

OR. 726. 448

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

EL DETERIORO COGNITIVO EN LOS  
ENFERMOS ALCOHOLICOS

*M. Salmero*

Trabajo presentado para la obtención del grado de doctor

MANEL SALAMERO BARO



Enero 1989



## INDICE

AGRADECIMIENTOS .....	IX
PRIMERA PARTE: REVISION BIBLIOGRAFICA	
1.1 INTRODUCCION .....	2
1.2 TRASTORNOS CEREBRALES ORGANICOS INDUCIDOS O PROVOCADOS POR EL ALCOHOL .....	6
1.2.1 Enfermedades infrecuentes del sistema nervioso en el alcoholismo crónico (8)	
1.2.2 El síndrome de Wernicke-Korsakoff (12)	
1.2.3 La demencia alcohólica (15)	
1.2.4 Atrofia cerebelosa etílica (21)	
1.2.5 Encefalopatía hepática alcohólica (24)	
1.2.6 Reconsideración de los síndromes orgánicos inducidos o provocados por el alcohol (28)	
1.3 EL DETERIORO ALCOHOLICO .....	32
1.3.1 Problemas metodológicos (39)	
1.3.2 Patrón de deterioro alcohólico (42)	
1.3.3 Especificidad del patrón de deterioro alcohólico (63)	
1.3.4 Reversibilidad del deterioro alcohólico (65)	
1.3.5 Deterioro y predicción de la evolución (67)	
1.3.6 Consumo alcohólico y deterioro (71)	
1.3.7 Deterioro y otros factores etiológicos (81)	
1.4 MODELOS CONCEPTUALES DE LA AFECTACION CEREBRAL .....	84
1.5 OBJETIVOS DEL TRABAJO .....	91
1.5.1 Diseño de una batería específica para el estudio del deterioro intelectual alcohólico (91)	
1.5.2 Análisis del patrón de rendimiento neuropsicológico en enfermos etílicos (93)	
1.5.3 Análisis estructural y teórico del patrón de deterioro (94)	
1.5.4 Análisis de la homogeneidad neuropsico- lógica de los enfermos alcohólicos (95)	
1.5.5 Variables relacionadas con el deterioro intelectual (95)	
1.5.6 Evaluación del rendimiento tras la abstinencia prolongada (97)	

## SEGUNDA PARTE: DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

2.1	DISEÑO DEL PROTOCOLO DE EVALUACION .....	99
2.1.1	Justificación de las pruebas neuropsicológicas empleadas (99)	
2.1.2	Evaluación de la historia de consumo etílico (127)	
2.1.3	Riesgo médico premórbido (129)	
2.1.4	Datos sociodemográficos y psicopatológicos (130)	
2.2	SUJETOS EMPLEADOS .....	131
2.2.1	Pacientes alcohólicos desintoxicados (133)	
2.2.2	Controles normales (137)	
2.2.3	Pacientes psiquiátricos (138)	
2.2.4	Pacientes con lesión neurológica del SNC (139)	
2.3	METODOLOGIA ESTADISTICA .....	141

## TERCERA PARTE: RESULTADOS DEL ESTUDIO

3.1	ESCALADO Y VALIDACION DE LA EXPLORACION NEUROPSICOLOGICA .....	146
3.2	PATRON DE RENDIMIENTOS NEUROPSICOLOGICOS DE LOS ENFERMOS ALCOHOLICOS .....	170
3.2.1	Características estructurales de los rendimientos de los pacientes alcohólicos recientemente desintoxicados (171)	
3.2.2	Diferencias entre pacientes alcohólicos recientemente desintoxicados y sujetos normales (182)	
3.2.3	Efectos de los interdictores del alcohol en los rendimientos neuropsicológicos (189)	
3.2.4	Alteraciones psicopatológicas asociadas al deterioro (196)	
3.2.5	Diferencias intersexuales en el rendimiento de los pacientes alcohólicos (203)	
3.3	ESPECIFICIDAD DEL PATRON DE DETERIORO .....	209
3.3.1	Diferencias neuropsicológicas entre alcohólicos y pacientes con lesión neurológica del SNC (212)	
3.3.2	Diferencias neuropsicológicas entre alcohólicos y pacientes con un trastorno depresivo remitido (218)	
3.3.3	Especificidad del patrón de deterioro: Un estudio configuracional (222)	

3.4	SUSTRATO NEUROLOGICO DE LA DISFUNCION CEREBRAL .....	227
3.4.1	Lateralización de la disfunción neuropsicológica de los alcohólicos (228)	
3.4.2	La hipótesis fronto-diencéfalo-límbica de la disfunción neuropsicológica (233)	
3.4.3	Edad y deterioro: La hipótesis del envejecimiento prematuro (237)	
3.5	VARIABLES RELACIONADAS CON EL DETERIORO NEUROPSICOLOGICO .....	243
3.5.1	La historia de consumo etílico y el rendimiento neuropsicológico (245)	
3.5.2	Factores de riesgo neuropsicológico (254)	
3.5.3	La afectación hepática y el deterioro intelectual (258)	
3.6	HETEROGENEIDAD DEL DETERIORO NEUROPSICOLOGICO DE LOS PACIENTES ALCOHOLICOS .....	265
3.7	EL DETERIORO NEUROPSICOLOGICO COMO FACTOR PRONOSTICO .....	277
3.8	REVERSIBILIDAD TRAS UN AÑO DE ABSTINENCIA .....	283

#### CUARTA PARTE: CONCLUSIONES

4.1	RESULTADOS EMPIRICOS DEL ESTUDIO .....	294
4.2	INTEGRACION DE LOS RESULTADOS EN UN MODELO TEORICO .	300
4.3	CONCLUSIONES FINALES .....	306

BIBLIOGRAFIA .....	310
--------------------	-----

#### ANEXOS

1	PROTOCOLO DE LA EXPLORACION NEUROPSICOLOGICA .....	351
2	VALORES NORMATIVOS .....	365
3	PROTOCOLO DE REGISTRO DE FACTORES DE RIESGO NEUROPSICOLOGICO .....	392

## INDICE DE TABLAS

1.	Pruebas que componen la batería neuropsicológica ...	100
2.	Características sociodemográficas de las muestras ..	132
3.	Significación de las diferencias en relación a los alcohólicos con una abstinencia de uno a dos meses..	133
4.	Características sociodemográficas de los sujetos empleados en el escalado de la batería .....	149
5.	Puntuaciones directas en las pruebas neuropsico- lógicas .....	151
6.	Puntuaciones T equivalentes para el conjunto de los tres grupos .....	152
7.	Coefficientes de regresión para el escalamiento de las pruebas .....	160
8.	Porcentajes de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante .....	164
9.	Características sociodemográficas y toxicológicas de los pacientes cuyos rendimientos se han factorializado .....	173
10.	Medias de las puntuaciones típicas de las variables factorializadas .....	174
11.	Matriz de coeficientes de correlación .....	175
12.	Matriz factorial rotada .....	177
13.	Coefficientes de correlación y de regresión para el escalado de las puntuaciones factoriales .....	180
14.	Comparación de los rendimientos neuropsicológicos de los pacientes alcohólicos y los sujetos control..	184

15.	Características sociodemográficas de los pacientes con y sin tratamiento interdicator del alcohol .....	192
16.	Comparación de los rendimientos neuropsicológicos de los pacientes alcohólicos con y sin interdictores .....	193
17.	Coeficientes de correlación entre el Mini-Mult y las puntuaciones factorializadas de la batería neuropsicológica .....	200
18.	Diferencias en los rendimientos neuropsicológicos entre hombres y mujeres .....	206
19.	Comparación de los rendimientos neuropsicológicos de los pacientes alcohólicos y con trastorno orgánico cerebral .....	215
20.	Comparación de los rendimientos neuropsicológicos de los pacientes alcohólicos y depresivos asintomáticos .....	220
21.	Comparación de los rendimientos verbales y no verbales en pacientes alcohólicos con una abstinencia de uno a dos meses .....	231
22.	Comparación de rendimientos complejos y simples en pacientes alcohólicos con una abstinencia de uno a dos meses .....	235
23.	Coeficientes de correlación entre la edad y las variables neuropsicológicas globales .....	239
24.	Relación entre los resultados neuropsicológicos y la edad .....	240
25.	Relación entre los resultados neuropsicológicos y la edad controlando los efectos del nivel educativo .....	240
26.	Correlación entre las variables neuropsicológicas y el tiempo de consumo abusivo de alcohol .....	248
27.	Comparación del rendimiento neuropsicológico según el tiempo de consumo abusivo de alcohol .....	249
28.	Medias y desviaciones neuropsicológicas de los pacientes con y sin deliriums o blackouts .....	252
29.	Diferencias en los rendimientos neuropsicológicos entre pacientes con riesgo médico alto y bajo .....	256

30.	Correlación entre parámetros neuropsicológicos y hepáticos .....	262
31.	Relación entre los resultados neuropsicológicos y los parámetros bioquímicos .....	263
32.	Características sociodemográficas de las dos muestras empleadas en el análisis de clusters .....	268
33.	Rendimientos neuropsicológicos de los pacientes de cada cluster .....	273
34.	Características sociodemográficas de los pacientes que permanecieron abstinentes a lo largo de un año y los que recayeron o no se posee información .....	280
35.	Comparación de los rendimientos neuropsicológicos entre los pacientes abstinentes a lo largo de un año y los que recayeron o no se posee información ..	281
36.	Comparación de los rendimientos después de un año de abstinencia .....	286
37.	Características sociodemográficas de los pacientes con una abstinencia superior a un año y los sujetos control .....	290
38.	Comparación de los rendimientos entre controles, enfermos abstinentes más de un año y enfermos reexplorados .....	291

## INDICE DE FIGURAS

1. Porcentaje de estudios en que los enfermos alcohólicos obtuvieron rendimientos inferiores al grupo control en el WAIS.....	46
2. Porcentaje de estudios en que los enfermos alcohólicos obtuvieron rendimientos inferiores al grupo control en la Halstead-Reitan .....	52
3. Histograma de las puntuaciones T de los subtests de Dígitos y Trazo-A .....	153
4. Porcentaje de varianza explicada por los diferentes factores .....	176
5. Perfil neuropsicológico de los pacientes alcohólicos con una abstinencia de uno a dos meses y los sujetos controles .....	187
6. Perfiles del Mini-Mult resultantes del análisis de clusters .....	200
7. Perfil neuropsicológico de los pacientes alcohólicos y con trastorno orgánico cerebral .....	216
8. Desviación de las medias ajustadas según los covariantes en los tres grupos .....	225
9. Interrelación entre la edad y el deterioro neuropsicológico .....	241
10. Dendograma del análisis de clusters .....	270
11. Dendograma del análisis de clusters: agrupaciones conservadas .....	272
12. Medias ajustadas de las pruebas neuropsicológicas de los diferentes clusters .....	275



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi reconocimiento a las 281 personas que proporcionaron los datos sobre los que se basa este trabajo. Su colaboración durante una hora, a veces en situaciones personales difíciles, merece mi más sincero agradecimiento.

Conocí al Dr. Josep Corominas en noviembre de 1971 siendo yo un estudiante, a él le debo el interés por la psicología clínica. Diecisiete años más tarde aun me beneficio de de sus conocimientos y orientaciones. Junto al afectuoso reconocimiento de esta deuda deseo expresar mi esperanza en incrementarla.

El Dr. Ricard Pons aceptó las funciones de tutor ofreciéndome todo tipo de facilidades.

Muchas personas ligadas a la Subdivisión de Psiquiatría y Psicología Médica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona han influido en la realización del trabajo. La idea inicial del estudio surgió del intercambio de opiniones con el Dr. Antoni Gual. Mis compañeros de trabajo, los psicólogos Dr. Teodor Marcos y Teresa Boget de la Sección de Psicología, me ayudaron y animaron en todas las fases del proyecto.

Rosa Carné, Neus Freixa, Emilia Hernández, Miquel Monràs, Ana Verónica Sellés y Cristina Serra colaboraron en la exploración de los enfermos y, especialmente, de los sujetos control. Montserrat Escartín organizó y controló eficazmente la citación de los enfermos. Anna Guijarro y Marisa Ramírez me facilitaron el acceso a los pacientes del Servei Gironí d'Alcoholisme i Toxicomanias.

Las muchas horas de elaboración de este trabajo me fueron facilitadas por mi familia. Ellos compartieron la ilusión del proyecto, aceptaron renunciar a mi presencia y soportaron muchas veces mi fatiga y desánimo. Angels, Anna y Carles, cada uno a su manera, me apoyaron durante tres largos años, al cabo de los cuales continúan animándome a que prosiga en mis investigaciones.

A todos ellos manifiesto mi agradecimiento.

**PRIMERA PARTE:**  
**REVISION BIBLIOGRAFICA**

## 1.1 INTRODUCCION

Los efectos del alcohol son muy numerosos y su acción abarca casi todas las estructuras y sistemas del cuerpo humano. No obstante, es probablemente en el Sistema Nervioso Central (SNC) donde sus repercusiones son más marcadas. Los mecanismos y las vías de actuación de este tóxico son múltiples y comprenden tanto efectos directos sobre las células neuronales como indirectos secundarios a las modificaciones del funcionalismo de otros aparatos y sistemas.

La gran diferencia entre las consecuencias inmediatas y a largo plazo de la ingesta alcohólica obliga a una consideración independiente de ambos aspectos. Por sus efectos inmediatos el alcohol es un depresor del SNC (Ritchie, 1980) con una mayor apetencia por el sustrato anatomofisiológico que sustenta las funciones cognitivas superiores. Los estudios revisados por Himwich y Callison (1972) permiten suponer que las estructuras polisinápticas del sistema reticular activador y algunas áreas corticales son especialmente susceptibles a los efectos del tóxico. A consecuencia de esta acción relativamente selectiva coexisten, empleando una terminología jacksoniana, efectos

negativos de pérdida de las capacidades cognitivas junto a efectos positivos caracterizados por liberación secundaria al debilitamiento de los procesos inhibitorios corticales.

De forma general puede decirse que los efectos inmediatos del alcohol sobre el SNC son proporcionales a la concentración que alcanza el alcohol en la sangre (Maling, 1970) . El conjunto de la amplia bibliografía disponible no ofrece casi ninguna evidencia de mejoría en los rendimientos, aunque la disminución de la autocritica frecuentemente conduce a convicciones, muchas veces intensas, sobre efectos "estimulantes" en el rendimiento.

Junto a esta acción inmediata la ingesta crónica excesiva produce modificaciones bioquímicas neuronales directas (Hoffman y Tabakoff, 1985) a las que se suman los efectos indirectos derivados de los trastornos metabólicos (Schafer, 1985), nutricionales (Antonow y McClain, 1985; Mezey, 1985) y las deficiencias vitamínicas habitualmente asociadas al etilismo crónico. La elevada ingesta de alcohol coincide con un descenso en la incorporación de vitaminas y otros elementos nutritivos a consecuencia de la inapetencia y la modificación de los hábitos dietéticos. Ello se ve agravado por la presencia de vómitos y alteraciones en la absorción, transporte, almacenamiento tisular, utilización y metabolismo de numerosas sustancias. A estas agresiones sobre el SNC hay que añadir la posibilidad de episodios repetidos de embolismos grasos consecutivos a trastornos hepáticos

(Taylor, 1982) y los efectos de la anoxia y la congestión cerebral que se produce en las intoxicaciones severas (Lishman, 1978). Además el deterioro intelectual puede hallarse relacionado con la modificación de los patrones conductuales personales y sociales del enfermo alcohólico, que incluyen el empobrecimiento de sus motivaciones e intereses, la pérdida de contactos sociales, trastornos psicopatológicos asociados (Warheit y Auth, 1986) y la mayor incidencia de accidentes y traumatismos (Hillbom y Holm, 1986) y su mayor gravedad (Waller y cols., 1986).

El conjunto de interacciones de estos efectos da lugar tanto a enfermedades del SNC clínicamente bien diferenciadas como a una manifestación sindrómica de disminución del rendimiento intelectual que denominamos comúnmente deterioro. Trataremos por separado estos dos grupos de entidades manteniendo la distinción entre enfermedad y síndrome (Wulff, 1981), aunque muchas veces por razones históricas las etiquetas nosológicas no se corresponden exactamente con esta definición. Describiremos en un primer apartado las enfermedades bien diferenciadas del SNC en los alcohólicos crónicos de las que conocemos, no sólo su cuadro clínico, sino también los mecanismos fisiopatológicos que las producen, los sustratos neurohistológicos lesionados y en ocasiones los procesos etiológicos responsables de los mismos. Nos centraremos especialmente en el síndrome (en realidad enfermedad definida anatómica y etiológicamente) de Wernicke-Korsakoff, la demencia alcohólica, la atrofia

cerebelosa y la encefalopatía hepática por ser las entidades que más interesan en la discusión de los resultados de nuestro trabajo. Las características del deterioro, considerado como un síndrome, serán tratadas en un apartado específico y más amplio al ser el objeto principal del estudio. Finalizaremos esta primera parte con la delimitación de los objetivos de nuestro trabajo.

## 1.2 TRASTORNOS CEREBRALES ORGANICOS INDUCIDOS O PROVOCADOS POR EL ALCOHOL

Las repercusiones lesionales del alcohol sobre el SNC son polimorfas y se deben tanto a la ingesta crónica como, ocasionalmente, a su interrupción y, las más de las veces, a factores carenciales, la insuficiencia hepática secundaria y otros menos precisados. Las entidades nosológicas que incluimos en este apartado se caracterizan por tener una vinculación etiológica bien establecida con la ingesta etílica crónica a través de cualquiera de las vías anteriormente señaladas, aunque los mecanismos fisiopatológicos últimos sean materia de controversia. Como señala Freund (1985) no se cumplen estrictamente los criterios necesarios para atribuir una responsabilidad directa e inequívoca del etanol como agente neurotóxico. Efectivamente, 1) los sujetos que abusan del alcohol no desarrollan invariablemente los cuadros que posteriormente señalaremos; 2) los cambios histopatológicos, en muchas ocasiones, correlacionan mal con las manifestaciones clínicas; y 3) no se ha descrito una alteración única y patognomónica del alcoholismo. A ello habría que añadir que se ha demostrado la presencia de los trastornos que a continuación describiremos



en sujetos que se sabe con certeza que nunca han abusado o incluso consumido alcohol.

Los efectos de la ingesta etílica crónica implican por definición un quebrantamiento global de la salud y de los vínculos relacionales y sociales que dificulta el aislamiento de los mecanismos etiopatogénicos. Junto al consumo excesivo de alcohol existe una alta incidencia de trastornos hepáticos (Lelbach, 1985; Pimstone y French, 1984) con las repercusiones encefálicas que comentaremos más adelante. Además, el deterioro puede limitar la capacidad para enfrentarse a los requerimientos de la vida diaria y, en concreto, para atender a los aspectos nutricionales (Antonow y McClain, 1985). Finalmente, al ser estos efectos relativamente tardíos en la biografía de los individuos se suman todas las posibles causas de patología cerebral presentes en la población general de edad avanzada.

En esta revisión nos centraremos en las enfermedades que producen manifestaciones importantes a nivel de las funciones intelectivas aunque ello no agote todos los posibles efectos crónicos del alcohol sobre el cerebro, remitiendo al lector interesado a la reciente revisión general editada por Tarter y Van Thiel (1985). Describiremos en primer lugar un conjunto de patologías infrecuentes tales como la mielinolisis cerebral pontina, la enfermedad de Marchiafava y Bignamini y la psicosis pelagrosa prácticamente desaparecida en la actualidad pero que presenta un importante interés teórico

(Lishman, 1981). A continuación nos detendremos a considerar el síndrome de Wernicke-Korsakoff, la demencia alcohólica, la atrofia cerebelosa y la encefalopatía hepática etílica. En el apartado final de este capítulo apuntaremos las posibles interrelaciones de estos cuadros, hecho que es del mayor interés para definir las hipótesis directrices y los planteamientos de nuestro estudio empírico.

#### 1.2.1 ENFERMEDADES INFRECIENTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL ALCOHOLISMO CRONICO

Un número importante de las afectaciones cerebrales que aparecen en el alcoholismo crónico se deben a la malnutrición y durante años polarizaron el interés de investigadores y clínicos. En la actualidad estos cuadros son relativamente infrecuentes gracias a la mejoría de la alimentación de la población general que también se aprecia en los pacientes etílicos. Nos referiremos brevemente a la mielinolisis cerebral pontina, a la enfermedad de Marchiafava-Bignami y a la psicosis pelagrosa, dejando para posteriores capítulos los cuadros, que por su más alta incidencia, tendrán una mayor implicación en la discusión de nuestros resultados.

La mielinolisis cerebral pontina, descrita por Adams y cols. en 1959, es un trastorno desmielinizante relativamente infrecuente de etiología desconocida que se presenta tanto en

pacientes alcohólicos como en cuadro sistémicos debilitantes acompañados de desnutrición. Se han descrito 110 casos (Nakada y Knight, 1984), aunque su incidencia puede ser mayor a juzgar por los hallazgos anatomopatológicos (Leslie y cols., 1980; Messert y cols., 1979). Las manifestaciones clínicas se inician con un cuadro subagudo progresivo de cuadriparesia, síndrome pseudobulbar y parálisis parcial o completa de los movimientos oculares verticales. Este inicio se corresponde con una disfunción a nivel pontino que al extenderse a lo largo del tronco cerebral produce anomalías pupilares, posturales, parálisis respiratoria y finalmente afectación de la conciencia. Las manifestaciones clínicas se hallan relacionadas con la extensión y localización de la lesión anatomopatológica (Dreyfus, 1974). Esta evolución se produce en unas pocas semanas y rara vez es reversible. Frecuentemente el inicio coincide con la recuperación de una disfunción metabólica severa. Esta enfermedad se ha descrito en niños con deficiente estado nutricional que nunca habían tomado alcohol (Cadman y Rorke, 1969), por lo que no puede atribuirse a un efecto directo de este tóxico.

En general la mayoría de los autores atribuyen este trastorno de desmielinización pontina a cambios electrolíticos. Para Messert y cols. (1979) sería producido por un edema cerebral secundario a una hiponatremia severa, mientras que para otros como Kleinschmidt-DeMasters y Norenberg (1981) se debería a una corrección excesivamente rápida de la hiponatremia.

Otro trastorno desmielinizante raro que afecta al cuerpo calloso es el descrito en 1903 por Marchiafava y Bignami. Los síntomas clínicos son poco específicos incluyendo alteraciones en el habla, la marcha, los esfínteres y la liberación de reflejos primitivos. A ello se añaden trastornos de la conciencia y alucinosis. Anatomopatológicamente la enfermedad se caracteriza por zonas simétricas de desmielinización localizadas en la parte central del cuerpo calloso (Dreyfus, 1974). El curso es muy variable pudiendo extenderse a varios años y sin que sea frecuente el restablecimiento completo.

A pesar de que clásicamente el cuadro se atribuye al consumo de vino tinto, existen excepciones. La asociación ocasional con la enfermedad de Wernicke (Merrit y Weisman, 1945) o el síndrome de mielinolisis pontina (Ghatak y cols., 1978) ha sugerido factores nutricionales comunes a todos estos cuadros. Además también se han descrito casos en ausencia de consumo de alcohol (Leong, 1979).

En los años cuarenta recibió mucha atención la encefalopatía por deficiencia de ácido nicotínico en pacientes alcohólicos (Cleckley y cols., 1939; Jolliffe y cols., 1940; Gottlieb, 1944). El cuadro se caracterizaba por la instauración brusca de un estado de estupor o delirium asociado frecuentemente con el signo de la rueda dentada y liberación de reflejos primitivos. Frecuentemente esta

clínica iba precedida por síntomas psicológicos prominentes. Inicialmente el paciente se sentía deprimido, apático, temeroso y aprensivo. A medida que el cuadro progresaba se instauraba un estado psicopatológico florido con confusión, estado deliroide, desorientación y alucinaciones hasta alcanzar el coma. La mitad de los 150 casos de la serie referida por Jolliffe y cols. (1940) presentaban estomatitis y otros estigmas pelagrosos. Ocasionalmente aparecían manifestaciones polineuríticas y alteraciones en la movilidad ocular confundiendo con un síndrome de Wernicke. El cambio neuropatológico característico de esta encefalopatía pelagrosa quedó identificada como la degeneración de las células piramidales de Betz del cortex motor: los cuerpos neuronales se abalonan y pierden la sustancia de Nissl y el núcleo citoplasmático se desplaza hacia la pared celular.

La administración de tiamina no resultaba efectiva, en cambio sí lo eran las dosis elevadas de ácido nicotínico. Esta vitamina reducía el cuadro en unos pocos días quedando como secuelas importantes déficits mnésicos. Como señala Lishman (1981) esta avitaminosis ha desaparecido de las descripciones actuales por la gran prepotencia adquirida por el síndrome de Wernicke-Korsakoff en el pensamiento científico y su escasa implicación clínica desde el momento en que se ha generalizado la terapéutica polivitamínica masiva. No obstante, es bueno tener presente la dificultad para aceptar la existencia de déficits de un solo factor vitamínico y la posibilidad de coexistencia de ambos cuadros.

### 1.2.2 EL SINDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF

El síndrome de Wernicke-Korsakoff es un trastorno de etiología nutricional atribuible a un déficit de tiamina. Desde la revisión de Victor y cols. (1971), la encefalopatía de Wernicke se considera la fase aguda, mientras que el síndrome de Korsakoff correspondería al proceso crónico de la misma entidad nosológica. Se presenta generalmente en alcohólicos graves con una incidencia estimada del tres por ciento (Nakada y Knight, 1984). Al igual que los otros trastornos también aparece ocasionalmente dissociado de la patología etílica y coincidiendo con síndromes de malabsorción (Victor y cols, 1971) como, por ejemplo, la hemodiálisis (López y Collins, 1968), los vómitos perniciosos (Chaturachinda y McGregor, 1968) y tirotoxicosis (Enoch y Williams, 1968).

Anatomopatológicamente destacan las lesiones simétricas en las porciones paraventriculares del tálamo e hipotálamo, cuerpos mamilares y el suelo del cuarto ventrículo, en muchos casos existe atrofia de la porción anteroposterior del vérmix cerebeloso. Las lesiones consisten en la necrosis de los cuerpos celulares y las fibras de mielina con la correspondiente respuesta glial. En un diez por ciento de los casos se aprecia también diátesis hemorrágica (Victor y

cols., 1971). La descripción clásica de Wernicke es la triada clínica formada por alteraciones oculomotoras, ataxia cerebelosa y confusión mental, a la que hay que añadir polineuropatía como manifestación periférica. Recientemente se ha señalado (Harper y cols., 1986) que sólo un 10 por ciento de los pacientes presentan la triada completa, lo que conduce a una estimación excesivamente baja de su incidencia y a que muchas veces no sean diagnosticados. El inicio es siempre brusco pero la secuencia de aparición de los síntomas puede ser variable. Los hallazgos oculares más frecuentes son el nistagmus horizontal y vertical y la parálisis bilateral de los músculos abductores. También pueden aparecer anomalías pupilares y ptosis, siendo rara la oftalmoplegia completa. La ataxia que se halla casi siempre presente afecta principalmente al mantenimiento postural y la marcha. Cuando es severa el paciente puede necesitar ayuda para mantenerse en pie y deambular. La afectación de las extremidades superiores acostumbra a ser ligera, siendo muy infrecuente el lenguaje escándido. Esta ataxia cerebelosa puede quedar enmascarada por la debilidad muscular causada por la polineuropatía que se halla presente en más de la mitad de los casos.

Inicialmente el paciente se muestra desorientado, indiferente ante los estímulos del entorno y confunde los objetos y las personas. A medida que mejora el nivel de conciencia se pone de manifiesto la amnesia confabulatoria. Cada vez se insite con mayor frecuencia sobre las formas de

presentación con predominio de los trastornos de la conciencia en forma de estupor o de coma (Torvik y cols., 1982; Victor y cols., 1971).

En las series necrópsicas de hospitales generales alcanza una tasa del uno por ciento, pudiendo considerarse un síndrome con una incidencia relativamente alta. La mortandad estimada es del 17 por ciento (Nakada y Knight, 1984) aun cuando el tratamiento con dosis altas de tiamina es muy efectivo. En estos casos la oftalmoplegia responde rápidamente, pero puede persistir un ligero nistagmus. La ataxia se resuelve con mayor lentitud y dependiendo del grado de atrofia cerebelosa que muchas veces se asocia a este cuadro. Cuando no se produce una recuperación antes de los dos o tres días queda un cuadro residual de psicosis de Korsakoff casi con toda seguridad.

Los mecanismos fisiopatológicos del síndrome de Wernicke se hallan bien establecidos, siendo el causante último la deficiencia de tiamina, cuya administración revierte el cuadro. No obstante, cuando ésta se produce en ausencia de alcoholismo no evoluciona hacia una psicosis de Korsakoff (Freund, 1985) dato importante que retomaremos posteriormente

La psicosis de Korsakoff, considerada como la fase crónica del síndrome de Wernicke-Korsakoff, se caracteriza por diferentes grados de amnesia anterógrada y relativa preservación de las restantes funciones intelectuales. La



amnesia retrógrada se extiende hasta varios años antes del momento en que se diagnostica la enfermedad y el recuerdo de acontecimientos remotos se halla bastante bien conservado. Se suele remarcar el hecho de que la amnesia es general (Walsh, 1985), en el sentido de que aparece en la presentación de estímulos por cualquier vía sensorial a diferencia de lo que ocurre en lesiones cerebrales unilaterales localizadas. La interacción entre la amnesia y la desorientación temporal conduce a la disociación de los recuerdos y su cronología (Barbizet, 1970). La confabulación es típica de los primeros estadios del cuadro, pero casi siempre desaparece con posterioridad. La capacidad para efectuar nuevos aprendizajes es muy limitada a pesar de que la retención inmediata se halla intacta, lo que conduce al fenómeno de "olvido a medida". Es importante señalar que aunque los síntomas mnésicos son prominentes no han de subestimarse otras anomalías cognitivas (Brandt y Butter, 1986; Cutting, 1982; Jacobson y Lishman, 1987; Wilkinson y Carlen, 1980).

### 1.2.3 LA DEMENCIA ALCOHOLICA

Mientras que los anteriores trastornos gozan de gran consenso entre todos los investigadores y clínicos, la demencia alcohólica es un cuadro muy controvertido, que requiere una revisión más extensa. Su descripción clínica se remonta a la segunda mitad del siglo XIX, siendo efectuada

independientemente por Huss, médico sueco, y Lawson, psiquiatra inglés. En sus informes hacen referencia a un deterioro general de las funciones intelectuales y relacionales con pérdida de memoria, juicio social, apatía, euforia pueril, labilidad emotiva y deterioro social. La descripción clásica de Morel (1939) caracteriza este trastorno por síntomas intelectuales progresivos, en especial confusión y alteraciones de la memoria, asociada a espasticidad de los miembros inferiores, astasia-abasia, retropulsión y temblor fino en los dedos y labios. Este autor denominó al cuadro esclerosis cortical laminar al hallar alteraciones anatomopatológicas limitadas al tercer estrato del córtex fronto-parietal consistentes en la desaparición de elementos celulares y proliferación glial. No obstante, tal como señalaremos en apartado 1.2.6, cuando en la década de los 40 se descubre la deficiencia vitamínica del síndrome de Wernicke-Korsakoff, las características más difusas de la demencia alcohólica hacen disminuir su credibilidad entre los clínicos, descendiendo la frecuencia de su diagnóstico.

Un buen ejemplo de esta tendencia lo proporcionó Cutting (1978) que revisó los historiales clínicos de 50 pacientes ingresados en el Maudsley Hospital de Inglaterra entre 1969 y 1975 diagnosticados como síndromes de Korsakoff y 13 diagnosticados de demencia alcohólica. Diecisiete de los síndromes de Korsakoff tuvieron un inicio insidioso y la pérdida de funciones superiores no se limitaba a la esfera mnésica, siendo su cuadro clínico indistinguible de las

demencias alcohólicas. Por tanto este autor sugiere la existencia de nexos entre ambas entidades.

El estudio anatomopatológico clásico de Courville (1955) reveló la alta incidencia de casos de pacientes alcohólicos con una atrofia cortical generalizada y disminución significativa del peso cerebral. En su estudio microscópico caracterizó el cuadro por la pérdida neuronal, la desestructuración de los estratos celulares, degeneración pigmentaria y proliferación glial. Estos cambios corticales muy generalizados eran más intensos en los lóbulos frontales y, secundariamente, parietotemporales sin predilección hemisférica.

Pero el conjunto de estos cambios es muy inespecífico (Lynch, 1960) y además esta evidencia no es concluyente a consecuencia de tres graves dificultades metodológicas que señala Freund (1985). En primer lugar, nunca se ha estandarizado la línea de resección entre el cerebro y la espina dorsal. Por otra parte, la proporción acuosa del cerebro es muy variable dependiendo en gran parte de la causa inmediata de la muerte que puede favorecer una situación de edema. Finalmente, el contenido hídrico se incrementa hasta un diez por ciento desde el momento del fallecimiento y la extracción de la viscera. Todas estas variables no controladas ponen en duda los resultados.

En un interesante estudio de Harper y Blumbergs (1982) después de constatar el menor peso cerebral en los alcohólicos en relación a la población normal, subdividieron mediante criterios anatomopatológicos las visceras según tuvieran o no clínica de encefalopatía de Wernicke. Comprobaron que el descenso de peso en relación a los normales aparecía en ambos grupos. Ello condujo a estos autores a considerar que la disminución ponderal era causada por los efectos neurotóxicos directos del alcohol mas que por factores nutricionales. Curiosamente estas diferencias únicamente aparecen en los sujetos masculinos y no en los femeninos, atribuyéndolo los autores al escaso número de mujeres estudiadas. Recientemente Harper y Kril (1985) han realizado un estudio necrópsico valorando el espacio pericerebral como índice de disminución de la masa encefálica. Hallaron valores anormales en relación a un grupo control en 32 por ciento de los pacientes alcohólicos. La pérdida de masa cerebral estimada en alcohólicos sin encefalopatía de Wernicke fue de 41 gr, 89 gr si ésta se hallaba presente y 109 gr si además coexistía con una lesión hepática.

La aparición de la neumoencefalografía también reflejó in vivo la frecuencia de atrofia cortical (Brewer y Perrett, 1971; Carlsson y cols., 1979; Haug 1969). No obstante, al ser una técnica muy agresiva y con alta morbilidad iatrogénica únicamente se realizaba en sujetos con diagnóstico clínico de afectación cerebral y sin controles normales, lo cual

disminuye el valor de estos estudios. A partir de la aparición de la Tomografía Axial Computerizada (TAC) en 1973 han sido muy numerosos los trabajos sobre la estructura cerebral de los enfermos alcohólicos. Hay que señalar que éstos tampoco están exentos de críticas, en gran parte por la dificultad de hallar índices satisfactorios. Así, se ha empleado desde juicios de visu, comparaciones con estándares graduados, medidas lineales, planimétricas e incluso densométricas. Ninguna de estas posibilidades es totalmente satisfactoria ya que, como señala Wilkinson (1985), implican reducir una estructura tridimensional a bidimensional o incluso lineal. Hasta 1980 aparecen una serie de estudios poco controlados utilizando sujetos explorados para fines clínicos y, por tanto, con sospecha previa de anomalías cerebrales (Carlen y cols., 1976; Fox y cols., 1976; Epstein y cols, 1977; Cala y cols, 1978; von Gall y cols, 1978), que informaron de la elevada incidencia de alteraciones neuroradiológicas. El estudio realizado por Carlen y cols. en 1978 cuestionó aun más el valor de estos trabajos al demostrar la reducción del espacio pericerebral a medida que aumentaba el tiempo de abstinencia, variable que no se había tenido presente hasta entonces. En 1980 aparecen los estudios controlados más importantes sobre este tema con muestras muy amplias realizados en Suecia (Bergman y cols., 1980), Inglaterra (Ron y cols., 1980; Lishman y cols, 1980), Canadá (Wilkinson y cols., 1980) y Australia (Cala y cols., 1980). Los resultados son notablemente coincidentes confirmando definitivamente la elevada presencia de anomalías en el TAC,

tanto por lo que respecta a la prominencia de los surcos corticales como por el ensanchamiento ventricular que se incrementa a medida que avanza la edad de los sujetos estudiados. Desde la eclosión de estos estudios se considera bien establecido el perfil neurorradiológico (Wilkinson, 1985 y 1987) y los nuevos trabajos que aparecen lo van confirmando (Bergman, 1987).

Mediante la nueva técnica de la tomografía por emisión de positrones (PET) sólo tenemos noticia del estudio de Samson y cols. (1986) que analizando seis sujetos alcohólicos hallaron un descenso que no alcanzó la significación estadística respecto a los controles en las tasas de utilización metabólica de glucosa en las regiones corticales, subcorticales o cerebelosa. No obstante, el índice de distribución regional demostró una disminución significativa de la utilización de glucosa en las áreas mediofrontales, que sugiere una disfunción límbica. Lo exiguo de la muestra limita el valor de estos interesantes resultados.

Los estudios sobre potenciales evocados efectuados con alcohólicos crónicos han informado de múltiples anomalías. Ya en los potenciales de tronco se señala la existencia de retraso en la aparición de las puntas II a V en pacientes sin diagnóstico clínico de síndrome de Wernicke-Korsakoff, aunque en éstos es más frecuente (Begleiter y cols. 1981, Chan y cols., 1985, Levy y Losowsky, 1987, Porjesz y Begleiter, 1985). Ello indica que la afectación encefálica no se limita

a las estructuras corticales. Además estas alteraciones son especialmente evidentes cuando el TAC revela anomalías cerebelosas (Chu, 1985), lo que incrementa el territorio potencialmente afectado. En la mayoría de las investigaciones realizadas con potenciales evocados cognitivos se describen anormalidades en el intervalo N1-P2 y en la onda P3. Las diferencias técnicas de estos trabajos, en especial el tipo de estímulos administrados, ha sugerido diversas interpretaciones (Porjesz y Begleiter, 1985) orientadas hacia una posible transmisión genética de predisposición al alcoholismo que se alejan del objeto de nuestra revisión.

#### 1.2.4 ATROFIA CEREBELOSA ALCOHOLICA

La degeneración del cortex cerebeloso en alcohólicos crónicos es un hallazgo anatomopatológico muy frecuente que alcanza en algunas series hasta el 27 por ciento de los sujetos enólicos estudiados mediante técnicas macroscópicas (Torvik y Torp, 1986) y del 1,7 por ciento en todos los sujetos necropsiados independientemente de la causa del fallecimiento (Stork, 1967; Torvik y cols., 1982). Cuando se realiza un conteo sistemático de las células de Purkinje la incidencia de valores anormales asciende hasta el 42 por ciento de los pacientes estudiados. Los cambios anatomopatológicos son muy constantes y restringidos a la porción anterosuperior del vérmix cerebeloso. Las zonas

colindantes de los hemisferios cerebrales también suelen hallarse afectadas, aunque en menor grado. Las células de Purkinje son los elementos que degeneran con mayor precocidad extendiéndose el proceso en fases más avanzadas a los estratos molecular y granular.

Esta enfermedad se caracteriza clínicamente por incremento de la base de sustentación y diferentes trastornos atáxicos de la mirada y el mantenimiento postural. Generalmente no se afecta la coordinación de las extremidades superiores o, por lo menos, es menos acusada que la de las inferiores. No obstante, se acostumbra a apreciar un ligero temblor en las manos que puede interferir en los movimientos finos necesarios para la escritura. La evolución es larga y se alcanza un estado estacionario cuando se han perdido la totalidad de las células de Purkinje del vérmix cerebeloso (Nakada y Knight, 1984). La sintomatología acostumbra a mejorar al cesar la ingesta y recuperarse el estado nutricional.

El advenimiento del TAC cerebral ha permitido apreciar la presencia de atrofia cerebelosa incluso en pacientes alcohólicos sin clínica evidente. Haubeck y Lee (1979) hallaron una incidencia del 30 por ciento en sujetos remitidos para tratamiento ambulatorio. Hillbom y cols. (1986) revisando los resultados de sus pacientes desintoxicados hospitalariamente hallaron que el 41 por ciento presentaban signos de atrofia cerebelosa en



comparación del 4 por ciento de los controles sanos. Únicamente a una tercera parte de los alcohólicos se les diagnosticó clínicamente el trastorno cerebeloso. En el 83 por ciento de los enfermos se asoció a atrofia de los hemisferios cerebrales.

Clásicamente se relaciona el trastorno con una depleción de tiamina (Victor y Ferrendelli, 1970), aun cuando la experimentación animal reciente también sugiere la participación de posibles trastornos electrolíticos (Kleinschmidt-DeMasters y Norenberg, 1981). Torvik (1986) no halló diferencias en la incidencia de trastornos hepáticos entre sujetos con o sin atrofia cerebelosa en su serie necrópsica y en cambio sí una correlación significativa con la presencia de encefalopatía de Wernicke. Para este autor ello indica un factor nutricional común a ambos trastornos, aunque no descarta una mayor gravedad de la historia de alcoholismo en los sujetos que presentan ambos tipos de atrofia. El mismo cuadro clínico e histopatológico se ha hallado en ausencia de ingesta etílica (Mancall y McEntee, 1965) coincidiendo con síndromes crónicos de depleción nutricional, por lo que no puede atribuirse exclusivamente a los efectos neurotóxicos del alcohol.

### 1.2.5 ENCEFALOPATIA HEPATICA ALCOHOLICA

El primer estudio en el que se diferencia la encefalopatía hepática de otros trastornos neurológicos lo debemos a Adams y Foley (1953) en el que describen una casuística de 60 pacientes de los cuales 41 padecían una cirrosis alcohólica. Los signos cardinales de estos enfermos eran la disminución de la conciencia, la asterixis y las anomalías electroencefalográficas. En esta serie Adams y Foley incluyeron trastornos hepáticos agudos, subagudos y crónicos configurando un cuadro único.

Pero los investigadores actuales tienden a diferenciar dos entidades. La encefalopatía portal sistémica o coma hepático fue descrito por McDermonntt y Adams (1954) en un paciente sin patología hepática pero portador de un shunt porto-cava que experimentó un episodio de estupor tras una ingesta muy elevada de proteínas que replicaba a nivel clínico los resultados experimentales en animales desarrollados en 1877 por Eck. En otro extremo se situarían los pacientes que desencadenan un cuadro encefalopático tras el fracaso agudo de la función hepática, por ejemplo en la hepatitis alcohólica. La afectación de la conciencia vendría determinada en ambos casos por el paso de elementos nitrogenados desde la pared intestinal al encéfalo sin la eliminación que se produce al pasar por el hígado. La mayor parte de los pacientes etílicos crónicos podrían ubicarse a mitad de camino entre estos dos extremos ya que presentan

cirrosis con insuficiencia hepática e hipertensión portal con un efecto espontaneo de shunt porto-cava.

La evolución clínica de este trastorno es muy variable y dependen en gran parte de la severidad y cronicidad de la disfunción hepática (Pimstone y French, 1984, Schafer, 1985) por lo que prescindiremos de su descripción. La patogénesis de la encefalopatía hepática se atribuye a cuatro posibles vías: la intoxicación amónica, la acción sinérgica amonio-metanetiol-acidos grasos, la hipótesis de los pseudoneurotransmisores y la gabaérgica.

La hipótesis de la intoxicación amónica se halla muy sustentada por los hallazgos experimentales en animales. Hahn y cols., 1893 trabajando en el laboratorio de Pavlov observaron la presencia de síntomas atáxicos en perros portadores de una fístula de Eck cuando eran alimentados con carne. Los mismos síntomas aparecían cuando se les administraba sales amónicas. A pesar de que se admite que los compuestos amónicos son unos importantes tóxicos cerebrales sus efectos no son completamente superponibles a los síntomas de la encefalopatía hepática. Los raros casos descritos de enfermos con defectos congénitos para la transformación de compuestos amónicos en urea (Schafer, 1985) presentan un cuadro clínico muy diferente. Por otro lado Ferenci y cols. (1984) señalan que la hiperamonemia en animales incrementa en número de receptores cerebrales de glutamato, mientras que el

fracaso fulminante hepático a pesar de cursar con hiperamonemia da lugar a un descenso de estos receptores.

Zieve y Doizaki (1980) han sugerido un posible efecto sinérgico entre los compuestos amónicos, los ácidos grasos y el metanetiol, sustancias que se elevan en la insuficiencia hepática y que aisladamente son todas neurotóxicas en cantidades elevadas. Los resultados experimentales de estos autores no han podido ser replicados (Pappas y cols., 1984) y, en cualquier caso, los mecanismos neurotóxicos se desconocen.

La teoría de los falsos neurotransmisores fue desarrollada por James y cols. (1979), sugiriendo que sustancias producidas en el intestino como, por ejemplo, la octopamina alcanzarían a través del shunt porto-cava el encéfalo. A nivel neuronal desplazarían a transmisores como la dopamina bloqueando estas vías y causando la encefalopatía. El único resultado autopsico practicado en un paciente fallecido a consecuencia de un coma hepático (Cuilleret y cols., 1980) dió lugar a resultados contrarios: descenso cerebral de octopamina e incremento de dopamina.

A partir de una serie de trabajos experimentales recientes realizados en conejos, Schafer y Jones (1982) sugieren una compleja combinación de factores relacionados con los postreceptores sinápticos GABAérgicos. En primer lugar, postulan un incremento de la permeabilidad de la

barrera hemtoencefálica para esta sustancia en las encefalopatías hepáticas procedente del metabolismo anaeróbico de bacterias intestinales. A través de la vía común gabaérgica postsináptica de actuación de los barbitúricos y las benzodiacepinas se produciría el trastorno de conciencia y posterior coma hepático. La falta de evidencia suficiente y las excesivos postulados necesarios no permiten por el momento tomar en excesiva consideración esta hipótesis.

La variante del síndrome denominada degeneración crónica progresiva hepatocerebral, que aparece en enfermos con hepatopatías estabilizadas y que se caracteriza por un descenso gradual de las funciones mentales y de la coordinación, es del mayor interés para nuestro estudio. Destaquemos a este respecto el trabajo de Acker y cols. (1982) que revela una asociación significativa entre el resultado de la clasificación biópsica de la hepatopatía y los parámetros de atrofia cortical obtenidos mediante TAC, aun después de controlar los factores edad y tiempo de evolución del alcoholismo. Los resultados contrarios obtenidos por Lee y cols. (1979) se deben probablemente a haber utilizado pacientes excesivamente jóvenes para permitir apreciar una interacción que se produce a largo plazo. En cualquier caso la afectación de los rendimientos intelectuales en caso de insuficiencia hepática, incluso en ausencia de alcoholismo, se halla bien documentada (McClain y

cols., 1984, Gilberstadt y cols., 1980; Rehnström y cols., 1977).

#### 1.2.6 RECONSIDERACION DE LOS SINDROMES ORGANICOS INDUCIDOS O PROVOCADOS POR EL ALCOHOL

Como hemos señalado el concepto de demencia alcohólica cayó en desgracia hacia los años 50 para resurgir en los 70. La clasificación de los trastornos psiquiátricos según la DSM-III (APA, 1980) y su reciente revisión DSM-III-R (APA, 1987) mantienen la clásica división de "demencia asociada a alcoholismo" y "trastorno amnésico por alcoholismo". Respecto al primero señalan que "el rasgo esencial es una demencia asociada a ingesta alcohólica elevada y prolongada" (p. 137), añadiendo que este diagnóstico no debe realizarse hasta como mínimo tres semanas desde el cese de la ingesta etílica. Subdividen el trastorno en función de su severidad señalando que "no está establecido si estas formas representan puntos a lo largo de un continuum, o si las formas ligera y severa tienen patofisiologías diferentes" (pp. 137-138). No se muestran tan cautos al definir el síndrome amnésico alcohólico considerándolo un "síndrome amnésico consecutivo a un déficit vitamínico asociado con el uso elevado y prolongado de alcohol" (p. 136). Y el diagnóstico diferencial se establece del siguiente modo: "la demencia asociada a alcoholismo se distingue del trastorno amnésico alcohólico

por la presencia de déficits cognitivos diferentes a los limitados a la esfera de la memoria" (p. 138). Así pues, definen un cuadro por la sintomatología clínica el otro por su etiología y el diagnóstico diferencial sólo por la clínica. La confusión existente sobre la cuestión queda claramente establecida.

Lishman (1981) ha presentado una sugerente revisión histórica de ambas entidades que creemos de interés incluir en la presente reconsideración. Wernicke describió su síndrome en 1881 estableciendo su célebre triada y la presencia de numerosas hemorragias puntuales simétricas situadas en la sustancia gris que rodea el tercero y cuarto ventrículo y el acueducto de Silvio. Unos años más tarde, en 1877, Korsakoff definió la psicosis que lleva su nombre, sin que ninguno de estos autores estableciera el vínculo existente entre ambas entidades. El propio Korsakoff y otros autores de la misma época aceptaron como lesiones propias de la psicosis los cambios en la vascularización y el incremento de la gliosis cortical. En 1928 Gamper modifica la visión del cuadro señalando la presencia de lesiones en las paredes del tercer ventrículo y los cuerpos mamilares. Con posterioridad a su artículo y durante cierto tiempo se señalan ambas localizaciones de las lesiones.

El panorama se modificó con la revisión de Malamud y Sikillicorn en 1956, que establece el paralelismo entre ambas patologías, diferenciando las lesiones en cuanto a su

cronicidad y no en cuanto a su localización. El nexo quedaba fortalecido con los trabajos que Jolliffe y cols. (1940) habían realizado en la década de los 40, señalando la mejoría de ambos cuadros tras la administración de tiamina. A partir de este momento se deja de prestar atención a la afectación cortical, hasta el punto de que el trabajo de referencia obligado para este tema de Victor, Adams y Collins de 1971 no da demasiada importancia a la existencia de atrofia cortical macroscópicamente visible en la cuarta parte de los casos descritos por ellos. A medida que la asociación Wernicke-Korsakoff adquiere mayor fuerza, el diagnóstico de demencia alcohólica se hace más infrecuente. Hasta el punto de que como señala Cutting en su revisión ya comentada (1978) se diagnostica preferentemente como psicosis de Korsakoff cuadros clínicos no diferenciables de una demencia alcohólica.

Lishman (1986) ha avanzado la hipótesis según la cual la demencia alcohólica dependería en gran parte de un déficit colinérgico cortical consecutivo a la lesión de los núcleos basales. Basándose en los estudios de Harper y cols. (1982, 1986) y Torvik y cols. (1982) en los que se demuestra la presencia de lesiones del tipo hallado en el síndrome de Wernicke en varios estadios evolutivos en alcohólicos crónicos necropsiados, postula una afectación de intensidad variable del núcleo basal de Meynert. Ello establecería un paralelismo con la depleción colinérgica de la enfermedad de Alzheimer (Whitehouse y cols., 1982) y permitiría explicar



por la lesión de una misma zona topográfica encefálica la presencia tanto de trastornos mnésicos como de un síndrome demencial generalizado por afectación de las conexiones con el hipocampo y el neocórtex.

Unos años antes Lishman (1981) había hecho hincapié en la dificultad conceptual para aceptar la existencia de avitaminosis específicas en los pacientes alcohólicos, considerando que en muchos casos podría coexistir la encefalopatía por deficiencia de ácido nicotínico y de tiamina. Asimismo, señaló la frecuente coexistencia de lesiones hemisféricas y del cerebelo. Todo ello reforzaría una hipótesis etiológica unitaria multicausal de las diferentes manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo secundario al etilismo crónico.

### 1.3 EL DETERIORO ALCOHOLICO

El deterioro intelectual se define como una disminución patológica de aquellos comportamientos adaptativos que habitualmente se consideran como pertenecientes a la esfera intelectual (Davison, 1974). Esta definición, evidentemente poco satisfactoria, merece algunos comentarios.

En primer lugar, los límites de lo que generalmente se considera como perteneciente a lo "intelectual" excluye, en principio, los déficits motores y sensoriales, así como los cambios en la personalidad. Pero una disminución en la capacidad cognitiva necesariamente ha de dar lugar a una modificación en la forma con que un individuo se relaciona con su entorno físico y social. Es fácil ver que esta diferenciación es en gran parte arbitraria y las fronteras entre estos conceptos son siempre difusas cuando no confusas.

En segundo lugar, en sentido estricto el deterioro intelectual no implica ni irreversibilidad ni etiología lesional. En consecuencia, es perfectamente lícito afirmar, por ejemplo, que un estado de ansiedad o una intoxicación etílica aguda producen un deterioro intelectual. Esta

característica representa una notable diferencia cualitativa respecto al término clínico "demencia", aunque en éste también se incluyen ocasionalmente estados patológicos potencialmente reversibles (Wells, 1977).

Esta ambigüedad conceptual tiene sus contrapartidas ventajosas. Así, podemos aplicar el término deterioro intelectual a todos aquellos casos en que, en base a los datos exploratorios o anamnésticos, se sospeche justificadamente la existencia de una afectación de las funciones superiores sin que clínica o anatomopatológicamente pueda afirmarse la existencia de una enfermedad neurológica claramente definida.

A efectos teóricos y prácticos es importante diferenciar entre los términos deterioro y "organicidad" ya que este último tiene como connotación la presunción de una lesión cerebral. Mientras que en la revisión de los trastornos cerebrales orgánicos hemos tenido siempre como referencia una etiopatogenia conocida, la revisión del concepto de deterioro la desarrollaremos considerándolo como un síndrome. Es decir, como un conjunto de alteraciones de diferentes aptitudes intelectuales que se asocia secundariamente a alteraciones sensomotrices y de la personalidad y es atribuible a distintas causas etiopatogénicas que incluyen, además de las de naturaleza orgánica, otras de tipo psicosocial.

Lo que antecede permite entrever las dificultades para la evaluación psicométrica del deterioro intelectual. Como ya señalamos en una publicación anterior (Salamero y cols, 1980) el estudio de las relaciones entre disfunciones cerebrales y sus repercusiones en las aptitudes cognitivas proviene de tres fuentes bien diferenciadas: la neurología clínica, la psicometría y la metodología neuropsicológica desarrollada por la escuela soviética. Este triple origen ha dado lugar a tres procedimientos exploratorios diferentes. Los basados en la prolongación de la neurología han intentado ampliar y estandarizar los signos neuropsicológicos recogidos generalmente de forma poco cuidadosa en los protocolos de la exploración neurológica clásica. En ellos acostumbran a aparecer los epígrafes típicos de "afasia", "apraxia", "agnosia" e incluso otros más generales como "funciones superiores". La forma de explorar estos aspectos, así como los criterios de evaluación, queda al buen juicio del examinador. A partir de este material han surgido múltiples intentos de estandarizar los procedimientos clínicos, pero en este abordaje persiste el modelo subyacente a toda exploración neurológica: la búsqueda de "signos". Su presencia será indicativa de patología cerebral y representará un cambio cualitativo en las aptitudes o capacidades del sujeto.

Desde una perspectiva diferente, la psicología experimental también se interesó en el estudio de las repercusiones de la lesión cerebral sobre los rendimientos

aprovechando los instrumentos psicométricos ya existentes diseñados originalmente para la medida de la inteligencia. El material es, por consiguiente, muy diferente al anterior y los resultados que se esperan obtener de la exploración también. Aquí se asume como principio que el rendimiento del sujeto se halla en un punto determinado dentro de un continuum, como resultado de la exploración se obtiene una puntuación cuantitativa. Secundariamente se puede establecer un punto de corte que separa distintos grados de probabilidad de que un individuo presente una alteración orgánica cerebral. Babcock en 1930 publicó la primera aplicación clínica de este procedimiento y a partir de entonces se desarrollaron dos líneas de trabajo según se utilizasen pruebas inicialmente desarrolladas para la medida de la inteligencia general o bien baterías específicas de nueva creación para el diagnóstico de lesiones cerebrales.

La primera de estas orientaciones se ha fundado en el intento de hallar índices diagnósticos aplicables a las pruebas clásicas de rendimiento intelectual. Partiendo de la observación de que unas tareas son más sensibles que otras a los efectos de la disfunción neuronal, se puede obtener mediante una adecuada combinación de puntuaciones una cuantificación del deterioro. Wechsler en (1944) utilizando su escala de inteligencia derivó el índice paradigmático de este procedimiento (Mattarazzo, 1973).

Los resultados más logrados en el diseño de baterías específicas para la evaluación del deterioro se iniciaron a partir de los trabajos de Halstead (1947), consolidándose con la revisión realizada en 1969 por Reitan (Halstead-Reitan Neuropsychological Battery). La selección de diferentes pruebas que aisladamente habían demostrado una buena sensibilidad a los efectos de las lesiones cerebrales y su adecuada combinación en una ecuación lineal permitieron obtener tanto un perfil de rendimientos neuropsicológicos como un índice global. Benton empleando un enfoque más atomizado ha ido recopilando a lo largo de su dilatada experiencia un conjunto de pruebas neuropsicológicas que por si solas han demostrado ser útiles en la discriminación y diagnóstico de trastornos neuropsicológicos específicos (Benton y cols., 1983). Su mayor utilidad, a diferencia de la batería de Halstead-Reitan, se sitúa en el campo de las lesiones neurológicas localizadas.

Finalmente, nos referiremos a la tercera y última concepción, es decir, los estudios de la escuela neuropsicológica soviética, y como más representativos los de Luria (1947 y 1973). Aquí no se trata de utilizar un material exploratorio diferente sino de una concepción totalmente distinta de la naturaleza de la relación entre estructura cerebral lesionada y funciones perturbadas. Según esta escuela diferentes estructuras cerebrales participan en la génesis de una función (sistema funcional complejo, si se quiere ser más preciso) y, a su vez, diversas funciones

requieren de una determinada estructura cerebral para su correcto funcionamiento. Con esta perspectiva el objetivo de la exploración neuropsicológica es la determinación del trastorno fundamental común a los diferentes sistemas funcionales alterados, lo cual permitirá inferir la zona cerebral lesionada y el programa rehabilitativo a seguir. El procedimiento exploratorio sería en apariencia similar a una exploración clínica habitual, es decir, material, normas y evaluación no estandarizada, pero la sistemática y el análisis estarían orientados por un cuerpo teórico altamente estructurado.

Esta visión es simplista en tanto que entre estos tres tipos de abordajes existen opciones intermedias y constantemente apreciamos el transvase de pruebas exploratorias y metodología entre ellas. Los desarrollos de la exploración de Luria (1969) realizados por Christensen (1975) y Golden y cols. (1979) serían un claro ejemplo de progresiva estructuración del material, las consignas y los sistemas de evaluación hasta alcanzar los requisitos típicos de una prueba psicométrica en sentido estricto.

En cualquier caso la exploración instrumental del deterioro implica la selección de una batería adecuadamente equilibrada de pruebas. La variedad de localizaciones de la patología encefálica junto a las diferentes etiologías posibles y las variaciones temporales de su acción hacen que sea difícil imaginar una sola prueba que permita la correcta

discriminación de todos los casos de disfunción cerebral. La formación de esta batería es muy variable y dependen en parte de las preferencias de cada profesional (Benton y cols., 1983, Lezak 1984, McFie 1975, por ejemplo). Por consiguiente la revisión de estudios neuropsicológicos choca con las dificultades derivadas del empleo de procedimientos exploratorios diferentes que se añaden a los restantes escollos metodológicos y de conceptualización teórica.

Cuando se solicita una exploración neuropsicológica y se pregunta por la existencia de un posible deterioro en un paciente etílico se formula una petición compleja que incluye numerosas cuestiones: en primer lugar, ¿existe una disminución en el rendimiento intelectual del paciente?; si es así, ¿cuáles son las funciones deterioradas?; ¿este déficit es reversible?; ¿la afectación de las aptitudes intelectuales es propia de un SOC?, y finalmente, ¿cuáles son las implicaciones pronósticas y su incidencia en el tratamiento? A un nivel más general esta serie de preguntas se reproduce cuando nos planteamos cual es la incidencia y las características de los efectos deteriorantes producidos por la ingesta etílica crónica (Parsons, 1987). Antes de revisar algunos de los principales estudios que ofrecen luz sobre estas cuestiones es necesario hacer unas breves consideraciones metodológicas. Finalizaremos el capítulo revisando la información disponible sobre la especificidad de este patrón, su reversibilidad tras la abstinencia, sus implicaciones sobre la evolución y las hipotéticas variables



que intervienen en la interacción entre el alcohol y los rendimientos neuropsicológicos.

### 1.3.1 PROBLEMAS METODOLOGICOS

En los estudios que aquí comentaremos aparecen con frecuencia resultados contradictorios que se deben principalmente a dificultades metodológicas; que son prácticamente comunes a todo el campo de la investigación neuropsicológica. Dado que el rendimiento intelectual se halla influenciado por numerosas variables biológicas, sociales, culturales y personales, cuando se intenta aislar el efecto de una cualquiera de estas incontables causas, las restantes actúan e interactúan confundiéndose sus efectos.

La falta de homogeneidad en las variables socio-culturales en los diferentes estudios es uno de los escollos más importantes tanto para las comparaciones como la generalización de los resultados. Así, la edad se halla estrechamente vinculada no solo con casi cualquier tipo de rendimiento intelectual o habilidad perceptivomotriz (Gilmore y cols., 1983; Heaton y cols., 1986; Margolis y Scialfa, 1984; Prigatano y Parsons, 1976), sino que esta relación es tanto más intensa cuanto más sensible es la tarea a los efectos de las disfunciones cerebrales (Wechsler, 1958). Mencionemos a título de ejemplo el trabajo de Prigatano y

Parsons (1976) que hallaron en grupos de sujetos normales correlaciones entre 0.50 y 0.60 entre la edad y el índice de deterioro en la batería de Halstead-Reitan. También se ha señalado la relación entre las medidas de deterioro y el nivel educativo (Adams y cols., 1982; Heaton y cols., 1981; Marvel y cols., 1983; Reitan, 1985) el cual se halla en estrecha dependencia con el nivel socioeconómico.

Estos mismos factores repercuten también sobre la idoneidad de los grupos control ya que para que sean válidos se debe balancear cuidadosamente todas estas variables lo cual no siempre es posible. En relación a estas muestras de referencia es importante señalar, aun a riesgo de ir en contra del Zeitgeist, sus limitaciones, especialmente cuando se utilizan pruebas escasamente estandarizadas. Las dificultades para obtener controles sin muestrear la población general obliga a recurrir a grupos sesgados que, a veces, dificultan la interpretación de los resultados. Como veremos al comentar los estudios realizados con la batería de Halstead-Reitan resulta sorprendente apreciar como muchos de los grupos controles obtienen unas puntuaciones medias situadas en la zona de la patología, tal como acertadamente señalan Miller y Saucedo (1983), aunque este hecho totalmente contradictorio es omitido por los autores. La presunción de que pacientes hospitalarios de las salas de medicina o cirugía son asimilables a la población general en lo que hace referencia a sus rendimientos neuropsicológicos es altamente cuestionable (Heaton y cols., 1986, Parsons y Prigatano,

1978) y lo mismo podría decirse respecto al personal que trabaja en los hospitales si los resultados de Goldstein y Chotlos (1965) son generalizables.

La definición de "alcoholismo crónico" es otra circunstancia que puede justificar por sí sola las diferencias entre investigadores (Boyd y cols., 1983), especialmente si tenemos en cuenta que las referencias se extienden a lo largo de un periodo de tiempo muy extenso y a países con pautas de consumo y actitudes distintas. Señalemos que en la presente revisión se toman en consideración trabajos publicados desde 1941 hasta la actualidad procedentes de numerosos países. Además es habitual excluir de este tipo de estudios los sujetos que presentan los síndromes neurológicos claramente establecidos de etiología orgánica, es decir, el síndrome de Korsakof y la demencia alcohólica. Al no existir unos criterios de exclusión bien explicitados y compartidos, la población estudiada puede diferir notablemente entre diferentes autores. Los resultados discordantes del estudio de Grant y cols. (1979), por ejemplo, suelen atribuirse a una excesiva severidad en los criterios de exclusión empleados.

A estos problemas metodológicos generales debe añadirse los específicos de la patología etílica. El momento de realizarse la exploración es crucial dado que numerosos estudios han señalado la relación entre los resultados en las pruebas de aptitud con el tiempo de abstinencia, la

cronicidad del cuadro clínico e incluso las pautas de ingesta. Dado que los estudios sobre este tema son en muchas ocasiones contradictorios haremos referencia a ellos de forma más pormenorizada posteriormente. Señalemos también las dificultades derivadas de la existencia de otras toxicomanías asociadas, especialmente en sujetos jóvenes, y de los posibles tratamientos psicoactivos a que suelen estar sometidos los pacientes (Heaton y Crowley, 1981). Por su especial importancia metodológica analizaremos en el apartado 3.2.3 las repercusiones de los interdictores del alcohol.

#### 1.3.2 PATRON DE DETERIORO ALCOHOLICO

La profusión de estudios sobre este tema ha dado lugar a numerosas revisiones a partir de 1975 (Goldstein, 1976; Goodwin y Hill, 1975; Grant y Mohns, 1975; Grant, 1987; Kleinknecht y Goldstein, 1972; Miller y Orr, 1980; Miller y Saucedo, 1983; Parsons, 1977 y 1987; Parsons y Farr, 1981; Parsons y Stevens, 1986; Ron, 1977; Tarter, 1975; Tarter y Edwards, 1985) que son bastante coincidentes en los aspectos descriptivos, aunque no ocurre lo mismo cuando se efectúan inferencias neuropsicológicas o etiológicas. No ha de extrañarnos la eclosión de revisiones a partir de 1975 ya que es en esta época cuando se dispone de abundante material, muchas veces contradictorio, y se establecen los requisitos metodológicos para una nueva generación de estudios. Estos

trabajos han facilitado en gran medida nuestra labor hasta el punto de considerar innecesario el dispendio de revisar parte de los artículos previos a 1970. En este punto deseamos que conste explícitamente que los comentarios a trabajos anteriores a este año proceden en parte de fuentes indirectas.

El deterioro intelectual, tal como hemos señalado al revisar este concepto, no tiene una definición única y, por consiguiente, tampoco una operativización y sistemática de evaluación universalmente aceptada. En la siguiente revisión organizada en base a los instrumentos utilizados emplearemos los epígrafes clásicos en que se subdividen las diferentes pruebas neuropsicológicas (Lezak, 1984). Prescindiendo de sus fundamentos teóricos y de las posibles críticas creemos que esta sistematización facilita la comprensión de los resultados de los diferentes estudios, aunque con ello se pierda la visión cronológica.

Dada la amplitud del material existente nos referiremos primeramente a los resultados que obtienen los pacientes alcohólicos en las pruebas que evalúan inteligencia general, seguidamente nos referiremos a sus rendimientos en las baterías neuropsicológicas y, finalmente, los resultados en tests que evalúan funciones específicas.

La mayoría de los trabajos coinciden en señalar la ausencia de deterioro franco de la capacidad intelectual

global en los pacientes alcohólicos, en el sentido de que los logros que alcanzan en este tipo de tareas se sitúan dentro de los límites de la normalidad. Han sido muy numerosos los estudios realizados con las escalas de Wechsler y en la práctica totalidad los cocientes intelectuales medios obtenidos por los pacientes alcohólicos se sitúan en la zona media o incluso media-alta (Bauer y Johnson, 1957; Blusewicz y cols., 1977; Boeke, 1970; Butters y cols., 1977; Clarke y Haughton, 1975; Fitzhugh y cols., 1960, 1965; Goldstein y Shelly, 1971; Goldstone y cols., 1977; Grant, 1987; Gudeman y cols., 1974; Halpern, 1946; Hewett y Martin, 1980; Holland y col., 1980; Hill y cols, 1979; Kaldegg, 1956; Köhler, 1974; Løberg, 1980; Long y McLachlan, 1974; Malerstein y Belden, 1968; Marshman, 1975;; Miller y Orr, 1980; Murphy, 1953; O'Leary y cols., 1979; Peters, 1956; Plumeau y cols, 1960; Prigatano, 1977; Ryan y Butters, 1980; Shelly y Goldstein, 1976; Schau y O'Leary, 1977; Silberstein y Parsons, 1977, 1979; Smith y cols., 1973, 1977; Teicher y Singer, 1946; Wechsler 1941, 1958; Wilkinson y Carlen, 1980).

En la interpretación de estos resultados se debe ser cauto por dos razones. En primer lugar, muchos de estos estudios, que se remontan a los años de aparición de la escala de Wechsler, presentan numerosas deficiencias metodológicas, especialmente en lo que se refiere a la caracterización de la muestra. Desde nuestra perspectiva actual sorprende la alta incidencia de QI elevados (el 50% de los pacientes del estudio de Kaldegg [1956] obtuvieron un QI

superior a 120) que únicamente puede interpretarse como resultado de un sesgo sociocultural. En los estudios más recientes la escala de Wechsler se ha utilizado en muchas ocasiones para igualar los pacientes con un grupo control respecto al nivel intelectual, apareciendo de esta forma valores medios espúreamente altos (por ejemplo, el QI medio obtenido por Long y McLachlan [1974] se sitúa en 123).

El signo clásico de deterioro intelectual en la escala de Wechsler, la diferencia entre rendimientos verbales y manipulativos en detrimento de éstos últimos, se presenta en la práctica totalidad de los trabajos anteriormente mencionados (Los de Boeke, 1970; Fitzhugh y cols., 1960, 1965; y Smith y cols., 1973 son una excepción), aunque la diferencia (un tercio de desviación típica aproximadamente) es escasa desde el punto de vista clínico.

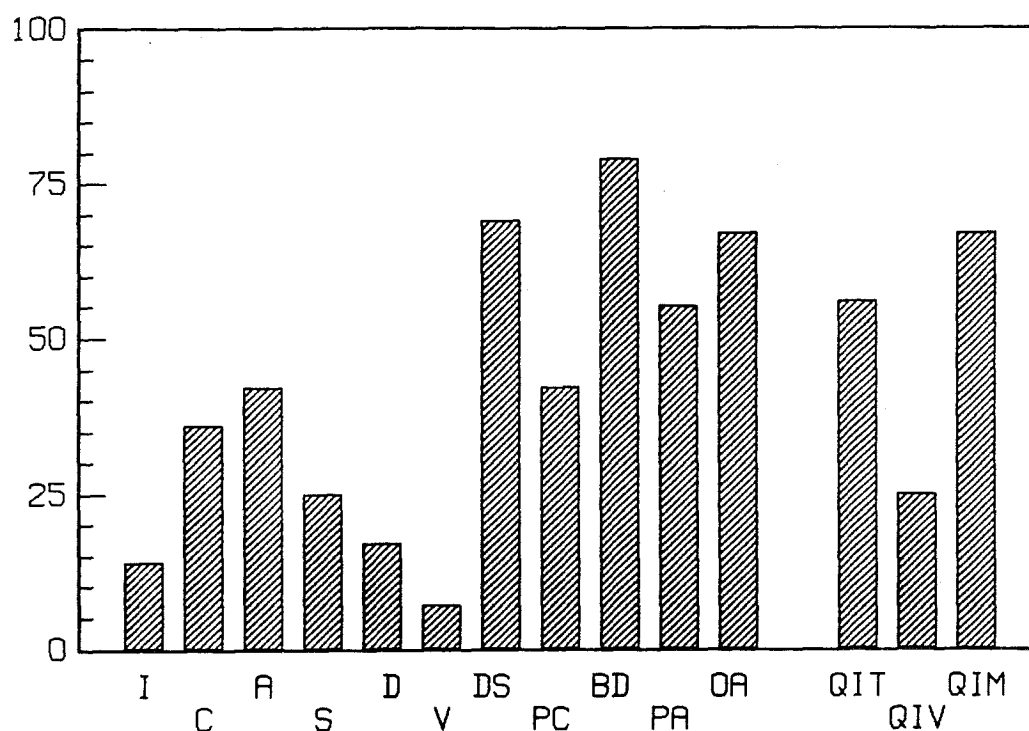
Comentaremos aquí brevemente las discrepancias entre subtests, ya que posteriormente también las consideraremos al referirnos a funciones intelectuales específicas. Por lo general no se aprecian diferencias entre las pruebas verbales a excepción del subtest de aritmética en el que los alcohólicos obtienen rendimientos más bajos. Los déficits más significativos aparecen en las pruebas de cubos de Kohs y Clave. Casi el 80% de los estudios que comentamos detectaron rendimientos significativamente inferiores en la prueba de Kohs (Holland y Watson, 1980; Köhler, 1974; O'Leary y cols., 1979, Overall y cols., 1978; Smith y Smith, 1977) por lo que

muchos autores lo consideran el indicador más discriminativo de esta batería (Miller y Saucedo, 1983).

El subtest de Clave también aparece como significativamente descendidos en la mayoría de los trabajos (Butters y cols., 1977; Dietvorst y cols. 1978; Halpern, 1946; Holland y Watson, 1980; Kaldegg, 1956; Köhler, 1974; Korboot y cols, 1977; McLaughlin y cols., 1979, Murphy, 1953; O'Leary y cols, 1979; Overall y cols., 1978; Page y Linden, 1974, Plumeau y cols., 1960; Smith y Smith, 1977 y Wechsler, 1941).

FIGURA 1

PORCENTAJES DE ESTUDIOS EN QUE LOS ENFERMOS ALCOHOLICOS OBTUVIERON RENDIMIENTOS INFERIORES AL GRUPO CONTROL EN EL WAIS



I: Información, C: Comprensión, A: Aritmética, S: Semejanzas, D: Dígitos, V: Vocabulario, DS: Clave de Números, PC: Completamiento de Imágenes, BD: Cubos de Kohs, PA: Historietas, OA: Rompecabezas