



Universidade de Vigo

MÁSTER INTERUNIVERSITARIO EN NEUROCIENCIAS

“Efectos del consumo intensivo de alcohol (Binge Drinking) sobre procesos de atención y memoria en población universitaria:
Un estudio de seguimiento con Potenciales Evocados”

AUTOR: Juan Antonio Arias López (UDC)

DIRECTOR: Fernando Cadaveira Mahía

TUTORA: Sonia Doallo Pesado

Fernando Cadaveira Mahía, Catedrático de Psicobioloxía, e Sonia Doallo Pesado, Profesora Axudante Doutora, ambos do Departamento de Psicoloxía Clínica e Psicobioloxía da Universidade de Santiago de Compostela,

INFORMAN:

Que o traballo fin de master “Efectos del consumo intensivo de alcohol (Binge Drinking) sobre procesos de atención y memoria en población universitaria: un estudio de seguimiento con Potenciales Evocados” realizado baixo a nosa dirección e titorización por Don Juan Antonio Arias López, reúne as esixencias formais e científicas requiridas para a súa presentación.

POLO TANTO:

Emiten a autorización preceptiva para a súa aceptación e posterior defensa pública.

Santiago de Compostela, a 14 de xullo de 2016

Asdo.: Fernando Cadaveira Mahía



Director do TFM

Asdo.: Sonia Doallo Pesado



Titora do TFM

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
DEFINICIÓN DE BINGE DRINKING.....	2
EPIDEMIOLOGÍA.....	4
EL CEREBRO EN DESARROLLO.....	5
ESTUDIOS SOBRE PROCESOS DE ATENCIÓN Y MEMORIA	7
ESTUDIOS CON POTENCIALES EVOCADOS.....	9
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	12
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
PARTICIPANTES	14
PROCEDIMIENTO Y ESTÍMULOS	15
REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO	16
ANÁLISIS DE DATOS	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS	30

INTRODUCCIÓN

Según el “Glosario de términos de alcohol y drogas” de la Organización Mundial de la Salud (Lizarbe, Librada & Astorga, 1994), el grupo de alcoholes lo conforman una serie de compuestos orgánicos entre los que se encuentra el etanol o alcohol etílico (C_2H_5OH), principal componente psicoactivo de las bebidas alcohólicas. Se trata de una sustancia de efectos sedantes similares a los de los barbitúricos cuyo consumo agudo puede conllevar toxicidad e incluso muerte. A su vez, un consumo prolongado o crónico termina por originar dependencia orgánica y un gran número de trastornos tanto físicos como mentales.

En los países europeos y norteamericanos nos encontramos con que el alcohol es la droga psicoactiva más consumida, la que presenta un mayor número de casos de abuso y dependencia y la que causa más problemas sociales y sanitarios. Según la revisión fundamental de Parada et al. (2011), el alcohol estaría relacionado con accidentes de tráfico, violencia doméstica, maltrato, problemas laborales, urgencias, ingresos en hospitales y, en general, con una mayor morbilidad y mortalidad de la población. Solo en España se produjeron 51.351 muertes atribuibles al consumo de alcohol entre 1999 y 2004 (Fierro et al., 2008) (ver *Figura 1*).

En los países mediterráneos, como lo es España, el consumo de alcohol se encuentra tradicionalmente relacionado con acontecimientos sociales de la vida adulta, así como con la dieta y la cultura tradicionales. No obstante, en las últimas décadas, estos patrones han sufrido fuertes cambios tanto en cuestiones de cantidad como de significado del consumo (Sánchez, 2002).

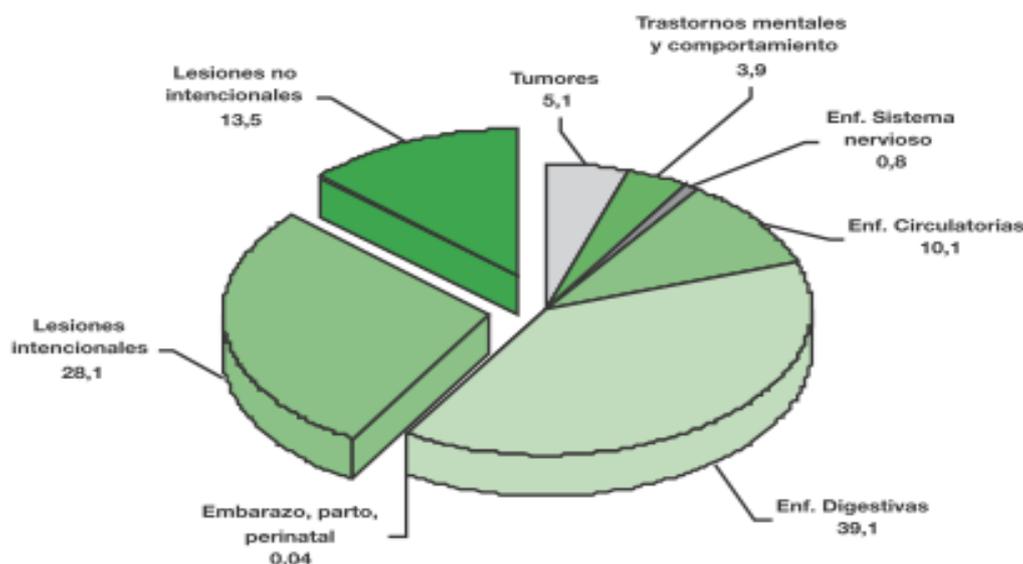


Figura 1. Mortalidad atribuible al consumo de alcohol por grupos de causas. España, 2004. Fuente: Fierro et al., 2008.

DEFINICIÓN DE BINGE DRINKING

Durante los últimos años, los informes del *Observatorio Español sobre Drogas* (Ministerio de Sanidad, 2013) muestran un patrón emergente de consumo intensivo de bebidas alcohólicas en sesiones de pocas horas que suelen terminar en intoxicaciones etílicas agudas; un patrón de consumo intermitente asociado a las noches del fin de semana y seguido por períodos de abstinencia. Se realiza entre grupos de iguales, sin distinción de sexos y con una escasa percepción del riesgo asociado al consumo. Además, el perfil del bebedor se ve rejuvenecido con este patrón, dependiendo de las fuentes consultadas la edad media de inicio en el consumo podría caer hasta los 16.8 años (Parada et al., 2011) e incluso hasta los 13.9 años de edad (Cadaveira, 2009). Es lo que en nuestro idioma se denomina *consumo intensivo de alcohol* (CIA), un patrón al que la comunidad científica suele referirse con el término anglosajón *binge drinking* (BD) o *heavy episodic drinking*.

Si tomamos como referencia el *Manual de Diagnóstico de Trastornos Mentales DSM-V* (American Psychiatric Association, 2013), observamos que los criterios para evaluar un posible consumo abusivo de alcohol o alcoholismo crónico no se corresponden con las características de un patrón de consumo BD. Un consumidor abusivo de bebidas alcohólicas presenta dependencia sistémica y un cuadro de abstinencia si no continúa bebiendo, no consume en atracones seguidos de períodos de abstinencia, sino que su consumo es continuado sin alcanzar las tasas de los “atracones” propios de *binge drinkers*. Por lo tanto, *binge drinking* (BD) y consumo crónico de alcohol son términos distintos y como tales deben ser diferenciados.

Para acotar correctamente el término se han propuesto varias definiciones de BD, atendiendo a diferentes criterios. Según Ham & Hope (2003), una definición óptima del término *binge drinking* debe integrar tanto los factores de cantidad como de frecuencia del consumo, además debe tener en cuenta las consecuencias negativas asociadas.

Una de las primeras definiciones propuestas fue la de Wechsler et al. (1994). Según esta, hablamos de *binge drinking* cuando hay un consumo de 5 o más UBEs (*Unidad de Bebida Estándar*) en hombres -4 UBEs en mujeres- en una única sesión, al menos una vez en las últimas dos semanas. Esta definición está ampliamente aceptada y contempla una diferencia en el consumo entre hombres y mujeres BD; no obstante, sigue existiendo controversia en torno a ella. Los pilares más criticados de esta definición son las cantidades de alcohol establecidas como

peligrosas, la definición de una UBE y el período de tiempo que se considera “una única sesión”. Concretamente, la definición de Unidad de Bebida Estándar es problemática ya que varía entre países (ver Figura 2), por lo que sería necesario ampliar esta definición y adaptarla a los gramos de alcohol que corresponden a una UBE para cada caso.

Existen otras definiciones, como la que aporta el NIAAA (2004), que abordan esta cuestión tomando como referencia la concentración de alcohol en sangre. Según esta definición, hablamos de consumo BD si este implica un aumento de la concentración de alcohol en sangre hasta alcanzar los 0.08 g/L, lo que correspondería, siguiendo un modelo matemático, con un consumo de 6 o más bebidas para hombres -4 o más para mujeres- en un intervalo aproximado de dos horas. Esta definición es más exacta y tiene en cuenta la variable “duración”.

País	Alcohol (g)
Reino Unido	8
Países Bajos	9.9
Australia, Austria, Irlanda, Nueva Zelanda, Polonia y España	10
Finlandia	11
Dinamarca, Francia, Italia y Sudáfrica	12
Canadá	13.6
Portugal, EEUU	14
Japón	19.75

Figura 2. Gramos de alcohol por Unidad de Bebida Estándar en diferentes países. Fuente: Parada et al. (2011)

Pese a que la regla de las 5/4 UBE's sigue siendo el criterio de consumo BD por excelencia en el ámbito de la investigación, existen también otras definiciones como la propuesta en la primera conferencia de prevención de los problemas derivados del alcohol en España (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007), cuya finalidad era operativizar el término para utilizarlo en el ámbito clínico. Según esta, hablaríamos de un consumo BD ante la ingesta de 6 o más bebidas alcohólicas para hombres (60g) -4 o más en el caso de mujeres (40g)- en una única ocasión (de duración menor a dos horas) en los últimos 30 días. Esta definición incluye la variable “cantidad de consumo”, impone un límite de duración a estas sesiones y soluciona el problema de la variabilidad de una UBE, dando la posibilidad de adaptar la definición en función de los gramos de alcohol que se consideren como medida estándar en cada país.

EPIDEMIOLOGÍA

Los principales trabajos sobre la prevalencia del patrón BD se han llevado a cabo en los denominados *dry countries*, países como los Estados Unidos u otros en el norte de Europa en los que el consumo esporádico de alcohol para alcanzar la embriaguez está tradicionalmente más extendido que en los países mediterráneos. Estudios más cercanos como el del OEDT (Observatorio Español de la Droga y la Toxicomanía, 2015) evidencian un pico en la prevalencia de consumo BD en estudiantes jóvenes de entre 15 y 24 años, alcanzando una frecuencia de patrón BD del 20.8% a nivel nacional, con cinco comunidades autónomas superando el umbral del 25%.

Observamos además una gran variabilidad incluso entre países geográficamente cercanos. Por un lado, la prevalencia del patrón de consumo BD en población joven es muy elevada en países como Irlanda (44%), Rumanía (39%), Alemania (36%) o Austria (36%), mientras que otros países del entorno como Polonia (19%) o Lituania (18%) muestran tasas muy inferiores. Nuestro país, con un 34% de población joven BD, se encuentra 5 puntos porcentuales por encima de la media europea y ocupa el sexto lugar en la lista de consumo BD en la UE

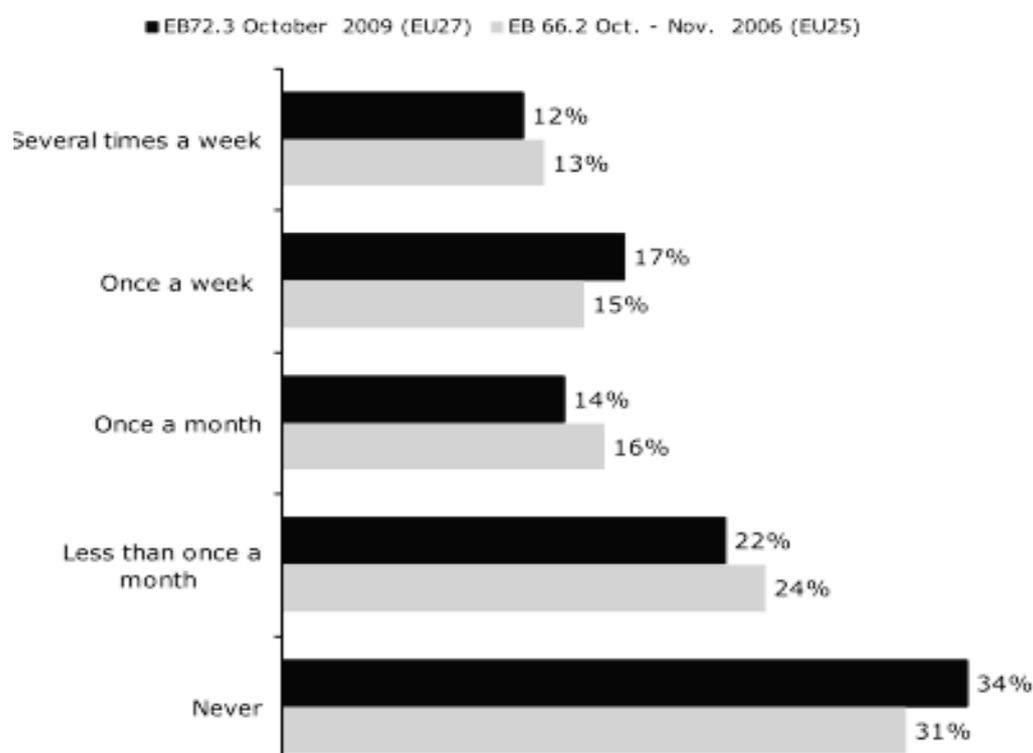


Figura 3. Respuestas de 20.294 jóvenes universitarios consumidores de alcohol a la pregunta "¿Con qué frecuencia has consumido 5 o más copas en los últimos 12 meses?" Comparación entre el año 2006 y el 2009. Adaptada de Eurobarometer (2010).

(Eurobarometer, 2010; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014). En los últimos años el patrón BD muestra una tendencia hacia una progresiva polarización - mayores porcentajes tanto de consumidores BD como de abstemios- y hacia un aumento significativo de mujeres BD, aunque todavía se trata de un patrón más frecuente entre varones (Wechsler et al., 2002).

Como hemos visto, el consumo BD presenta su pico de prevalencia en población estudiantil joven-adulta, coincidiendo a menudo con los que suelen ser los primeros años de carrera universitaria. Se considera que el consumo BD se concentra en este grupo poblacional debido a que, en edades previas, la ingesta de bebidas alcohólicas se ve limitada por la autoridad parental, mientras que en edades posteriores las crecientes responsabilidades implican una reducción del consumo excesivo, es lo que Ham & Hope (2003) han denominado “*developmentally limited alcoholism*”.

EL CEREBRO EN DESARROLLO

Desde un enfoque más amplio, podemos decir que los bloques de edad con una mayor incidencia de BD se corresponden con la adolescencia tardía. A menudo se define la adolescencia como una etapa limitada a la primera mitad de la segunda década de vida del individuo. Sin embargo, hay numerosos estudios que consideran que no termina hasta bien entrada la treintena, una vez se han completado los procesos neuromadurativos tardíos. Para poder hablar con propiedad de estos términos debemos acotar y diferenciar lo que son la *adolescencia* y la *pubertad*.

El término pubertad se refiere a una serie de cambios fisiológicos y endocrinos que están ligados a la madurez sexual. En humanos este proceso suele coincidir con el comienzo de la adolescencia, aunque existe mucha variabilidad interindividual y es una etapa difícil de acotar en el tiempo. La adolescencia, sin embargo, es un período del desarrollo que implica otros factores, además de la madurez sexual. En humanos se extiende desde los 12 hasta los 18 años, llegando incluso hasta los 25 dependiendo del estudio, el sexo, la cultura y tradiciones del país estudiado (para una revisión véase Sisk & Zehr, 2005). Debido a las dificultades para indicar el inicio de este estadio, diversos autores consideran que la mejor definición de adolescencia es la que considera la aparición de una serie de comportamientos clave como marcadores del inicio de esta etapa. Autores como Erikson (1977) definen la adolescencia como un período caracterizado por el cambio generalizado en numerosas facetas de la vida, suponiendo una evolución

gradual desde la infancia hacia la adultez, etapa que estaría principalmente caracterizada por la elaboración del concepto de “sí mismo” y de su identidad propia.

Crews, He, & Hodge (2007) aportan un nuevo enfoque a esta definición de base comportamental, basándose en términos menos abstractos que la de Erikson. Según ellos, el mejor modo de definir el comienzo de la adolescencia es la detección de una serie de cambios emocionales y comportamientos característicos como la búsqueda activa de nuevas sensaciones, la baja percepción del riesgo, un incremento en la necesidad de interacción social entre iguales y el desarrollo de habilidades necesarias para la madurez como individuo. Algunas de estas características implican un riesgo adicional de cara al desarrollo de problemas de adicción. También se han relacionado estos profundos cambios comportamentales, emocionales y neuroestructurales -de los que hablaremos a continuación- con una mayor frecuencia en la aparición de desórdenes psiquiátricos (Paus, Keshavan & Giedd, 2008).

Si bien es cierto que la definición basada en términos comportamentales es la más útil para delimitar y caracterizar la adolescencia, no debemos olvidar que se trata también de un período de cambios estructurales en el sistema nervioso. Durante esta etapa tienen lugar procesos de neuromaduración tardía especialmente apreciables en la corteza prefrontal, el sistema límbico y las fibras de asociación y proyección de la sustancia blanca (Gogtay et al., 2004). Es por ello que ciertos procesos cognitivos superiores como la atención, la memoria de trabajo o el control inhibitorio -íntimamente ligados al desarrollo de los lóbulos frontales- van a encontrarse todavía en fase de desarrollo. También se lleva a cabo en esta etapa un importante proceso de poda sináptica, mielinización y modificaciones en la sensibilidad de receptores a neurotransmisores (Lenroot & Giedd, 2006; Spear, 2000). Estos importantes cambios en el sistema nervioso adolescente conllevan una mayor vulnerabilidad ante el abuso de sustancias como el alcohol, por lo que un patrón de consumo intensivo podría causar un detrimento cognitivo e interferir en el desarrollo normal del propio cerebro.

Trabajos sobre modelos animales como el de Crews, Braun, Hoplight, Switzer & Knapp (2000) han comprobado la existencia de una mayor vulnerabilidad a los daños cerebrales producidos por el alcohol en ratas jóvenes-adolescentes BD en comparación con ratas adultas con los mismos patrones de consumo. Muchos otros estudios evidencian daños causados por el consumo intensivo de alcohol, para una revisión sobre este tema incluyendo resultados tanto de

anomalías neuropsicológicas como funcionales y estructurales véase el artículo de López-Caneda et al. (2014).

Las consecuencias de este consumo -tanto a nivel de salud personal como social o familiar- acarrear un coste muy elevado. Países desarrollados como los integrantes de la Unión Europea llevan años tomando medidas al respecto, un buen ejemplo de ello es el “European Alcohol Plan 2000-2005”, destinado a reducir los costes que acarrea el consumo BD que se estiman de entre un 2% y un 5% del producto interior bruto en según qué países de la UE (Andersson et al., 2007).

ESTUDIOS SOBRE PROCESOS DE ATENCIÓN Y MEMORIA

Las funciones ejecutivas son una serie de habilidades que incluyen la generación, ejecución, supervisión, evaluación y ajuste de conductas complejas con el objetivo de cumplir fines concretos. La mayoría de los autores consideran a este constructo teórico un sistema de procesamiento múltiple con distintos componentes interrelacionados pero independientes entre sí (Gilbert & Burgess, 2008). Se considera que las funciones ejecutivas básicas son tres: el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo; si bien es cierto que existen diversas clasificaciones que incluyen otras categorías como procesos de atención, de planificación o de toma de decisiones.

La memoria de trabajo -sobre la que trabajamos en esta investigación- es un sistema de capacidad limitada que mantiene y manipula información durante un período corto de tiempo para poder trabajar con o en función de ella. Este sistema tiene especial importancia en cuestiones relativas a la comprensión del lenguaje, la lectura o el pensamiento, entre otras. La memoria de trabajo se diferencia de la memoria a corto plazo tanto en los sustratos neurales que las originan como en sus características propias, ya que la memoria a corto plazo solo implica el mantenimiento de la información, pero no su manipulación (Diamond, 2014). La atención voluntaria, por otro lado, es un proceso de capacidad limitada relacionado con la movilización y mantenimiento de recursos neurales para la ejecución de una tarea determinada. La atención a menudo actúa como un filtro, movilizandolos recursos ante ciertos estímulos e ignorando otros. Esta confluencia de recursos neurales actúa como base para el resto de funciones cognitivas (García de la Torre, 2002). Los efectos del consumo de alcohol sobre la memoria de trabajo han sido objetivo de numerosos estudios de neuroimagen, neuropsicológicos y psicofisiológicos.

El grupo de investigadores liderado por Susan Tapert ha realizado varios estudios sobre los efectos del consumo BD mediante resonancia magnética funcional (fMRI). En uno de sus trabajos más recientes realizan una revisión de la literatura científica existente sobre investigación de los efectos del consumo BD con técnicas de neuroimagen, encontrando que en línea general se observan carencias en jóvenes BD en tareas de codificación verbal (Bava & Tapert, 2010). Además, este estudio realiza una aproximación a los efectos de la comorbilidad entre alcohol y cannabis, un policonsumo muy extendido. En Squeglia, Schweinsburg, Pulido & Tapert (2011), este mismo grupo estudió los posibles daños producidos por consumo BD mediante la obtención de imágenes por fMRI durante la realización de una tarea de memoria de trabajo espacial. Los resultados mostraron una activación diferencial en función del rendimiento y del sexo tanto en regiones frontales como temporales y cerebelares. Estos hallazgos aportaron evidencias de mayor vulnerabilidad de las mujeres frente a los hombres o -según otras interpretaciones- de una mayor capacidad compensatoria en los varones.

No obstante, hasta el momento son los estudios neuropsicológicos los que conforman el grueso de la investigación acerca de los efectos del consumo BD, siendo en su mayoría estudios de carácter transversal. Investigaciones pioneras como la de Hartley, Elsabagh & File (2004) evaluaron las diferencias a nivel de rendimiento cognitivo mediante pruebas de memoria de trabajo espacial y visual como el *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)*. Los resultados mostraron diferencias claras entre grupos, siendo los jóvenes consumidores BD los que tuvieron un desempeño menor en los tests que implicaban atención, planificación y memoria visoespacial demorada; estas anomalías se atribuyeron a alteraciones en las funciones ejecutivas. Otros estudios en la misma línea de investigación han encontrado diferencias en memoria de trabajo visual (Townshend & Duka, 2005), atención sostenida y en otras funciones ejecutivas (García-Moreno, Expósito & Angulo, 2008) utilizando varias baterías de pruebas neuropsicológicas: Test de Stroop de colores y palabras, Torre de Hanoi, Dígitos de Weschler, Cubos de Corsi y pruebas de recitado de series, entre otros.

En cuanto a estudios longitudinales -aunque menos numerosos- es importante citar el estudio de Hanson, Cummins, Tapert & Brown (2011) en que estudian la evolución de un grupo de jóvenes BD tomando como punto de partida una evaluación inicial y repitiéndola pasados 4, 8 y 10 años. Los resultados mostraron un empeoramiento paulatino en la ejecución de las tareas relacionadas con memoria de trabajo, atención y memoria declarativa. Este estudio fue especialmente significativo por utilizar como grupo BD a jóvenes sin otras formas de consumo que

pudiesen actuar como covariables. Otro estudio longitudinal sobre el tema es Mota et al. (2013) realizado por el grupo NECEA de la Universidad de Santiago de Compostela; en dicho estudio se encontraron diferencias de rendimiento en evaluaciones neuropsicológicas relacionadas con la memoria de trabajo como la escala de memoria de Wechsler (WMS-III), el Subtest de Memoria Lógica o la tarea de *Self-Ordered Pointing Task* (SOPT), siendo el grupo BD el que obtiene unos resultados significativamente peores que los del grupo control. En líneas generales, todas estas investigaciones concuerdan en que el consumo intensivo de alcohol durante la adolescencia tiene efectos perceptibles sobre la manipulación de la información y sobre la elección de una estrategia de actuación, procesos íntimamente ligados a la actividad del córtex prefrontal dorsolateral.

ESTUDIOS CON POTENCIALES EVOCADOS

A continuación, analizaré estudios de corte psicofisiológico como es el presente trabajo, profundizando especialmente en la investigación llevada a cabo con potenciales evocados y BD hasta el día de hoy para poder tener un marco conceptual e histórico apropiado. Existen numerosos estudios que han analizado las diferencias entre sujetos control y BD utilizando técnicas psicofisiológicas, unas medidas que aportan información en tiempo real sobre el funcionamiento del sistema nervioso central mediante el registro de la actividad eléctrica cerebral. Investigaciones como la que llevaron a cabo Courtney & Polich (2010) demostraron la existencia de un patrón característico en el registro electroencefalográfico de sujetos bebedores intensivos que incluía mayor potencia espectral en los ritmos delta (0-4 Hz), en los ritmos beta rápida (20-35 Hz) y diferencias características en los potenciales evocados entre grupos.

Los potenciales evocados (PEs) o *event-related potentials* (ERPs) son fluctuaciones en el voltaje del electroencefalograma que aparecen como respuesta a un acontecimiento discreto (un estímulo sensorial, motor o un suceso cognitivo) y que aparecen de manera razonablemente estable como para identificarlos mediante promediación y analizarlos. Estas variaciones del voltaje, mediante el adecuado diseño de las tareas que los evocan, constituyen valiosos correlatos de procesos cognitivos complejos, constituyendo una poderosa herramienta para su estudio. El análisis de potenciales evocados se ha utilizado con frecuencia para evaluar las deficiencias derivadas del alcoholismo crónico (Cadaveira, Grau, Roso & Sanchez-Turet, 1991; Kamarajan et al., 2005; Patterson, Williams & McLean, 1987; Pfefferbaum, Horvath, Roth &

Kopell, 1979) principalmente mediante el estudio de potenciales evocados auditivos y visuales. En este campo se han obtenido éxitos importantes de cara al estudio del alcoholismo y del riesgo de padecerlo, sin embargo, el estudio de los efectos del consumo BD mediante potenciales evocados está mucho menos extendido en la literatura científica en comparación con el realizado sobre consumidores crónicos.

Uno de los primeros estudios sobre consumo BD con potenciales evocados fue el llevado a cabo por el grupo de Ehlers et al. (2007) en que investigaron los efectos de este consumo durante la adolescencia sobre una población indoamericana perteneciente a las reservas del Sudoeste de California. Mediante una prueba de discriminación de expresiones faciales se encontraron diferencias significativas tanto a nivel de latencia (grupo BD con menor latencia en P3a) como de amplitud (grupo BD con menores amplitudes en P3b), resultados que fueron interpretados como mayores niveles de impulsividad y deficiencias de control inhibitorio en sujetos que tenían un historial de consumo BD en su juventud. Pese a ser un estudio pionero no puede ser extrapolable ni tomado en consideración sin ser conscientes de sus limitaciones ya que se realizó sobre una población poco representativa, sin tener una definición operativa de consumo BD y sin tener en cuenta muchos factores importantes como el historial familiar de alcoholismo.

Otro estudio pionero en el campo fue el del grupo de Maurage et al. (2009), un estudio de seguimiento con PE's auditivos destinado a evaluar los efectos del consumo intensivo de alcohol mantenido durante un período corto de tiempo. En este estudio sí hubo un mayor control en cuanto a criterios de selección excluyendo a aquellos sujetos con policonsumo, historial familiar de abuso de alcohol y/o problemas psiquiátricos diagnosticados. Con todo, la clasificación de sujetos BD no se llevó a cabo siguiendo niveles de consumo sino expectativas de consumo durante el curso académico venidero, de modo que se conformó un grupo BD con los sujetos que tenían unas expectativas de consumo superiores a 20 UBEs semanales. El análisis electroencefalográfico se llevó a cabo en una evaluación inicial y en una demorada nueve meses después (al finalizar el año académico), en esta segunda evaluación el grupo BD mostró latencias más tardías en varios componentes de los PEs que se explicaron como un retraso en la transmisión desde la percepción auditiva hasta la categorización y toma de decisiones, encontrando una correlación positiva entre cantidad consumida y demora de estas latencias.

Otro grupo que ha liderado la investigación sobre consumo BD con potenciales evocados ha sido el Grupo de Investigación en Neurociencia Cognitiva y Afectiva (NECEA) perteneciente a la USC, responsable de una amplia producción de trabajos electrofisiológicos que han aumentado los conocimientos base sobre BD y sus efectos a nivel cognitivo. Entre estos estudios se encuentran Crego et al. (2012), cuyos resultados mostraron diferencias significativas en las amplitudes de P3b en estudiantes universitarios, siendo los sujetos BD los que presentaron mayores amplitudes.

Lo que estos estudios no lograron resolver -la incógnita de si era la intensidad en el consumo o la cantidad de consumo la que acarrea estos daños- fue el tema tratado por el grupo de Maurage en un trabajo posterior. En esta ocasión se evaluaron cuatro grupos distintos mientras realizaban una tarea cognitiva simple, un *oddball* visual; estos cuatro grupos se dividían en: control, consumidores diarios, consumidores moderados e intensivos. Los consumidores diarios y moderados consumían unas cantidades de alcohol similares cada semana, pero los moderados consumían esas cantidades de manera concentrada en 2-3 días, mientras que los diarios lo hacían de manera más dispersa a lo largo de la semana; comparando estos dos grupos se obtendrían diferencias en función del modo de consumo (diferencias cualitativas: consumo disperso vs consumo intensivo). A su vez, el grupo de consumidores moderados y el de intensivos se diferenciaban no en el factor cualitativo -ya que consumían ambos en forma de atracón- sino en la cantidad de alcohol consumido en dichas sesiones intensivas, siendo mayor la de los consumidores intensivos.

Los resultados mostraron que los consumidores diarios no presentaban diferencias significativas con respecto al grupo control en cuanto a ejecución ni medidas electrofisiológicas; sin embargo, el grupo de consumidores moderados (niveles de consumo similares a los diarios pero concentrados) sí presentó alteraciones electrofisiológicas tales como déficits de latencia y de amplitud en diferentes componentes de los PE's (P100-N100, N170-P200, N2b-P3b) siendo todavía más agravados los del grupo BD intensivo, aclarando así los efectos del consumo de alcohol tanto a nivel cuantitativo (consumidores intensivos presentaron mayores alteraciones que los consumidores moderados) como cualitativo (el grupo de consumo moderado en atracones mostró alteraciones que no aparecían en los consumidores diarios pese a consumir el mismo número de bebidas alcohólicas por semana) (Maurage et al., 2012).

Aunque dependiendo del estudio se han utilizado diferentes componentes de los potenciales evocados, son N2 y P3b los que han resultado más útiles y serán estos los que utilizemos en el presente estudio. El componente P300 o P3b, aparece entre los 300 y los 600 milisegundos post-evento, es una positividad centro-parietal que aparece tras estímulos infrecuentes y relevantes para la tarea realizada, su amplitud se considera un indicador de la reasignación de recursos atencionales para la selección voluntaria del estímulo relevante (Crego et al., 2012). N2, por otro lado, es una negatividad fronto-central que aparece en torno a los 200ms post-evento y que está relacionada con atención voluntaria y categorización de los estímulos (para revisión véase Polich, 2007). Sea trabajando sobre estos u otros potenciales evocados, los diferentes estudios realizados hasta la fecha apuntan claramente hacia la presencia de anomalías neurocognitivas derivadas del patrón de consumo intensivo de alcohol.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los motivos que justifican un estudio mediante potenciales evocados de los daños producidos por consumo BD sobre jóvenes universitarios son los siguientes:

- Se trata de un patrón de consumo de bebidas alcohólicas ya **asentado** en nuestro país y otros de nuestro entorno sin que exista una bibliografía extensa sobre la que trabajar y de la que tomar referencia para entender sus consecuencias a nivel cognitivo.
- Existen estudios que evidencian una **mayor vulnerabilidad** al daño producido por consumo BD en individuos jóvenes-adolescentes en comparación con homólogos adultos, contrariamente a la creencia popular que atribuye a los jóvenes una mayor resistencia al alcohol.
- Las estimaciones de **coste total** de este patrón de consumo -incluyendo costes sanitarios, reparación de daños por accidentes, costes sociales y familiares, entre otros- alcanzan valores de hasta un 5% del PIB en algunos países europeos.

La gran incidencia sobre población joven y adolescente, los efectos perjudiciales sobre el correcto funcionamiento cerebral -especialmente graves sobre dicha población- y su elevado coste económico para el conjunto de la sociedad justifican el estudio del patrón de consumo *binge drinking* y sus efectos sobre población joven.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El objetivo de esta investigación es hacer un estudio sobre un grupo de estudiantes universitarios que han mantenido un patrón de consumo BD durante más de dos años y evaluar sus posibles consecuencias neurocognitivas, concretamente sus efectos sobre la atención y la memoria de trabajo. Para ello analizamos la actividad eléctrica cerebral de los sujetos mediante la técnica potenciales evocados durante la realización de una tarea *oddball* visual.

Los trabajos que estudian los efectos del consumo BD sobre población joven mediante potenciales evocados son relativamente numerosos. Sin embargo, los estudios de seguimiento longitudinal son mucho más escasos, por lo que el objetivo específico de este estudio es proporcionar evidencias sobre los efectos que pueda acarrear el mantener un patrón de consumo BD a largo plazo sobre el funcionamiento cerebral, concretamente sobre procesos de atención y memoria de trabajo. Las hipótesis a contrastar, a partir de la revisión del marco teórico y de investigaciones anteriores, son las siguientes:

- Primera hipótesis: Los jóvenes universitarios con un patrón de consumo BD van a presentar anomalías en componentes de los PEs relacionados con procesos atencionales y de evaluación de estímulos en memoria de trabajo a comparación de jóvenes sin este consumo (grupo control), específicamente esperamos mayores amplitudes del componente P3b en el grupo BD que el grupo control ya en la evaluación inicial.
- Segunda hipótesis: Estas diferencias de amplitud entre el grupo BD y el grupo control en el componente P3b se incrementarán con el tiempo debido al mantenimiento del patrón de consumo, por lo que van a ser más pronunciadas en la segunda evaluación.

MATERIAL Y MÉTODOS

PARTICIPANTES

Para llevar a cabo este estudio se seleccionó una muestra de 37 estudiantes de la Universidad Complutense de Madrid (rango de edad de 18-19 años). Trece de ellos (siete mujeres) fueron clasificados como *binge drinkers* (grupo BD) y 24 (nueve mujeres) pasaron a conformar el grupo control. Los datos de un participante (varón) fueron excluidos del análisis debido a la presencia de excesivos artefactos en el registro electroencefalográfico. Los participantes fueron evaluados en dos ocasiones con un intervalo entre evaluaciones de dos años (18-19 y 20-21 años, respectivamente).

La clasificación de los participantes como BD o control se llevó a cabo de acuerdo a la BAC (*Blood Alcohol Concentration*) más alta alcanzada cualquier día de la semana de consumo habitual. Aquellos participantes cuyo consumo de alcohol cualquier día de la semana superaba una BAC de 0,08 g alcohol/100 ml de sangre eran clasificados como BD. Este criterio de clasificación es utilizado por el *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA, 2004) y el Ministerio de Sanidad (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007) y corresponde al consumo de 4 UBEs para mujeres y 6 UBEs para hombres en un episodio de 2 horas. Solamente los participantes que cumplieron estos requisitos en ambas evaluaciones fueron seleccionados para el grupo BD; aquellos que presentaron un consumo inferior a dicha BAC en ambas evaluaciones fueron clasificados como controles.

Se aplicó una entrevista semiestructurada con el fin de verificar que los participantes cumplieran los criterios establecidos en este estudio. Fueron criterios de exclusión: déficits sensoriales o motores no corregidos, pérdidas de consciencia superiores a 20 minutos, historial de daño cerebral traumático o trastornos neurológicos, historial de trastornos psicopatológicos (según criterios del DSM-IV), consumo de drogas ilegales (excepto cannabis) y antecedentes familiares de trastorno psicopatológico mayor en primer grado de parentesco (incluyendo alcoholismo y abuso de sustancias). Las características tanto demográficas como de consumo se presentan en la Tabla 4.

Todos los participantes fueron voluntarios que recibieron una gratificación económica por su participación y firmaron un consentimiento previo a la realización de las pruebas. El experimento se realizó siguiendo tanto la legislación española vigente sobre protección de datos de

carácter personal como el código de principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la Declaración de Helsinki (Williams, 2008). El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Santiago de Compostela (USC).

Tabla 4. Características demográficas y de consumo para los grupos control y BD (media \pm desviación típica).

	1ª Evaluación		2ª Evaluación	
	Control	BD	Control	BD
N (mujeres)	24 (9)	12 (7)	24 (9)	12 (7)
Edad	18.17 \pm 0.38	18.17 \pm 0.39	20.17 \pm 0.38	20.17 \pm 0.39
Edad de inicio de consumo de alcohol	16.97 \pm 0.94	14.91 \pm 0.99**	16.97 \pm 0.94	14.91 \pm 0.99**
Puntuación total en el AUDIT	1.33 \pm 1.85	6.58 \pm 3.51**	1.45 \pm 1.41	8.75 \pm 3.72**
BAC más alta alcanzada en semana habitual	0.01 \pm 0.02	0.15 \pm 0.034**	0.013 \pm 0.02	0.14 \pm 0.05**

* $t < 0.05$ Diferencias significativas entre grupo control y BD

** $t < 0.001$ Diferencias significativas entre grupo control y BD

PROCEDIMIENTO Y ESTÍMULOS

A los participantes se les pidió que se abstuvieran de consumir drogas y bebidas alcohólicas en las 12h anteriores al experimento y a no participar en sesiones BD en las 24h anteriores. También se les pidió que no fumasen y que no consumiesen ni café ni té en las tres horas previas al estudio. Antes de comenzar se instruyó a los participantes para evitar movimientos durante la duración de la prueba y se les explicó la tarea a llevar a cabo.

El registro electroencefalográfico se llevó a cabo en una estancia aislada eléctricamente, con sistemas de control de temperatura y humedad y protegida de ruidos externos. Durante la realización de la tarea, los participantes se sentaban en un sillón de registro situado a una distancia de 100cm de un monitor de 22 pulgadas (resolución 1680x1050) con el punto central del mismo a la altura de los ojos. Para la configuración, sincronización y emisión de los estímulos se utilizó el programa informático Presentation (Versión 14.9. Neurobehavioral Systems).

Durante el registro, los sujetos realizaron una tarea *oddball visual* consistente en la presentación de una serie de 200-230 estímulos de color blanco, sobre fondo de pantalla gris. Los participantes eran instruidos para responder a un estímulo infrecuente (una estrella de cinco puntas blanca con una probabilidad de aparición de $P=0.20$) e ignorar un estímulo frecuente (un círculo blanco con una probabilidad de aparición de $P=0.80$). Los estímulos se presentaron brevemente (100ms cada uno) y en orden aleatorio con un intervalo entre estímulos de 1000-1200ms (*offset-onset*). Los participantes debían presionar un botón con la mano indicada (derecha en la mitad de los participantes, izquierda en la otra mitad) como respuesta al estímulo infrecuente o *target* y no responder ante el estímulo frecuente o estándar.

REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO (EEG)

El electroencefalograma (EEG) fue registrado usando amplificadores Brainamp (Brain Products, Múnich, Alemania) en 60 electrodos emplazados en un gorro elástico (ActiCap) dispuestos según el Sistema Internacional 10-20 extendido; específicamente en AF7, AF3, AFz, AF4, AF8, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, FT8, T7, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, T8, TP7, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1, Oz, O2 y Fp2. Todos los electrodos fueron referenciados a un electrodo situado en la punta de la nariz y se utilizó como tierra un electrodo situado en Fpz. La actividad electrooculográfica (EOG) se registró con dos electrodos en localizaciones supraorbital e infraorbital al ojo izquierdo para el registro del EOG vertical (VEOG) y con dos electrodos en los cantos externos de los ojos para el registro del EOG horizontal (HEOG). La señal EEG se registró de modo continuo con una tasa de digitalización de 500 Hz y un filtro de paso de banda de entre 0.01-100Hz.

ANÁLISIS DE DATOS

Datos comportamentales:

Solamente se consideraron como correctas las respuestas con tiempos de reacción (TR) de entre 100 y 1000 ms tras la aparición del estímulo *target*. Las respuestas al estímulo estándar se codificaron como falsas alarmas y las faltas de respuesta al estímulo *target* se codificaron como omisiones. El TR, el porcentaje de respuestas correctas y el porcentaje de falsas alarmas

de ambos grupos se compararon mediante un test t-Student para muestras independientes. El nivel de significación se estableció en $p \leq 0.05$.

Análisis del EEG:

Para el análisis del EEG se utilizó el software EEG *BrainVision Analyzer* (Versión 2.0.1). En primer lugar, se aplicó un filtro digital de paso de banda de 0.1 – 30 Hz y se corrigieron los artefactos oculares mediante el algoritmo de Gratton, Coles, & Donchin (1983). A continuación, se segmentó el registro de EEG en épocas de 1000ms (-100 ms pre-estímulo y 900ms post-estímulo), se corrigió la línea base y se descartaron tanto los segmentos cuya actividad excedía los $\pm 80 \mu\text{V}$ como aquellos asociados a respuestas incorrectas. El porcentaje de segmentos *target* rechazados fue similar para ambos grupos (7.97% para el grupo control, 10.75% para el grupo BD). Una vez excluidas estas épocas se procedió a obtener los promedios tanto para el estímulo *target* como para el estándar.

Los potenciales evocados promediados se analizaron con un procedimiento semi-automático de detección de picos que se revisó y corrigió manualmente cuando fue necesario. El análisis se centró en los componentes N2 y P3b, midiéndose tanto su latencia (definida como el tiempo en milisegundos desde la aparición del estímulo -0 ms- hasta el pico máximo) como su amplitud (medida desde la línea base hasta el pico máximo) (Polich, 2007). P3b se identificó como el pico positivo máximo en el rango de latencia de 300-600 ms post-estímulo y N2 se identificó como el pico negativo máximo en el rango de latencia de 200-300 ms post-estímulo.

Tanto los valores de amplitud (μV) como los de latencia (ms) de estos componentes se organizaron en tres regiones, cada una de ellas incluyendo seis localizaciones de electrodos: frontal (F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4), central (C3, Cz, C4, CP3, CPz, CP4) y parietal (P3, Pz, P4, PO3, POz, PO4). Para el análisis estadístico se procedió utilizando un análisis de varianza (ANOVA) mixto con dos factores intersujeto (Sexo: hombre o mujer; Grupo: BD o control) y tres factores intrasujeto (Evaluación: primera o segunda evaluación; Región: frontal, central o parietal; Electrodo: seis niveles) con un nivel de significación de 0.05.

Los grados de libertad se ajustaron mediante la corrección de Greenhouse-Geisser cuando los datos violaban el supuesto de esfericidad. Las comparaciones *post-hoc* se llevaron a cabo

mediante el contraste de Bonferroni para comparaciones múltiples. Indicar que, en lo que se refiere a las interacciones de 3 y 4 vías, se informarán únicamente aquellas relacionadas con el factor Grupo.

RESULTADOS

Resultados comportamentales:

Los datos comportamentales obtenidos en cada grupo se resumen en la Tabla 5. No se encontraron diferencias significativas entre grupos para ninguna de las variables estudiadas salvo para el porcentaje de falsas alarmas en la primera evaluación (0.15 ± 0.27 vs 0.59 ± 0.57 ; $p = 0.024$). Estas diferencias desaparecen en la segunda, en la que ya no se encuentran diferencias significativas para ninguna variable.

Tabla 5. Datos comportamentales para el grupo control y BD en las dos evaluaciones (media \pm desviación típica).

Rendimiento Comportamental	Control	BD
Primera Evaluación		
Tiempo de respuesta (ms)	401.25 \pm 51.75	432.56 \pm 62.44
% respuestas correctas	99.8 \pm 0.69	98.96 \pm 1.66
% falsas alarmas	0.15 \pm 0.27*	0.59 \pm 0.57*
Segunda Evaluación		
Tiempo de respuesta (ms)	428.29 \pm 51.14	441.80 \pm 75.31
% respuestas correctas	99.13 \pm 3.81	97.06 \pm 7.37
% falsas alarmas	0.25 \pm 0.45	0.19 \pm 0.29

* $t < 0.05$ Diferencias significativas entre grupo control y BD

Resultados electrofisiológicos:

Los grandes promedios de PEs ante el estímulo *target* para cada grupo y evaluación se encuentran representados en la Figura 6.

El análisis de la **amplitud de P3b** reveló efectos significativos para el factor Región [$F(1.25, 40.1) = 88.83, p < 0.001; \varepsilon = 0.627$] con mayores amplitudes en la región parietal que en central y estas, a su vez, mayores que en frontal [parietal vs. frontal, $p < 0.001$; central vs. frontal, $p < 0.001$]. También se encontraron efectos significativos para el factor Electrodo [$F(2.52, 80.75) = 32.79, p < 0.001; \varepsilon = 0.505$] y una interacción significativa Región x Electrodo [$F(4.9, 156.91) = 11.80, p < 0.001; \varepsilon = 0.490$] indicando que la mayor amplitud de P3b se observó en CPz, Pz y POz. No hubo un efecto principal significativo del factor Grupo, aunque sí se observó una interacción significativa Evaluación x Grupo [$F(1, 32) = 4.656, p = 0.039$] sugiriendo que mientras el grupo control mostró una disminución de la amplitud de P3b entre la primera y la segunda evaluación [17.87 ± 1.39 vs $14.89 \pm 1.32, p = 0.018$], no se observaron diferencias significativas entre evaluaciones en el grupo BD [13.21 ± 1.94 vs $14.62 \pm 1.83, p = 0.398$] (ver Figura 7). Indicar que las comparaciones por pares no revelaron diferencias significativas entre los grupos ni en la primera evaluación (en la que se observó una tendencia no significativa, $p = 0.059$) ni en la segunda evaluación ($p = 0.905$). No se observaron interacciones significativas del factor Grupo con los factores Región o Electrodo.

El análisis de la **latencia de P3b** mostró un efecto significativo para el factor Región [$F(1.24, 39.8) = 5.19, p = 0.022; \varepsilon = 0.62$] siendo más tardías las latencias en la región central que en la frontal ($p = 0.048$). No se observó un efecto principal significativo del factor Grupo, pero se encontraron efectos significativos para la interacción Evaluación x Grupo [$F(1,32) = 11.87, p = 0.002$]: en el grupo control, las latencias son más tardías en la segunda evaluación [402.67 ± 8.67 vs. $430.5 \pm 11.1; p = 0.002$] mientras que en el grupo BD se mantienen sin cambios significativos [417.13 ± 12.04 vs $395.5 \pm 15.41; p = 0.073$]. Señalar que las comparaciones por pares no revelaron diferencias significativas entre los grupos ni en la primera ($p = 0.337$) ni en la segunda evaluación ($p = 0.075$) ni tampoco interacciones significativas para el factor Grupo con los factores Región o Electrodo.

El análisis de la **amplitud de N2** mostró efectos significativos para el factor Región [$F(1.37, 43.75) = 6.66, p = 0.007; \varepsilon = 0.684$] presentando mayores amplitudes en regiones centrales respecto a parietales ($p < 0.001$) y también para la interacción Región x Electrodo [$F(4.30,$

137.47) = 12.27, $p < 0.001$; $\varepsilon = 0.43$], observándose las mayores amplitudes en electrodos de la línea media y en la región central y frontocentral. No se encontraron interacciones del factor Grupo con los factores Región o Electrodo.

El análisis de la **latencia de N2** mostró un efecto significativo del factor Electrodo [$F(2.46, 78.86) = 3.22$; $p = 0.035$; $\varepsilon = 0.493$] y del factor Región [$F(1.4, 44.8) = 16.68$, $p < 0.001$; $\varepsilon = 0.7$], apreciándose latencias más tardías en la región frontal que en la central ($p = 0.007$) y esta, a su vez, latencias más tardías que en la región parietal ($p = 0.002$). De nuevo, no se encontraron interacciones del factor Grupo con los factores Región o Electrodo.

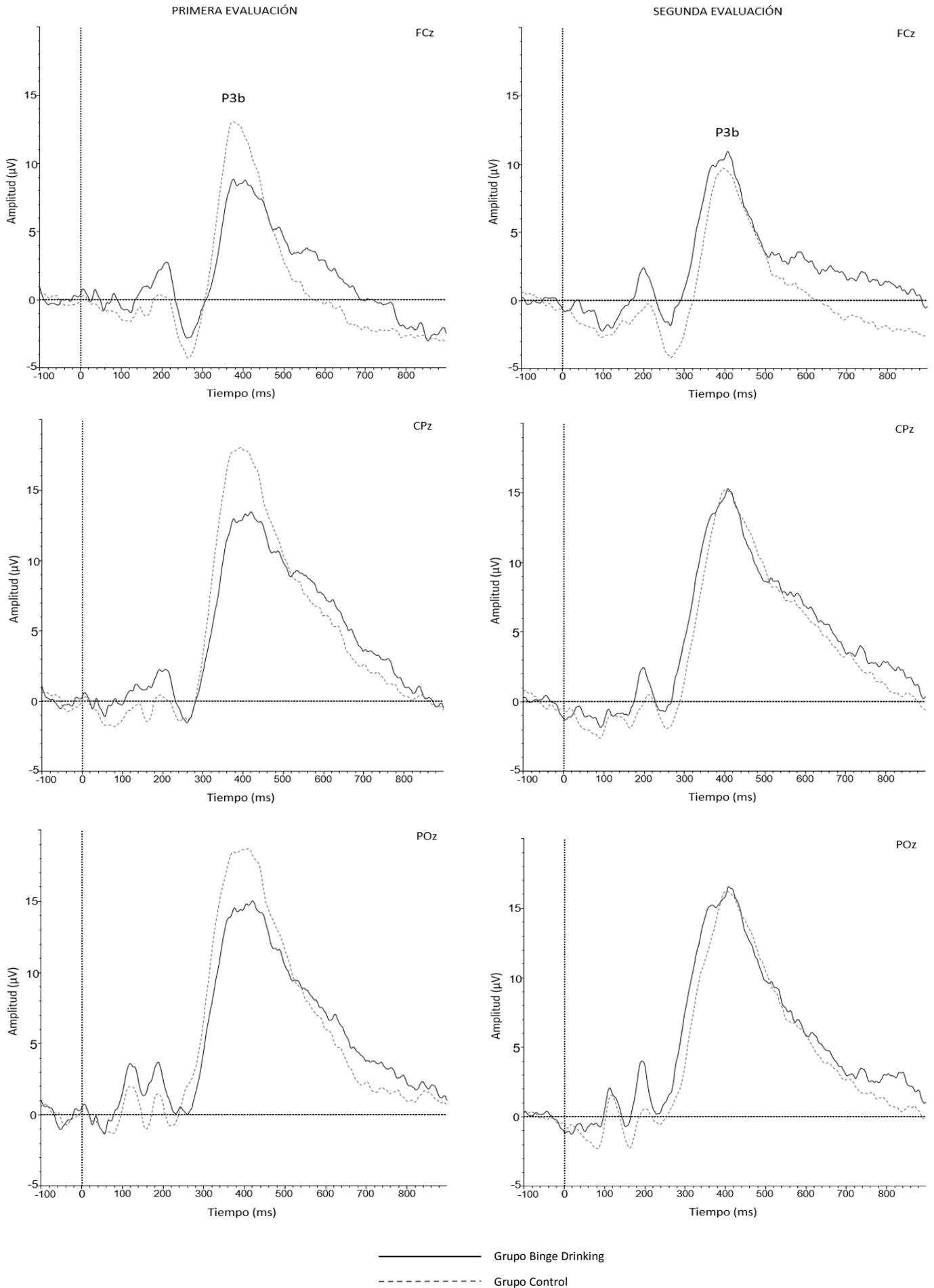


Figura 6. Grandes promedios de los PEs para el grupo control (línea discontinua) y el grupo BD (línea continua) en respuesta al estímulo *target* durante la primera y segunda evaluación.

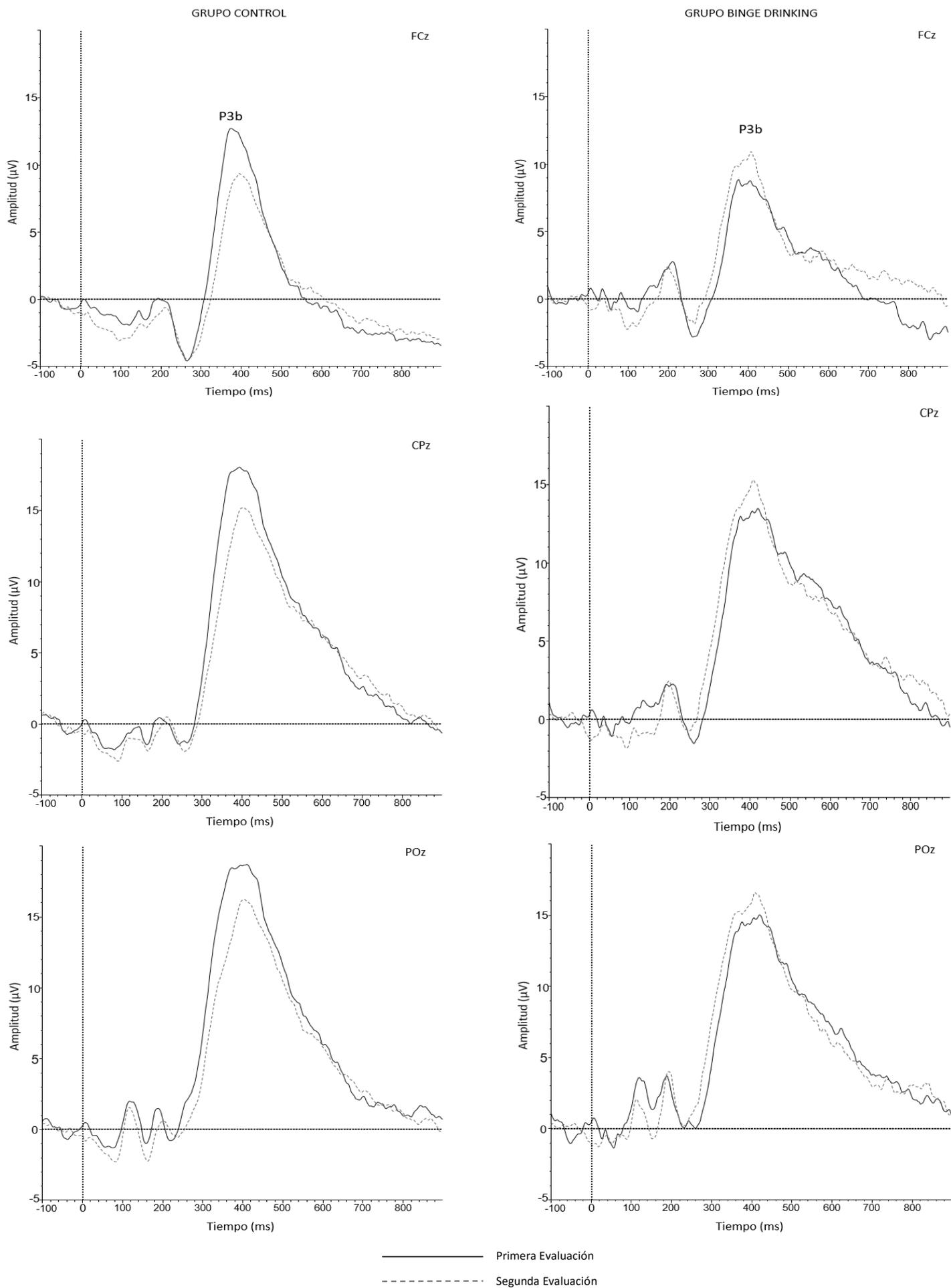


Figura 7. Grandes promedios de los PEs para la Primera Evaluación (línea continua) y la Segunda Evaluación (línea discontinua) en respuesta al estímulo *target* en grupo control y BD.

GRUPO	REGIÓN	ELECTRODO	P3b		N2	
			<i>Amplitud (μV)</i>	<i>Latencia (ms)</i>	<i>Amplitud (μV)</i>	<i>Latencia (ms)</i>
GRUPO CONTROL	FRONTAL	F3	11.00 ± 5.63	400.92 ± 38.46	-3.86 ± 3.85	251.67 ± 30.23
		Fz	12.35 ± 7.00	399.83 ± 33.01	-4.68 ± 4.66	261.58 ± 25.72
		F4	10.85 ± 5.49	402.17 ± 33.49	-3.94 ± 3.95	259.42 ± 21.58
		FC3	14.24 ± 7.05	398.33 ± 37.51	-4.73 ± 4.09	253.33 ± 28.02
		FCz	15.90 ± 8.58	398.00 ± 34.97	-5.81 ± 5.63	264.50 ± 20.47
		FC4	13.97 ± 6.84	404.50 ± 35.30	-4.74 ± 4.43	256.33 ± 18.86
	CENTRAL	C3	16.12 ± 8.10	399.67 ± 37.29	-5.09 ± 4.20	253.92 ± 27.00
		Cz	19.46 ± 9.07	399.17 ± 35.74	-5.45 ± 5.07	257.25 ± 25.41
		C4	16.56 ± 7.67	403.75 ± 35.15	-4.95 ± 4.19	254.67 ± 19.07
		CP3	17.99 ± 8.57	400.92 ± 37.24	-4.76 ± 4.60	252.17 ± 26.32
		CPz	21.72 ± 9.19	401.17 ± 36.22	-3.80 ± 4.92	252.58 ± 28.07
		CP4	18.35 ± 8.31	404.58 ± 35.29	-4.72 ± 3.82	249.50 ± 23.20
	PARIETAL	P3	19.38 ± 8.69	403.50 ± 38.43	-3.97 ± 4.35	247.00 ± 28.06
		Pz	22.92 ± 9.31	403.58 ± 39.74	-2.42 ± 4.44	249.75 ± 27.27
		P4	19.42 ± 8.61	406.25 ± 37.21	-3.63 ± 4.00	246.17 ± 23.45
		PO3	20.45 ± 8.92	398.25 ± 39.89	-3.18 ± 4.36	240.17 ± 25.22
GRUPO BINGE DRINKING	FRONTAL	POz	22.77 ± 8.95	399.5 ± ±39.37	-2.51 ± 3.89	234.50 ± 25.87
		PO4	20.28 ± 8.74	399.58 ± 40.07	-2.72 ± 3.95	238.67 ± 23.09
		F3	9.05 ± 4.35	399.33 ± 34.11	-2.40 ± 2.96	265.17 ± 15.48
		Fz	9.21 ± 4.19	399.33 ± 34.12	-3.58 ± 3.11	264.33 ± 19.63
		F4	8.62 ± 3.34	398.83 ± 32.63	-3.62 ± 2.18	267.33 ± 18.40
		FC3	10.80 ± 5.11	399.00 ± 30.06	-3.53 ± 3.48	259.67 ± 25.27
	CENTRAL	FCz	11.78 ± 5.04	398.00 ± 36.5	-4.29 ± 4.13	261.17 ± 17.92
		FC4	10.57 ± 3.74	403.00 ± 33.21	-4.11 ± 2.58	260.67 ± 17.71
		C3	12.63 ± 5.10	423.50 ± 63.15	-4.17 ± 3.76	248.67 ± 23.91
		Cz	14.38 ± 5.35	421.50 ± 65.28	-4.34 ± 4.64	260.83 ± 17.98
		C4	13.01 ± 3.74	439.67 ± 71.65	-3.98 ± 3.47	260.00 ± 17.35
		CP3	13.80 ± 4.71	427.17 ± 64.07	-3.91 ± 4.47	247.00 ± 17.63
	PARIETAL	CPz	16.41 ± 5.03	425.00 ± 66.17	-3.20 ± 4.34	251.33 ± 21.21
		CP4	14.43 ± 3.59	425.00 ± 66.05	-3.57 ± 3.82	253.17 ± 21.24
		P3	14.37 ± 4.42	427.50 ± 64.18	-3.43 ± 4.56	249.50 ± 18.43
		Pz	17.62 ± 4.42	425.50 ± 66.02	-2.19 ± 3.46	248.83 ± 19.73
	P4	15.46 ± 3.47	425.17 ± 65.99	-2.46 ± 3.77	247.50 ± 25.20	
	PO3	15.50 ± 4.22	428.17 ± 64.88	-2.62 ± 4.33	242.33 ± 17.70	
	POz	17.85 ± 3.82	426.17 ± 66.57	-1.81 ± 3.48	245.50 ± 17.87	
	PO4	16.47 ± 3.59	425.83 ± 66.06	-1.15 ± 3.26	244.50 ± 20.73	

Tabla 8. Valores medios (± SD) de latencia (ms) y amplitud (μV) de los componentes N2 y P3b ante el estímulo *target* en cada electrodo analizado en los grupos Control y BD.

DISCUSIÓN

En este estudio de seguimiento se examinó, mediante la técnica de potenciales evocados, los efectos sobre población joven del mantenimiento de un consumo BD durante un período de al menos dos años. Para ello se obtuvieron tanto datos comportamentales como de actividad eléctrica cerebral registrados durante una tarea *oddball* visual en dos grupos (control y BD) para evaluar las diferencias que pudieran encontrarse en procesos atencionales y de evaluación de estímulos en memoria de trabajo.

Tras examinar los datos comportamentales de nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas entre el grupo control y BD, a excepción de una de las variables estudiadas (porcentaje de falsas alarmas) en la primera evaluación. La ausencia de diferencias en el rendimiento conductual en una tarea *oddball* (es decir, en la exactitud y rapidez de respuesta ante el estímulo *target*) es esperable dado que la tarea, aunque útil para obtener PE's relacionados con atención y memoria, no presenta una complicación excesiva que asegure encontrar diferencias a este nivel. Suelen ser las pruebas electrofisiológicas las que nos permiten encontrar alteraciones neurocognitivas que son indetectables a nivel conductual. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros trabajos con *oddball* visual como Crego et al. (2012) o López-Caneda et al. (2013); sin embargo, estudios realizados sobre jóvenes BD con otras tareas sí han reportado déficits de rendimiento conductual (Goudriaan, Grekin & Sher, 2007).

Los datos electrofisiológicos no mostraron diferencias significativas en cuanto a la amplitud del componente P3b en la evaluación inicial, este resultado fue inesperado ya que existen estudios como Crego et al. (2012) que han encontrado mayores amplitudes de P3b en el grupo de jóvenes BD a comparación de los sujetos control de la misma edad (véase también López-Caneda et al., 2013), de modo que la primera hipótesis resultó no corresponderse con los datos obtenidos en este estudio. No obstante, podría interpretarse que el consumo BD todavía no había causado daños perceptibles en la evaluación inicial por lo que no aparecerían diferencias significativas en este punto. Otros estudios ya citados como el de Maurage et al. (2009) tampoco encontraron diferencias significativas en las amplitudes iniciales de P3b entre grupos, mientras que en la segunda evaluación sí aparecieron.

Al analizar los datos correspondientes a la segunda evaluación se observó que la amplitud de P3b disminuyó significativamente en el grupo control, mientras que no presentó cambios

significativos entre evaluaciones en el grupo BD. Dado que la amplitud de P300 está relacionada con la necesidad de movilización de recursos atencionales (Polich, 2007) es lógico interpretar que las menores amplitudes del grupo control responden a una menor necesidad de dichos recursos para alcanzar un desempeño óptimo en la tarea. Una menor demanda de recursos atencionales, manteniendo el mismo resultado en la ejecución de la tarea, actúa como índice de una mayor eficiencia en los sistemas implicados, en este caso una mayor eficiencia de la memoria de trabajo. Como ya hemos dicho -y se ha explicado con mayor detalle en la revisión de Fernando Cadaveira- en el cerebro adolescente ocurren procesos neuromadurativos críticos que implican transformaciones tanto regresivas (*pruning* sináptico o eliminación de sinapsis superfluas) como progresivas (mielinización de las neuronas y consolidación de sinapsis útiles) (Cadaveira, 2009) que en definitiva conllevan una mayor eficacia del funcionamiento cerebral. Estos procesos madurativos podrían ser el motivo de que -en los dos años que pasaron entre evaluaciones- el grupo control aumentase la eficiencia de su memoria de trabajo, reduciendo sus necesidades de movilización de recursos atencionales ante la tarea presentada y, por tanto, también se observase una reducción de la amplitud de P3b, todo ello debido a los procesos neuromadurativos normales.

Por otro lado, observamos que el grupo BD -tras dos años de consumo intensivo- ha mantenido sus amplitudes sin cambios estadísticamente significativos. Siguiendo el mismo razonamiento, este patrón de consumo ha podido interferir en los procesos neuromadurativos normales, impidiendo que las amplitudes de P3b se redujesen como lo hicieron en el grupo control. Esta sería una conclusión lógica ya que ciertas regiones cuya maduración se realiza en la adolescencia parecen ser especialmente vulnerables a los efectos del alcohol, especialmente la corteza prefrontal que está íntimamente ligada al desarrollo de la memoria de trabajo (Crews et al., 2007). No es la primera vez que se encuentran evidencias de que el consumo BD interfiere con la neuromaduración normal, estudios como Mota et al. (2013) encontraron diferencias significativas en pruebas neuropsicológicas entre grupos BD y control que desaparecieron a los dos años sin importar la trayectoria del patrón de consumo. Estos resultados se interpretaron como una demora madurativa en los procesos de memoria de trabajo, conclusiones que - en caso de demostrarse en futuros estudios que estas diferencias tienden a desaparecer- apoyarían nuestro razonamiento de que el consumo BD interfiere ralentizando los procesos madurativos normales de la memoria de trabajo.

Ciertos estudios realizados con fMRI indican que los grupos BD tienden a presentar anomalías consistentes en una activación compensatoria en ciertas zonas cerebrales para poder llevar

a cabo la tarea correctamente y compensar las carencias de rendimiento ocasionadas por consumo BD (Crego et al., 2012; Schweinsburg, McQueeney, Nagel, Eyster, & Tapert, 2010). Otra explicación se basa en el desequilibrio de la actividad de los generadores neuronales de P3b, dado que el alcohol tiene un efecto depresor sobre el sistema nervioso central (potencia neurotransmisores y receptores inhibidores y reduce la actividad de neurotransmisores y receptores excitadores) existe una serie de mecanismos que compensan este proceso, reduciendo los niveles de inhibición y potenciando los de excitación para recuperar el equilibrio. Según Becker (1998), estos cambios adaptativos derivan en una hiperexcitabilidad que se manifiesta ante la retirada del alcohol. Dado que el patrón BD se caracteriza por la repetición de un ciclo de consumo intensivo seguido por períodos de abstinencia, este puede llegar a producir un incremento de esta excitabilidad causada por la retirada (o *withdrawal*) en múltiples áreas del cerebro entre las que se encuentra en córtex prefrontal. La persistencia en este ciclo de consumo intensivo-retirada puede producir una actividad neural excesiva o hiperexcitabilidad permanente en los generadores de P3b que implique un incremento permanente en la amplitud de este componente (para una interpretación similar véase Crego et al., 2012) (para una revisión véase Stephens & Duka, 2008).

Con respecto a la latencia de P3b, los resultados mostraron un incremento de las latencias en el grupo control entre la primera evaluación y la segunda; sin embargo, esto no se observa en el grupo BD, en el que las latencias se mantienen sin cambios significativos. Teniendo en cuenta que la latencia de P3b se suele considerar como un índice de la velocidad de clasificación y procesamiento cognitivo (Polich, 2007) estos resultados serían incongruentes, implicando unos efectos contrarios a los que señalan otros artículos, en que el grupo BD presenta latencias retardadas tras períodos de consumo intensivo prolongado (Pierre Maurage et al., 2009; Porjesz & Begleiter, 2003). Sin embargo, siguiendo en la línea de nuestra hipótesis neuromadurativa, se podría interpretar que el grupo control ha aumentado su latencia en respuesta a un proceso normal de maduración neuronal y que es el grupo BD el que, de nuevo, ha visto interferido su desarrollo normal por el consumo BD. Trabajos como Brown, Marsh & LaRue (1983) y Pfefferbaum et al. (1984) señalan aumentos constantes en la latencia de P3 con los años, si bien estos estudios afirman que el efecto se observa de manera más acusada en individuos de edad avanzada, también es perceptible en grupos jóvenes, marcando como referencia un incremento de latencia de entre 0.53-1.5 ms/año e incluso superior dependiendo de la prueba estudiada (para una revisión véase Polich, 1996). Es por ello que los factores neuromadurativos, con su

propia tendencia al alargamiento de las latencias, pueden explicar este incremento en el grupo control.

Esta explicación no sería completa sin evaluar el caso opuesto. Para los sujetos BD la latencia media de P3b, aunque reduciéndose entre evaluaciones, se mantuvo estable (sin cambios significativos) al igual que en otros trabajos como Crego et al. (2012) y López-Caneda et al. (2013). Si se considera que ante los procesos de maduración esta latencia debería volverse más tardía se podría plantear que este proceso de desarrollo normal podría verse afectado por el patrón de consumo BD.

En lo que respecta a la amplitud de N2 este estudio no encontró evidencia de que el consumo BD le esté afectando. Se sabe que esta onda está formada por varios componentes que pueden aparecer o no dependiendo del tipo de proceso cognitivo necesario para la realización de la tarea. Una tarea de *oddball* visual simple como la que hemos realizado solamente requiere la discriminación de dos estímulos distintos por lo que es esperable que no se encuentran diferencias significativas de amplitud entre grupos para N2 (Crego et al., 2012). Otros estudios con tareas de discriminación más complejas sí han obtenido diferencias significativas; el estudio de Crego et al. (2009) utilizó una tarea de reconocimiento de pares de imágenes coincidentes en que los sujetos BD mostraron mayores amplitudes de N2 que interpretaron como una respuesta a la necesidad de niveles de esfuerzo atencional superiores que los necesarios en nuestra tarea (para una revisión sobre el tema véase Folstein & Van Petten, 2008).

En relación con la latencia de N2 no hemos encontrado diferencias significativas entre grupos aún existiendo trabajos que han informado de anomalías debidas al consumo BD, un ejemplo de ello es el ya citado trabajo de Maurage et al. (2009) en el que encontraron latencias más tardías en P1, N2 y P3b tras un período de nueve meses de consumo intensivo de alcohol. Es posible que estas diferencias no se hayan encontrado en nuestro estudio debido al reducido tamaño muestral.

En el presente estudio nos hemos interesado también por las posibles diferencias en función del género ya que el consumo intensivo de alcohol se realiza con frecuencias similares en ambos sexos. Sin embargo, no encontramos interacciones significativas entre los factores Sexo x Evaluación, resultados similares a los obtenidos por Crego et al. (2012) y López-Caneda et al. (2013), pese a que numerosos estudios han informado que las mujeres presentan una mayor vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos del consumo BD (Cadaveira, 2009; Kvamme et al., 2016; Squeglia et al., 2011, 2012; Wechsler et al., 2002).

En conjunto, estos resultados apuntan hacia una interferencia del patrón de consumo BD con los procesos normales de neuromaduración en el cerebro durante la adolescencia y adultez temprana, provocando diferencias entre el grupo control y el BD tras dos años de mantenimiento de sus patrones de consumo. Estos efectos que modulan los resultados electrofisiológicos incluirían procesos compensatorios e hiperreactividad de las bases neurales de ciertos componentes de los PEs, que llevaría a los sujetos BD a no seguir el mismo patrón de desarrollo que sus homólogos no BD.

Con todo, estos resultados deben ser tomados con cautela debido al reducido tamaño muestral (36 sujetos a la hora de obtener los resultados) y una proporción entre hombres y mujeres poco homogénea. Estudios futuros deberán paliar este problema, utilizando muestras de población mayores y más equilibradas entre sexos; también resultaría interesante disponer de un grupo control de abstemios (no de consumidores no-BD) para realizar las comparaciones.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio revelan que los jóvenes estudiantes universitarios con un patrón de consumo intensivo de alcohol prolongado (no alcohólicos crónicos, sin comorbilidad psiquiátrica ni historial de familiares de primer grado con problemas de alcoholismo) presentan diferencias a nivel electrofisiológico en comparación con el grupo control durante la realización de una tarea de atención visual y memoria de trabajo. Las anomalías en sus potenciales evocados se encontraron en la evaluación final -tras al menos dos años de consumo intensivo- y consistieron en un mantenimiento tanto de latencias como de amplitudes de P3b en unos valores estables mientras que el grupo control presentó unas latencias significativamente más tardías y redujo sus amplitudes.

Estos resultados sugieren una interferencia del patrón de consumo BD con los procesos normales de neuromaduración que se producen durante la adolescencia y la adultez temprana. Procesos que ocurren correctamente en el grupo control, reduciendo la amplitud de su P3b y volviendo más tardía su latencia, sin embargo esto no ocurre en el grupo BD. Estas interferencias podrían deberse a procesos de reclutamiento compensatorio o debido a una hiperexcitabilidad

neural inducida por la alternancia constante de atracones y retiradas. Será necesaria una mayor investigación al respecto, realizando un estudio de seguimiento posterior a este para conocer la evolución de los sujetos y así comprobar si nuestras hipótesis sobre la interferencia del consumo BD sobre la neuromaduración son correctas.

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington (5^o Edition).
<http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Andersson, B., Choquet, M., Kokkevi, A., Fotiou, A., Molinaro, S., Nociar, A., ...
Trapencieris, M. (2007). *Alcohol and Drug Use Among European 17 – 18 Year Old Students Data from the ESPAD Project*. (M. AB, Ed.) (The Pompid). Stockholm:
Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN).
- Bava, S., & Tapert, S. F. (2010). Adolescent brain development and the risk for alcohol and other drug problems. *Neuropsychology Review*, 20(4), 398–413.
<http://doi.org/10.1007/s11065-010-9146-6>
- Becker, H. C. (1998). Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health and Research World*, 22(1), 25–33.
- Brown, W. S., Marsh, J. T., & LaRue, A. (1983). Exponential electrophysiological aging: P3 latency. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(3), 277–285.
[http://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90205-5](http://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90205-5)
- Cadaveira, F. (2009). Alcohol y cerebro adolescente Alcohol and adolescent brain. *Adicciones*, 1(1), 9–14.
- Cadaveira, F., Grau, C., Roso, M., & Sanchez-Turet, M. (1991). Multimodality Exploration of Event-Related Potentials in Chronic Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15(4), 607–611. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1991.tb00568.x>
- Courtney, K. E., & Polich, J. (2010). Binge drinking effects on EEG in young adult humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(5), 2325–2336.
<http://doi.org/10.3390/ijerph7052325>
- Crego, A., Cadaveira, F., Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., & Rodríguez Holguín, S. (2012). Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers. *Alcohol*, 46(5), 415–425. <http://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.10.002>

- Crego, A., Holguín, S. R., Parada, M., Mota, N., Corral, M., & Cadaveira, F. (2009). Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *33*(11), 1870–1879.
<http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01025.x>
- Crews, F., He, J., & Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *86*(2), 189–199.
<http://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.12.001>
- Crews, F. T., Braun, C. J., Hoplight, B., Switzer, R. C., & Knapp, D. J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *24*(11), 1712–1723.
<http://doi.org/11104119>
- Diamond, A. (2014). Executive Functions. *Annual Review of Clinical Psychology*, *64*, 135–168. <http://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>. Executive
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Finnerman, G., Gilder, D., Lau, P., & Criado, J. (2007). P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicology and Teratology*, *29*(1), 153–163.
<http://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.11.013>
- Erikson, E. (1977). *Identidad, Juventud y Crisis*. (Paidós, Ed.). Buenos Aires.
- Eurobarometer. (2010). *EU citizens' attitudes towards alcohol*. (Vol. 331). Retrieved from http://files.myopera.com/trzcina/files/ebs_331_en.pdf
- Fierro, I., Ochoa, R., Luis, J., Carlos, J., Javier, F., Valencia, U. De, ... España, E. (2008). Mortalidad y mortalidad prematura relacionadas con el consumo de alcohol en España entre 1999 y 2004. *Medicina Clinica*, *131*(1), 10–13. <http://doi.org/10.1157/13123036>
- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*, *45*(1), 152–170.
<http://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x>
- García de la Torre, G. (2002). El modelo funcional de atención en neuropsicología. *Revista de Psicología General Y Aplicada. Revista de La Federación Española de Asociaciones de*

- Psicología2*. Retrieved from <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=260214>
- García-Moreno, L. ., Expósito, J., & Angulo, M. . (2008). Prefrontal activity and weekend alcoholism in the young. *Adicciones.*, *20*(3), 271–279.
- Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*, *18*(3), 110–114.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, a C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(21), 8174–9. <http://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Goudriaan, A. E., Grekin, E. R., & Sher, K. J. (2007). Decision Making and Binge Drinking: A Longitudinal Study, *31*(6), 928–938. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00378.x>.Decision
- Gratton, G., Coles, M. G. H., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *55*(4), 468–484. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90135-9](http://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90135-9)
- Ham, L. S., & Hope, D. A. (2003). College students and problematic drinking: A review of the literature. *Clinical Psychology Review*, *23*(5), 719–759. [http://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00071-0](http://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00071-0)
- Hanson, K. L., Cummins, K., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2011). Changes in neuropsychological functioning over 10 years following adolescent substance abuse treatment. *Psychology of Addictive Behaviors*. American Psychological Association. <http://doi.org/10.1037/a0022350>
- Hartley, D. E., Elsabagh, S., & File, S. E. (2004). Binge drinking and sex: Effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *78*(3), 611–619. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.04.027>
- Kamarajan, C., Porjesz, B., Jones, K. A., Choi, K., Chorlian, D. B., Padmanabhapillai, A., ... Begleiter, H. (2005). Alcoholism is a disinhibitory disorder: Neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. *Biological Psychology*, *69*(3), 353–373. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.08.004>

- Kvamme, T. L., Schmidt, C., Strelchuk, D., Chang-Webb, Y. C., Baek, K., & Voon, V. (2016). Sexually dimorphic brain volume interaction in college-aged binge drinkers. *NeuroImage: Clinical, 10*, 310–317. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.12.004>
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30*(6), 718–729. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001>
- Lizarbe, V., Librada, M., & Astorga, M. (1994). Glosario de términos de Alcohol y Drogas. *World Health Organization, 14*. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gómez-Suárez, A., & Holguín, S. R. (2013). Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: A follow-up study using event-related potentials. *Alcohol and Alcoholism, 48*(4), 464–471. <http://doi.org/10.1093/alcalc/agt046>
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velasquez, T., Corral, M., Holguín, S. R., & Cadaveira, F. (2014). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión Neurocognitive anomalies associated with the binge drinking pattern of alcohol consumption in adolescents and young people: A revi. *Adicciones, 26*(4), 334–359. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.39>
- Maurage, P., Joassin, F., Speth, A., Modave, J., Philippot, P., & Campanella, S. (2012). Cerebral effects of binge drinking: Respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clinical Neurophysiology, 123*(5), 892–901. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.018>
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F., & Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 34*(2), 111–118.
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. (2013). Encuesta Estatal Sobre Uso De Drogas En Enseñanzas Secundarias (Estudes) 2012/2013, España., 29. Retrieved from http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/PresentESTUDES2012_2013.pdf
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (2007). Prevención de los Problemas Derivados Del

Alcohol. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España.

Mota, N., Parada, M., Crego, A., Doallo, S., Caamaño-Isorna, F., Rodríguez Holguín, S., ... Corral, M. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: A longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 108–114. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024>

NIAAA. (2004). National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Council Approves Definition of Binge Drinking. *NIAAA Newsletter*, 3:3. Retrieved from http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf

Observatorio Español de la Droga y la Toxicomanía. (2015). Informe 2015. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Retrieved from <http://crm.org.mx/PDF/INFORMES/INFORME2014.pdf>

Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S., & Cadaveira, F. (2011). Definición del concepto de consumo intensivo de alcohol adolescente (binge drinking). *Adicciones*, 23(1), 53–63.

Patterson, B., Williams, H., & McLean, G. (1987). Alcoholism and family history of alcoholism: Effects on visual and auditory event-related potentials. *Alcohol*, 4, 265–274. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/074183298790022X>

Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(12), 947–957. <http://doi.org/10.1038/nrn2513>

Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Wenegrat, B. G., Roth, W. T., & Kopell, B. S. (1984). Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I. Normal aging. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59, 85–103. [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(84\)90026-1](http://doi.org/10.1016/0168-5597(84)90026-1)

Pfefferbaum, A., Horvath, T. B., Roth, W. T., & Kopell, B. S. (1979). Laboratory of Clinical Psychopharmacology and Psychophysiology, Veterans Administration Medical Center, Palo Alto and Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, Calif. 94305 (U.S.A.).

- Polich, J. (1996). Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology*.
<http://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb01058.x>
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, *118*(10), 2128–2148. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Porjesz, B., & Begleiter, H. (2003). Alcoholism and human electrophysiology. *Alcohol Research & Health : The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, *27*(2), 153–160.
- Sánchez, L. P. (2002). Consumo alcohólico en la población española. *Adicciones*, *14*(3), 404–422. Retrieved from <http://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/492>
- Schweinsburg, A. D., McQueeny, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T., & Tapert, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, *44*(1), 111–117.
<http://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.09.032>
- Sisk, C. L., & Zehr, J. L. (2005). Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *26*(3-4), 163–174.
<http://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.10.003>
- Spear, L. P. (2000). *The adolescent brain and age-related behavioral manifestations*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 24). [http://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00014-2](http://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00014-2)
- Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2011). Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: Differential gender effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *35*(10), 1831–1841.
<http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x>
- Squeglia, L. M., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology*, *220*(3), 529–539. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2500-4>
- Stephens, D. N., & Duka, T. (2008). Review. Cognitive and emotional consequences of binge

drinking: role of amygdala and prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363(1507), 3169–3179.
<http://doi.org/10.1098/rstb.2008.0097>

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2014). Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. *NSDUH Series H-48, HHS Publication No. (SMA) 14-4863*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 1–143. [http://doi.org/NSDUH Series H-41, HHS Publication No. \(SMA\) 11-4658](http://doi.org/NSDUH%20Series%20H-41,%20HHS%20Publication%20No.%20(SMA)%2011-4658)

Townshend, J. M., & Duka, T. (2005). Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(3), 317–325. <http://doi.org/10.1097/01.ALC.0000156453.05028.F5>

Wechsler, H., Davenport, A., Dowdall, G., Moeykens, B., & Castillo, S. (1994). Health and behavioral consequences of binge drinking in college: A national survey of students at 140 campuses. *JAMA*, 272(21), 1672–1677. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1994.03520210056032>

Wechsler, H., Lee, J. E., Kuo, M., Seibring, M., Nelson, T. F., & Lee, H. (2002). Trends in College Binge Drinking During College Alcohol Study Surveys : 1993 – 2001. *Journal of American College Health*, 50(5), 203–217.
<http://doi.org/10.1080/07448480209595713>

Williams, J. R. (2008). The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(8), 650–652. <http://doi.org/10.2471/BLT.08.050955>

A mi abuela,

cuyas neuronas funcionan mejor que las mías.