional de situaciones y decodificación

de las expresiones faciales de las personas¹⁹.

Como se puede observar, aunque existe consenso en relación al impacto nocivo del alcohol sobre el cerebro, la naturaleza de ese daño todavía no ha sido completamente precisada. No obstante, se han realizado (aún se continua) un gran número de estudios que han comprobado los impactos directos del alcohol sobre distintas estructuras corticales y subcorticales, además de los daños asociados a estos. En el siguiente epígrafe se analizan evidencias existentes sobre efectos del alcohol en regiones particulares de la corteza cerebral; así como, alteraciones neuropsicológicas y conductuales significativas. Para una mejor comprensión por parte del lector y organización más estructurada de la evidencia se han agrupado estudios en dos grupos principales el impacto del alcohol en la corteza cerebral (neocorteza) y los que se han enfocado en las estructuras subcorticales (sistema límbico y cerebelo).

Efectos directos del alcohol sobre el SNC y región prefrontal

Tradicionalmente se ha planteado que las estructuras prefrontales son más vulnerables que otras regiones corticales a presentar daños relacionados con el consumo de alcohol²⁰⁻²⁴. En un estudio neuropatológico llevado a cabo por Herper y Matsumoto²⁵ se encontró una reducción de la densidad neuronal en el córtex prefrontal de pacientes alcohólicos. Igualmente se considera que el etanol es capaz de destruir de manera selectiva entre el 15 y 25% de las neuronas del córtex de asociación frontal en personas que padecen un consumo crónico de alcohol²⁶. El uso de neuroimágenes ha permitido describir en el caso de las personas con consumo crónico de alcohol una reducción del volumen de las regiones prefrontales y disminución del riego sanguíneo en esa región cerebral^{22,23}.

La elevada conectividad que tienen los lóbulos frontales con otras regiones cerebrales provoca un número importante de alteraciones cognitivas y comportamentales. Las regiones anteriores de la corteza prefrontal (CPF) se comportan como estructuras de control ejecutivo de toda la actividad cerebral y comportamiento en general²⁷. Los procesos encargados del control y regulación del comportamiento voluntario han recibido el nombre de *funciones ejecutivas* (FE) y se definen como un mecanismo de control cognitivo-emocional que dirigen y coordinan el comportamiento humano de manera adaptativa, cuando no existen esquemas preestablecidos de actuación²⁸. Aunque desde un punto de vista teórico no existe un consenso sobre la definición de este término, suele asumirse que el mismo se refiere al control de la cognición y regulación de la conducta a través de un conjunto de procesos cognitivos relacionados entre sí²⁹.

Dentro de los procesos que integran las FE se pueden encontrar atención, percepción, memoria, flexibilidad mental, y control inhibitorio, entre otras. A partir de estos procesos pueden ser realizadas tareas con un elevado grado de complejidad que faciliten la adaptación adecuada de los individuos al medio circundante. Dentro de las funciones de mayor importancia podemos mencionar la solución de problemas, toma de decisiones y regulación conductual basada en las normas sociales establecidas⁵. En el caso particular de las personas con un consumo sistemático de alcohol se han encontrado dificultades en la memoria, fluidez verbal, flexibilidad cognitiva y alteraciones en la inhibición conductual. Estas alteraciones han sido encontrada tanto en pacientes con síndrome de Korsakoff como en aquellos que no lo padecen, aunque en los primeros se presenta un mayor grado de disfunción ejecutiva^{6,21,24,30,31}.

Considerando que las FE también son procesos esenciales en la adaptación prosocial al medio, no es difícil encontrar en pacientes consumidores sistemáticos de alcohol, dificultades en la adaptación social adecuada. Estas dificultades surgen principalmente a partir de la elevada conectividad que poseen las estructuras prefrontales con el sistema límbico, cuya alteración impide la evaluación correcta de los estímulos en niveles de aversión y evaluación de las recompensas, alterando los valores emocionales adecuados asociados a las situaciones²¹. En el caso particular de quienes han consumido durante mucho tiempo alcohol suelen presentarse dificultades en el reconocimiento de expresiones faciales y alteraciones prosódicas en el lenguaje que dificultan la expresión de afectos^{32,33}. Por otra parte, es frecuente la existencia de desinhibición e impulsividad en los alcohólicos, llegando a mostrar ausencia de preocupación por las consecuencias de sus acciones³⁴. Estas características han sido asociadas con la desinhibición motora inducida por el alcohol; así como, a la dependencia alcohólica al uso crónico de esta sustancia^{35,36}.

Efectos del alcohol en el sistema límbico y cerebelo

Los efectos el alcohol no son nocivos sólo para las estructuras de la corteza cerebral. El sistema límbico también muestra alteraciones cuando se expone de manera sistemática a esta sustancia. En sentido general el sistema límbico se encarga de monitorear la homeostasis, emociones, motivación y conducta sexual. Dentro de las estructuras que componen este sistema se encuentra, amígdala, hipocampo, giro cingulado anterior, entre otras⁵. Numerosos estudios han detectado alteraciones relacionadas con el consumo de alcohol en

estas regiones subcorticales, a continuación se revisan los resultados más interesantes.

En el caso particular de la amígdala se ha encontrado una fuerte relación entre esta región y comportamientos motivados, expresión del miedo, reconocimiento de expresiones faciales, ansiedad y estados emocionales negativos en general³⁷⁻³⁹. En un estudio conducido en 2007; se encontró una activación distinta en la amígdala cuando se compararon individuos que no bebían con alcohólicos que permanecieron abstinentes por un largo periodo de tiempo⁵. Esta investigación encontró que durante la exposición a imágenes faciales que expresaban emociones negativas en los controles no bebedores aparecía una fuerte activación bilateral de la amígdala, mientras que en los alcohólicos la activación era leve y en ocasiones inexistente. Este elemento puede provocar además incapacidad para almacenar nuevos recuerdos, pues se conoce que en el almacenamiento de esta nueva memoria se encuentra involucrada la amígdala y el hipocampo⁴⁰.

El hipocampo es otra estructura límbica que suele ser también afectada por el consumo de alcohol. Una de sus funciones características es la consolidación de memorias de corto plazo a recuerdos más estables y duraderos en la memoria de largo plazo⁴¹. Algunos resultados han planteado que el alcohol tiene un efecto devastador en la neurogénesis. Teniendo en cuenta que en el hipocampo aparecen nuevas neuronas a lo largo de toda la vida, el etanol interrumpiría la generación de nuevas neuronas y la muerte de las que se reproducen⁴². Con el uso de neuroimágenes se ha podido comprobar que en las personas con un consumo crónico de alcohol aparece una reducción del hipocampo que se relaciona con disminución del volumen en la materia blanca (axones)⁴³. Una característica interesante de la reducción hipocampal se refiere a que no está relacionada con la edad, u ocurrirle a jóvenes y adultos⁴⁴, al igual que no existen diferencias entre alcohólicos agresivos y no agresivos, apareciendo una disminución del tamaño (en la porción derecha del hipocampo) en ambos grupos⁹. No obstante, esta reducción ha demostrado ser reversible luego de pequeños períodos de abstinencia⁴⁵.

El hipotálamo también sufre afectaciones a partir del consumo de alcohol. Esta estructura tiene conexiones con una gran variedad de regiones en todo el encéfalo y se involucra en el aprendizaje, memoria, regulación de la alimentación, control de temperatura, regulación hormonal y emociones⁵. Dentro de las muchas alteraciones que pueden encontrarse asociadas al daño de esta estructura se encuentra la hiporreactividad de la función hipotálamo-pituitaria-adrenocortical en alcohólicos crónicos. Además el hipotálamo se relaciona con daños amnésicos inducidos por el consumo persistente

de alcohol, que ha sido denominado como trastorno amnésico persistente, también conocido como síndrome de Korsakoff⁴⁶. Esta alteración profunda de la memoria incluye amnesia anterógrada (incapacidad para almacenar nueva información) y también retrógrada (alteración en la evocación de eventos ocurridos tiempo atrás). A pesar de que la amnesia relacionada con el Korsakoff es el síntoma más obvio de esta dificultad también se pueden encontrar alteraciones cognitivas y emocionales adicionales²⁴.

En el caso particular del cerebelo existe un gran número de evidencias que lo señalan como una de las estructuras nerviosas que mayor impacto recibe por el consumo de alcohol. Tradicionalmente esta región se ha relacionado con realización de movimientos voluntarios, equilibrio, y movimiento ocular, entre otras funciones⁴⁷. En este sentido tradicionalmente se ha relacionado la atrofia cerebral con consumo de alcohol, en particular a partir de la reducción de la materia blanca en la vermis cerebelar⁴⁸, ocurriendo esta atrofia aproximadamente entre el 25 y 40% de todos los alcohólicos. Sin embargo un número importante de estudios han demostrado que las funciones de esta estructura no se reducen a la coordinación de movimientos y equilibrio⁴⁹. Por ejemplo, las áreas posteriores del cerebelo participan en funciones de alto nivel como memoria de trabajo, procesamiento lingüístico, análisis de la información espacial y regulación emocional⁵⁰.

El cerebelo constituye también un nodo integral en el circuito cortico-subcortical con las estructuras prefrontales, modulando su funcionamiento integral⁵¹. Además juega un importante papel en el desarrollo de los procesos atencionales⁵². En este sentido se ha observado en pacientes alcohólicos crónicos alteraciones en las funciones ejecutivas que tradicionalmente han sido atribuidas al daño frontal y prefrontal⁵³, por otra parte los alcohólicos que padecen síndrome de Korsakoff presentan importante disminución en la densidad celular (células de Purkinje) lo cual posee un impacto considerable en la organización de funciones comportamentales complejas como el lenguaje⁴⁷.

CONCLUSIONES

Implicaciones para el tratamiento y rehabilitación

Los resultados resumidos hasta el momento indican que el alcoholismo es una problemática de elevada complejidad que debe ser abordada multifactorialmente. Las alteraciones que sufre el SNC bajo los efectos del etanol orientan a considerar una gran multiplicidad de métodos de intervención que promuevan la cesación y faciliten la recuperación del paciente alcohólico. Sería un error

metodológico grave evaluar a un paciente dependiente sin tomar en consideración su funcionamiento cognitivo y neuropsicológico, pues con esto sólo se conseguiría retrasar su evolución e incluso malgastar los recursos disponibles para su tratamiento.

Tomemos en consideración que un paciente con alteraciones funcionales y/o estructurales de sus lóbulos prefrontales estaría en gran medida inhabilitado para tomar decisiones acertadas, implementar acciones con ajuste a las normas sociales, mostrarse flexible en la solución de problemas o simplemente inhibir conductas inadecuadas culturalmente. Si estas dificultades no fueran precisadas por el especialista que trata al enfermo malgastaría el tiempo del paciente y el suyo propio, además de ser inefectivo terapéuticamente. Por otra parte las evaluaciones neurocognitivas sistemáticas a lo largo del tratamiento resultarían un predictor fiable de la mejoría del paciente tratado. Igualmente sería recomendable (en la medida de lo posible), descartar la presencia de daños estructurales en la corteza a partir de la implementación de neuroimágenes, tanto para el diagnóstico como en el monitoreo de la evolución clínica del alcohólico. Algunos autores como Sullivan⁸ recomiendan el uso de estas tecnologías para dar seguimiento al tratamiento farmacológico que se emplea con el enfermo, especialmente cuando el daño es en las estructuras frontales, resaltando además el importante papel de estas pruebas en la determinación del pronóstico.

El desarrollo vertiginoso de las neurociencias en los últimos 40 años obliga a tomar en consideración los elementos neurocognitivos en el tratamiento de cada persona dependiente, a partir de una evaluación personalizada. Para ello, además de la disposición de tecnologías modernas, se requiere de un profesional entrenado en la evaluación neuropsicológica o cognitiva, o incorporación de un especialista de esta rama en servicios que atienden a personas dependientes en particular alcohólicos. La concepción biopsicosocial del ser humano requiere que cada uno de estos factores sea tomado en cuenta de manera efectiva. La excesiva concentración de elementos psicológicos y sociales no podrá explicar nunca lo que corresponde a la biología.

REFERENCIAS

- Zahr NM, KL Kaufman, CG Harper. *Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage*. *Nat Rev Neurol* 2011;7:284-94.
- WHO. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence* 2005, Washington, D.C: World Health Organization.
- Brust JCM. *Ethanol and Cognition: Indirect Effects, Neurotoxicity and Neuroprotection: a Review* *Int. J Environ Res Public Health* 2010;7:1540-57.
- Oscar-Berman, MK Marinkovic. *Alcoholism and the Brain: An Overview* *Alcohol Research & Health* 2003;27(2):125-33.
- Oscar-Berman M, Marinkovic K. *Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain*. *Neuropsycholy Review* 2007;17:239-57.
- Iluhar RB. *Brain volumes and neuropsychological performance are related to current smoking and alcoholism history*. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2013;9:1767-84.
- Schulte T. *Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: adiffusion tensor imaging study*. *Cerebral Cortex* 2005;15(9):1384-92.
- Sullivan EV. *Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: Relationships to changes in brain structure*. *Neuropsychology* 2000;14(2):178-88.
- Laakso MP. *A volumetric MRI study of the hippocampus in type1 and 2 alcoholism*. *Behavioral Brain Research* 2000;109(2):177-86.
- Nolen-Hoeksema S, L. Hilt. *Possible contributors to the gender differences in alcohol use and problems*. *J General Psychology* 2006;133(4):357-74.
- Wuethrich B. *Does alcohol damage female brains more?* *Science* 2001; 291(5511): 2077-79.
- Yonker JE. *Sex differences in spatial visualization and episodic memory as a function of alcohol consumption*. *Alcohol and Alcoholism* 2005; 40(3):201-7.
- Kalant H. *Pharmacological interactions of aging and alcohol*. *Alcohol Problems and Aging* 1998(33):99-116.
- Lishman WA. *Alcohol and the brain*. *British J Psychiatry* 1990; 156: 635-44.
- Oscar-Berman M, HE Schendan. *Asymmetries of brain function in alcoholism: Relationship to aging*, in *Neurobehavior of Language and Cognition: Studies of Normal Aging and Brain Damage*, L.T. Connor and L.K. Obler, Editors. 2000, Kluwer Academic Publishers: New York. 213-40.
- Moselhy HF, G Georgiou, A Kahn. *Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature*. *Alcohol and Alcoholism* 2001; 36: 357-68.
- Adams KM, Gilman S, Johnson-Greene D. *Significance of family history status in relation to neuropsychological test performance and cerebral glucose metabolism studied with positron emission tomography in older alcoholic patients*. *Alcoholism Clin Exp Research* 1998. 22(1):105-10.
- Kornreich C, P Philippot, ML Foisy. *Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism*. *Alcohol and Alcoholism* 2002; 37:394-400.
- Monnot M. *Neurological basis of deficits in affective prosody comprehension among alcoholics and fetal alcohol-exposed adults*. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2002;14:321-8.
- Ratti MT. *Chronic alcoholism and the frontal lobe: Which executive functions are impaired?* *Ac Neurol Scandinavica* 2002; 105(4):276-81.
- Oscar-Berman M. *Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning*. *Alcoholism. Clin Exp Resear* 2004;28(4):667-75.
- Pfefferbaum A. *Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics*. *Alcoholism. Clin Exper Resear* 1997;21(3):521-9.
- Gansler DA. *Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study*. *J Studies on Alcohol* 2000;61(1):32-7.
- Dirksen CL. *Patterns of prefrontal dysfunction in alcoholics with or without Korsakoff's syndrome, patients with Parkinson's disease, and patients with rupture and repair of the anterior communicating artery*. *Neuropsych Dis Treat* 2006; 23(3):327-39.

25. Harper CG, I Matsumoto. Ethanol and brain damage. *Current Opinion in Pharmacology* 2005;5:73-8.
26. Harper CG. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Experimen Neurol* 1998; 57(2):101-10.
27. Licher DG, JL Cummings. Frontal-sub cortical circuits in psychiatric and neurological disorders 2001, New York: *The Guilford Press*.
28. Lezak MD. Neuropsychological assessment 3ed 1995, New York: Oxford University Press.
29. Tirapu-Ustároz J, JM Muñoz-Céspedes, C. Pelegrín-Valero, Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev Neurol* 2002;34(7):673-85.
30. dos-Santos M. Desempeño neuropsicológico y características sociodemográficas en pacientes alcohólicos en tratamiento. *Adicciones* 2014;26(3):221-9.
31. Mota N. Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: a longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence* 2013;133:108-14.
32. Clark US. Alcoholism and judgments of affective stimuli. *Neuropsychol* 2007;21(3):346-62.
33. Monnot M, et al. *Neurological basis of deficits in affective prosody comprehension among alcoholics and fetal alcohol-exposed adults*. *J Neuropsych Clin Neurosc* 2002;14(3):321-8.
34. Stevens MC, RF Kaplan, VM Hesselbrock. Executive-cognitive functioning in the development of antisocial personality disorder. *Addictive Behaviors* 2003;28(2):285-300.
35. Hesselbrock VM, MN Hesselbrock, JR Stabenau. Alcoholism in men patients subtyped by family history and antisocial personality. *J Studies on Alcohol* 1985;46(1):59-64.
36. Regier DA. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *J Am Med Assoc* 1990;264(19):2511-8.
37. Amaral DG. The amygdala: Is it an essential component of the neural network for social cognition? *Neuropsychologia* 2003; 41(4):517-22.
38. LeDoux JE. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell and Molecular Neurobiology* 2003;23(4-5):727-38.
39. Rolls ET. Precis of the brain and emotion. *Behavioral and Brain Sciences* 2000;23:177-234.
40. Richardson MP, BA Strange, RJ Dolan. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosc* 2004;7(3):278-85.
41. LaBar KS, R. Cabeza. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Reviews: Neurosc* 2006;7(1):54-64.
42. Herrera DG. Selective impairment of hippocampal neurogenesis by chronical alcoholism: Protective effects of an antioxidant. *Proceed National Acad Sc* 2003;100(3):7919-24.
43. Harding AJ. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. *Hippocampus* 1997;70(10):78-87.
44. Nagel BJ. Hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research. Neuroimaging* 2005;193(3):181-90.
45. White AM, DB Matthews, PJ Best. Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus* 2000;10:88-93.
46. Oscar-Berman M. Impairments of brain and behavior. The neurologica effects of alcohol. *Alcohol Health and Research World*, 1997. 21(1):65-75.
47. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in affect and psychosis. *J Neuroling* 2000;13:189-214.
48. Pentney RJ. The total numbers of cerebellar granule neurons in young and aged Fischer 344 and Wistar-Kyotorats do not changeas a result of lengthy ethanol treatment. *Cerebellum* 2002;1(1):79-89.
49. Cardoso CO. The impact of frontal and cerebellar lesions on decision making: evidence from the Iowa Gambling Task. *Frontiers in Neuroscience* 2014;8(61).
50. Stoodley CJ, JD Schmahmann. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 2009;44: 489-501.
51. Schmahmann JD, EE Smith, FS Eichler. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann NY Acad Sci* 2008;1142:266-309.
52. Grimaldi G, M. Manto, *Topography of cerebellar deúcits in humans*. *Cerebellum* 2012;11:336-51.
53. Chanraud S. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(2):429-38.

ARTÍCULO SIN CONFLICTO
DE INTERÉS
