

## Deterioro cognitivo y dependencia alcohólica, implicaciones clínicas

### *Clinical implications of cognitive impairment and alcohol dependence*

GERARDO FLÓREZ\*, \*\*, ASHKAN ESPANDIAN\*, ROCIO VILLA\*\*\*, PILAR A SÁIZ\*\*,\*\*\*,\*\*\*\*,\*\*\*\*\*

\* Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España

\*\* Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), España

\*\*\* Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), España.

\*\*\*\* Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, España.

\*\*\*\*\* Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), España.

Que el uso y abuso del alcohol daña el tejido cerebral y, por lo tanto, sus funciones, es algo de sobra conocido desde hace tiempo; tanto en la clínica, como en la investigación (Bates, Bowden y Barry, 2002; Naim-Feil, Fitzgerald, Bradshaw, Lubman y Sheppard, 2014; Stavro, Pelletier y Potvin, 2013; Wilcox, Dekonenko, Mayer, Bogenschutz y Turner, 2014; Wollenweber et al., 2014). Sin embargo, todavía existe un debate en torno a cómo se produce este daño, y a qué consecuencias tiene sobre el tratamiento de deshabituación alcohólica (Horton, Duffy, Hollins Martin y Martin, 2015). Además, es poco valorado y tratado en los dispositivos sanitarios que tratan a pacientes con problemas relacionados con el consumo de alcohol (Horton et al., 2015); a pesar de que se estima que entre el 9-22% de los pacientes diagnosticados de demencia abusan del alcohol, y, entre los abusadores de alcohol la demencia está presente entre el 10-24% de los pacientes (Ridley, Draper y Withall, 2013).

En el Daño Cerebral Asociado al Consumo de Alcohol (sus siglas en inglés son ARBD: *Alcohol-Related Brain Damage*) se combinan dos dimensiones neurotóxicas principales que determinarán el grado de daño presente en cada individuo, y si entra o no en la categoría de demencia (Moretti, Caruso, Dal Ben, Gazzin y Tiribelli, 2017):

Efectos neurotóxicos directos del alcohol: periodos de consumo masivo (*binge*) seguidos de otros de abstinencia producirían un efecto neurotóxico mediado por una excitotoxicidad glutamatérgica (inducido a través de una regu-

lación a la alza de receptores NMDA) de tipo *kindling* (Golpe, Isorna, Barreiro, Braña y Rial, 2017; Vargas-Martínez, Trapero-Bertran, Gil-García y Lima-Serrano, 2018). Este daño neuronal sería más intenso a nivel del Hipocampo, Hipotálamo y Cerebelo, lo cual afectaría a la memoria y a la capacidad de aprendizaje (Ridley et al., 2013). También la función colinérgica se vería afectada por esta excitotoxicidad incrementando las alteraciones en la atención, la memoria y el aprendizaje (Ridley et al., 2013). Otra área profundamente afectada sería el Córtex Prefrontal con la consiguiente disfunción ejecutiva. El alcohol también parece ser capaz de producir daño cerebral a través de la apoptosis, el estrés oxidativo, el daño mitocondrial y alterando la neurogénesis (Sachdeva, Chandra, Choudhary, Dayal y Anand, 2016).

Déficit de tiamina: una nutrición deficiente, una malabsorción en el tubo digestivo, y el fallo hepático presente en los pacientes con dependencia al alcohol, determinan la aparición de un cuadro agudo: la Encefalopatía de Wernicke (EW), que de no ser tratado puede cronificarse y dar lugar al Síndrome de Korsakoff (SK) (Horton et al., 2015). La EW se caracteriza por un cuadro confusional, con alteraciones visuales y de la marcha. EL SK se caracteriza por una amnesia anterógrada y retrógrada severas, desorientación espacio-temporal, apatía y disfunción ejecutiva, y ansiedad; y aunque la mayoría de los pacientes mejoran, se estima que un 25% precisarán de atención residencial crónica (Horton et al., 2015). Serían estos últimos pacientes

Recibido: Noviembre 2018; Aceptado: Diciembre 2018.

#### Enviar correspondencia a:

Unidad de Conductas Adictivas, Hospital Santa María Nai, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ramón Puga 52-56, 32005, Ourense  
E-mail: gerardo.florez.menendez@sergas.es

los que presentarían un deterioro social y laboral que estaría más allá de la mera amnesia, y entraría claramente en el rango de demencia. Los estudios de neuroimagen realizados indican la presencia de daños en estructuras subcorticales diencefálicas (tálamo, cerebelo, cuerpos mamilares) y corticales (frontal, parietal y cingulado). La combinación de ambos cuadros (EW+SK) estaría presente en el 1-2% de todas las autopsias, y en un 10% de las realizadas a abusadores de alcohol (Ridley et al., 2013).

El daño cerebral asociado a estas dos dimensiones neurotóxicas, una marcada atrofia cerebral con daño de la sustancia blanca y destrucción neuronal (Erdozain et al., 2014), está muy extendido entre los pacientes que presentan problemas relacionados con el consumo excesivo de alcohol, detectándose hasta en un 78% de las autopsias realizadas (Ridley et al., 2013). En la clínica, lo habitual sería encontrar una combinación de daño cerebral causada por ambas dimensiones (Moretti et al., 2017; Ridley et al., 2013; Zahr y Pfefferbaum, 2017), y parece dañar de forma intensa la sustancia blanca del córtex prefrontal, el cuerpo caloso y el cerebelo, y producir un daño neuronal en el córtex prefrontal, el hipotálamo y el cerebelo (Zahr y Pfefferbaum, 2017). En conjunto, los pacientes con un diagnóstico de SK presentarían lesiones, y con ello un deterioro, más severas en comparación con aquellos que sólo presentan un daño asociado a los efectos neurotóxicos directos del alcohol (Hayes, Demirkol, Ridley, Withall y Draper, 2016).

Las alteraciones en la sustancia blanca son parcialmente reversibles si se alcanza una abstinencia al alcohol prolongada que permita recuperar una mielinización e integridad axonal adecuadas (Ridley et al., 2013). Esta recuperación se acompañaría de una mejoría en las funciones cognitivas y motoras. La velocidad a la que se produce la recuperación es lenta, sobre todo para las funciones ejecutivas, y se relaciona con la duración de la abstinencia y la intensidad del consumo de alcohol previo a la misma, más que con el consumo total a lo largo de la vida (Ridley et al., 2013). La acumulación de episodios de consumo intenso a lo largo de la vida, con posteriores síndromes de abstinencia, implica una recuperación más lenta y menos completa, ya que produce más daño cerebral y con ello más deterioro cognitivo. Es por esto que el consumo de alcohol a lo largo de la vida no es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo en los consumidores de bajo riesgo, pero sí lo es para los abusadores y los dependientes (Woods et al., 2016). No se trata de cuánto alcohol se ha bebido a lo largo de la vida sino la forma en que se ha realizado.

Las mujeres parecen ser más vulnerables a los efectos neurotóxicos del alcohol y recuperarse más lentamente. El nivel educativo alcanzado parece ejercer un efecto protector, pudiendo reflejar o un mejor nivel cognitivo pre-mórbido o una mayor reserva cognitiva alcanzada mediante la actividad intelectual, o ambos (Ridley et al., 2013). Dado que todas las estructuras cerebrales sufren un deterioro

progresivo con la edad, a la hora de valorar el daño producido por el alcohol, la edad es un factor de confusión que debe controlarse con valores de referencia para cada franja de la misma (Hayes et al., 2016).

Al cabo de dos años de abstinencia, tanto la mejoría como el deterioro se estabilizan, al contrario que en otras patologías relacionadas con el daño cerebral (Ridley et al., 2013). Se estima que el daño cerebral producido por el déficit de tiamina tiende más a la cronificación que el daño directo producido por el alcohol (Sachdeva et al., 2016). Si se tiene en cuenta el consumo global de alcohol de la población, se observa una situación similar a la del riesgo cardiaco, obteniéndose una distribución del riesgo en forma de J. Un consumo ligero, de menos de 20 gramos de etanol por día, podría tener un efecto protector a nivel cognitivo, mientras que consumos abusivos producirían un deterioro (Sachdeva et al., 2016).

Cuando estas alteraciones se cronifican e intensifican entran en el rango de la demencia, estimándose que en residentes de centros para la tercera edad estaría presente entre el 10-24% de los diagnósticos de demencia, lo cual refleja su amplia prevalencia, siendo más frecuente entre las personas con menos de 60 años (Ridley et al., 2013).

Por desgracia, los pacientes pueden presentar más daño cerebral asociado a un estilo de vida donde están presentes otros factores de riesgo, como son: los traumatismos craneoencefálicos por accidentes o violencia, el consumo de otros tóxicos y el daño vascular. Además, dada la elevada comorbilidad de trastornos psiquiátricos que presentan los pacientes con dependencia al alcohol, pueden presentar un daño cerebral que se acompaña de deterioro cognitivo, propio de estos trastornos. Un ejemplo claro sería la depresión (Sachdeva et al., 2016)

### Valoración del daño cerebral asociado al consumo de alcohol

Son numerosas las pruebas neuropsicológicas que se han utilizado para medir el ARBD. Las más utilizadas han sido (Aharonovich et al., 2018): una medición de la inteligencia global a través de la escala de Wechsler (WAIS) y sus subescalas, el test de fluencia verbal FAS, pruebas de memoria como la del WAIS o la figura compleja de Rey, pruebas atencionales como el test de Stroop o el Trail Making Test (TMT), pruebas de función ejecutiva como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), e incluso pruebas de cribaje de la demencia como el Mini Mental State Examination (MMSE), poco específico para este tipo de pacientes, u otros con más validez en consumidores de sustancias, como el ACE-R (*Addenbroke's Cognitive Assessment-revised*) o el MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) (Hagen et al., 2016; Hayes et al., 2016).

Aunque el uso de estas pruebas ha sido heterogéneo y los distintos autores las han combinado de una forma no

sistematizada y no validada, los numerosos estudios realizados indican la presencia de alteraciones en las siguientes funciones cognitivas: memoria anterógrada, función ejecutiva (toma de decisiones, orientación temporal, juicios emocionales y fluencia verbal) y tareas visuoespaciales. La memoria de trabajo y el tiempo de latencia están generalmente alterados. Qué funciones cognitivas estarán más alteradas depende de cómo interactúan en cada paciente las dos dimensiones, daño directo y déficit de tiamina, mencionadas anteriormente junto a los factores de riesgo (Maharasingam, Macniven y Mason, 2013). Pese a la intensidad de estas alteraciones, se estima que el funcionamiento intelectual global de estos pacientes está bastante preservado, especialmente a nivel del lenguaje, sobre todo si se compara con la evolución de demencias degenerativas y vasculares (Horton et al., 2015; Ridley et al., 2013; Sachdeva et al., 2016). Todas las funciones afectadas mejoran tras un año de abstinencia, siendo los daños en la memoria anterógrada, los más relacionados con el déficit de tiamina, los más persistentes (Sachdeva et al., 2016).

Se considera adecuado realizar la valoración cognitiva tras alcanzar la abstinencia al alcohol, entre 1 y 6 semanas después, aunque algunos autores recomiendan alcanzar los 60 días de abstinencia (Hayes et al., 2016).

### **Consecuencias del daño cerebral asociado al consumo de alcohol**

Preocupan en especial las interferencias que el daño cognitivo pueda producir en el proceso de tratamiento para conseguir la deshabitación alcohólica. Los pacientes con ARBD presentan problemas de motivación y adherencia al tratamiento derivados de sus alteraciones cognitivas. Además, ciertos procedimientos psicoterapéuticos, como los cognitivos y los conductuales, pueden verse afectados, y su efectividad disminuida, por las alteraciones en la memoria y en la función ejecutiva que presentan los pacientes (Sachdeva et al., 2016).

Además el ARBD, incluso en sus formas leves, no sólo puede afectar al tratamiento de deshabitación alcohólica, sino también a los hábitos que inciden en la salud de los pacientes; por lo que se recomienda valorar a todos los pacientes con problemas relacionados con el consumo de alcohol una vez se encuentren abstinentes, como ya se indicó previamente (Hayes et al., 2016).

### **Tratamiento del daño cerebral asociado al consumo de alcohol**

Obviamente, la prevención es la mejor herramienta para evitar el ARBD. Reducir el consumo global de la población, retrasar la edad de inicio del consumo e insistir en el tratamiento de aquellas personas que ya presentan

problemas de consumo excesivo de alcohol son medidas fundamentales.

Por otro lado, ante la menor sospecha de un EW debe realizarse un tratamiento con tiamina parenteral (hasta 1 gramo las primeras 24 horas de tratamiento, ya que por vía oral no es efectiva), que puede revertir el cuadro si el tratamiento se inicia en las primeras 48-72 horas. También es conveniente equilibrar los niveles de potasio y niacina (Sachdeva et al., 2016). Debe mantenerse el tratamiento con tiamina parenteral durante 5 días, seguido de una suplementación oral de 300 mg por día durante semanas (Hayes et al., 2016).

La remediación cognitiva es una herramienta terapéutica a considerar en los pacientes con ARBD. Hasta la fecha, los estudios, que no han sido numerosos, han demostrado mejoría en la atención, la memoria de trabajo y la episódica (Hayes et al., 2016; Sachdeva et al., 2016; Svanberg y Evans, 2013), lo cual parece influir a la hora de mejorar la capacidad de interacción social y consolidar la abstinencia (Frias-Torres et al., 2018; Hayes et al., 2016). Aunque los resultados no han alcanzado una potencia suficiente para realizar una recomendación definitiva, es posible que mejorar la función cognitiva de los pacientes con ARBD mejore su capacidad de mantenerse abstinentes y sea, por lo tanto, una intervención necesaria (Bates, Buckman y Nguyen, 2013)

Las intervenciones centradas en la rehabilitación psicosocial compensatoria del paciente con ARBD también han demostrado ser eficaces. Estas intervenciones se centran en solucionar los problemas de la vida diaria a través de la programación diaria de actividades con la ayuda de los profesionales y de la familia. Se utilizan los facilitadores como diarios y alarmas para fijar las actividades diarias del paciente y suplir su deterioro mnésico (Hayes et al., 2016).

La memantina, un antagonista con baja afinidad del receptor NMDA, con indicación para la demencia degenerativa, ha demostrado resultados prometedores en pacientes con demencia alcohólica, observándose mejoría en la función cognitiva global, en la calidad de vida, y una reducción en las alteraciones conductuales (Sachdeva et al., 2016).

### **Conclusión**

A modo de conclusión podría decirse que el daño cerebral producido por el consumo excesivo de alcohol (ARBD) es dimensional, desde un deterioro leve hasta un cuadro de demencia. En cualquier caso, el ARBD empeora la respuesta al tratamiento y la evolución de los pacientes, el ARBD se asocia a dos dimensiones que suelen interactuar en todos los casos y que también son dimensionales: la neurotoxicidad directa del alcohol asociada sobre todo a la excitotoxicidad glutamatérgica y que se relaciona con episodios de consumo intenso y posterior abstinencia, y

por otro lado, el déficit de tiamina que da lugar al complejo EK-SK y que tiende a implicar una mayor gravedad. El ARBD parece dañar de forma intensa la sustancia blanca del córtex prefrontal, el cuerpo caloso y el cerebelo, y producir un daño neuronal en el córtex prefrontal, el hipotálamo y el cerebelo. No obstante, el ARBD es reversible si se consigue una deshabituación alcohólica prolongada, de por lo menos 1-2 años.

El ARBD se asocia a alteraciones en las siguientes funciones cognitivas: memoria anterógrada, función ejecutiva (toma de decisiones, orientación temporal, juicios emocionales y fluencia verbal) y tareas visuoespaciales, memoria de trabajo y tiempo de latencia. En la actualidad, no existe una batería de pruebas cognitivas validada para el ARBD. Si bien, se considera necesario que la batería de pruebas cognitivas a utilizar en el ARBD cubra todas las funciones que pueden verse alteradas, recomendándose evaluar a todos los pacientes con riesgo de presentar ARBD cuando hayan consolidado un periodo de abstinencia de como mínimo una semana.

Hasta la fecha no existe un tratamiento, farmacológico o de remediación, aprobado para el ARBD. Distintas alternativas de remediación cognitiva, la rehabilitación psicosocial y la memantina han obtenido resultados preliminares prometedores.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para el presente trabajo.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través del Plan Nacional sobre Drogas (Ref. 2016I070).

### Referencias

Aharonovich, E., Campbell, A. N. C., Shulman, M., Hu, M. C., Kyle, T., Winhusen, T. y Nunes, E. V. (2018). Neurocognitive Profiling of Adult Treatment Seekers Enrolled in a Clinical Trial of a Web-delivered Intervention for Substance Use Disorders. *Journal of Addiction Medicine*, *12*, 99-106. doi:10.1097/adm.0000000000000372.

Bates, M. E., Bowden, S. C. y Barry, D. (2002). Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *10*, 193-212.

Bates, M. E., Buckman, J. F. y Nguyen, T. T. (2013). A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. *Neuropsychology Review*, *23*, 27-47. doi:10.1007/s11065-013-9228-3.

Erdozain, A. M., Morentin, B., Bedford, L., King, E., Tooth, D., Brewer, C., . . . Carter, W. G. (2014). Alcohol-related brain damage in humans. *PLoS One*, *9*, e93586. doi:10.1371/journal.pone.0093586.

Frias-Torres, C., Moreno-Espana, J., Ortega, L., Barrio, P., Gual, A. y Teixidor Lopez, L. (2018). Remediation therapy in patients with alcohol use disorders and neurocognitive disorders: A Pilot Study. *Adicciones*, *30*, 93-100. doi:10.20882/adicciones.757.

Golpe, S., Isorna, M., Barreiro, C., Brana, T. y Rial, A. (2017). Binge drinking among adolescents: prevalence, risk practices and related variables. *Adicciones*, *29*, 256-267. doi:10.20882/adicciones.932.

Hagen, E., Erga, A. H., Hagen, K. P., Nesvag, S. M., McKay, J. R., Lundervold, A. J. y Walderhaug, E. (2016). Assessment of Executive Function in Patients With Substance Use Disorder: A Comparison of Inventory- and Performance-Based Assessment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *66*, 1-8. doi:10.1016/j.jsat.2016.02.010.

Hayes, V., Demirkol, A., Ridley, N., Withall, A. y Draper, B. (2016). Alcohol-related cognitive impairment: current trends and future perspectives. *Neurodegenerative Disease Management*, *6*, 509-523. doi:10.2217/nmt-2016-0030.

Horton, L., Duffy, T., Hollins Martin, C. y Martin, C. R. (2015). Comprehensive assessment of alcohol-related brain damage (ARBD): gap or chasm in the evidence? *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, *22*, 3-14. doi:10.1111/jpm.12156.

Maharasingam, M., Macniven, J. A. y Mason, O. J. (2013). Executive functioning in chronic alcoholism and Korsakoff syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35*, 501-508. doi:10.1080/13803395.2013.795527.

Moretti, R., Caruso, P., Dal Ben, M., Gazzin, S. y Tiribelli, C. (2017). Thiamine and Alcohol for Brain Pathology: Super-imposing or Different Causative Factors for Brain Damage? *Current Drug Abuse Reviews*, *10*, 44-51. doi:10.2174/1874473711666180402142012.

Naim-Feil, J., Fitzgerald, P. B., Bradshaw, J. L., Lubman, D. I. y Sheppard, D. (2014). Neurocognitive deficits, craving, and abstinence among alcohol-dependent individuals following detoxification. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *29*, 26-37. doi:10.1093/arclin/act090.

Ridley, N. J., Draper, B. y Withall, A. (2013). Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimer's Research and Therapy*, *5*, 3. doi:10.1186/alzrt157.

Sachdeva, A., Chandra, M., Choudhary, M., Dayal, P. y Anand, K. S. (2016). Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction*, *5*, e27976. doi:10.5812/ijhrba.27976.

Stavro, K., Pelletier, J. y Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addiction Biology*, *18*, 203-213. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x.

- Svanberg, J. y Evans, J. J. (2013). Neuropsychological rehabilitation in alcohol-related brain damage: a systematic review. *Alcohol and Alcoholism*, 48, 704-711. doi:10.1093/alcalc/agt131.
- Vargas-Martinez, A. M., Trapero-Bertran, M., Gil-Garcia, E. y Lima-Serrano, M. (2018). Impact of the Binge Drinking (BD) in Adolescence. Are we doing it right? *Adicciones*, 30, 152-154. doi:10.20882/adicciones.1033.
- Wilcox, C. E., Dekonenko, C. J., Mayer, A. R., Bogenschutz, M. P. y Turner, J. A. (2014). Cognitive control in alcohol use disorder: deficits and clinical relevance. *Reviews in the Neurosciences*, 25, 1-24. doi:10.1515/revneuro-2013-0054.
- Wollenweber, F. A., Halfter, S., Brugmann, E., Weinberg, C., Cieslik, E. C., Muller, V. I., . . . Eickhoff, S. B. (2014). Subtle cognitive deficits in severe alcohol addicts—do they show a specific profile? *Journal of Neuropsychology*, 8, 147-153. doi:10.1111/jnp.12001.
- Woods, A. J., Porges, E. C., Bryant, V. E., Seider, T., Gongvatana, A., Kahler, C. W., . . . Cohen, R. A. (2016). Current Heavy Alcohol Consumption is Associated with Greater Cognitive Impairment in Older Adults. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40, 2435-2444. doi:10.1111/acer.13211.
- Zahr, N. M. y Pfefferbaum, A. (2017). Alcohol's Effects on the Brain: Neuroimaging Results in Humans and Animal Models. *Alcohol Research: Current Reviews*, 38, 183-206.