

CIENCIAS SOCIALES
ARTÍCULO DE REVISIÓN**Dependencia al alcohol, patología dual y funcionamiento neurocognitivo: Una revisión necesaria****Dependence on alcohol, dual pathology and neurocognitive functioning: A necessary review**Yusel Iraklys Salazar-Guerra^{I,II}, Yunier Broche-Pérez^{III}, Antonio Caballero Moreno^{I,II}^IUniversidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.^{II}Hospital General Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.^{III}Universidad Central "Martha Abreu" de Las Villas. Villa Clara, Cuba.**Cómo citar este artículo**

Salazar Guerra YI, Broche-Pérez Y, Caballero Moreno A. Dependencia al alcohol, patología dual y funcionamiento neurocognitivo: Una revisión necesaria. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 [citado];17(2):[303-314]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2187>

Recibido: 20 de diciembre de 2017.**Aprobado: 13 de febrero de 2018.****RESUMEN**

Introducción: El efecto dañino causado por el consumo crónico de alcohol sobre el cerebro y los procesos cognitivos ha sido sistemáticamente descrito en la literatura durante décadas. Sobre las particularidades del funcionamiento cognitivo en pacientes con patología dual existen actualmente pocos resultados.

Objetivo: Realizar una valoración crítica de las evidencias disponibles sobre la relación entre Patología Dual (PD) y funcionamiento neuropsicológico.

Material y Método: Se realizó una revisión sistemática sobre bases de datos digitales. El tratamiento de datos fue mediante el análisis de

contenido de tipo directo.

Desarrollo: El estudio de las alteraciones cognitivas y neuropsicológicas en PD no puede realizarse al margen del tipo de trastorno psicopatológico que presenta el paciente con dependencia al alcohol. En ese campo apenas se han publicado artículos que describan los daños neuropsicológicos en pacientes con PD. Se ha comprobado que las mayores dificultades se aprecian específicamente en las funciones ejecutivas, particularmente en los dominios de shifting, updating e inhibición.

Conclusiones: La evidencia sobre las alteraciones neurocognitivas en pacientes con PT es reducida.

Existen interesantes estudios que sugieren la posibilidad de que la comorbilidad psiquiátrica en la dependencia alcohólica tenga un efecto mucho más grave sobre el funcionamiento neuropsicológico, en comparación con pacientes que solo presentan una de las dos alteraciones aisladas. El diagnóstico psicopatológico que

coexiste con la dependencia, es un factor que impacta de modo diferente en la magnitud y el tipo de alteración neurocognitiva que presentan los pacientes duales.

Palabras claves: patología dual, neuropsicología, dependencia alcohólica, procesos cognitivos.

ABSTRACT

Introduction: The harmful effect on the brain and the cognitive processes, caused by the chronic consumption of alcohol has been systematically described in literature for decades. At present, there are few results about the distinctive features of cognitive functioning in patients with dual pathology.

Objective: To carry out a critical assessment of the available evidence on the relationship between Dual Pathology (DP) and neuropsychological functioning.

Material and Method: A systematic review of the digital databases was carried out. The data processing was made through a direct content analysis.

Development: The study of cognitive and neuropsychological alterations in DP cannot be made regardless of the type of psychopathological disorder presented by the patient with alcohol dependence. In this field, just a few articles that describe the

neuropsychological damage in patients with DP have been published. It has been confirmed that the greatest difficulties are specifically seen in executive functioning, particularly in shifting, updating, and inhibition.

Conclusions: The evidence of neurocognitive alterations in patients with DP is reduced. There are interesting studies that suggest the possibility that psychiatric comorbidity in alcohol dependence has a much more serious effect on neuropsychological functioning, compared with patients who only present one of the two isolated alterations. The psychopathological diagnosis that coexists with dependence is a factor that impacts differently on the magnitude and the type of neurocognitive alterations that dual patients present.

Keywords: dual pathology, neuropsychology, alcohol dependence, cognitive process.

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista neurobiológico la dependencia al alcohol es un trastorno crónico que involucra al sistema dopaminérgico.^{1,2} Como se ha comprobado en otros trastornos de adicción a sustancias, el consumo de alcohol estimula profundamente la liberación de

dopamina en los terminales mayores del sistema mesolímbico y el núcleo acumbens. Este incremento en la liberación dopaminérgica es vital para el procesamiento de las recompensas asociadas al consumo de alcohol, además de constituir el mecanismo biológico para el inicio de

la adicción.³

El efecto dañino causado por el consumo crónico de alcohol sobre el cerebro y los procesos cognitivos ha sido sistemáticamente descrito en la literatura durante décadas.^{4,5} No obstante, las alteraciones cognitivas que se observan en pacientes dependientes al alcohol, continúan siendo de interés para la comunidad científica y especialmente de los profesionales encargados de la medicina de la adicción. Este interés está condicionado, entre otras cosas, por el conocimiento actual de que entre 50 y 80% de todos los pacientes dependientes al alcohol,

OBJETIVO

Considerando esta problemática, el objetivo del presente trabajo fue realizar una valoración crítica de las evidencias disponibles sobre la

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio donde se aplicó el método cualitativo, mediante una revisión bibliográfica sistemática sobre el tema en bases de datos digitales. Se emplearon como palabras claves para la búsqueda de la información las siguientes (en español e inglés): Patología Dual, Dependencia al Alcohol, Funcionamiento

DESARROLLO

Daños neurocognitivos relacionados con el consumo de alcohol

Las alteraciones neuroanatómicas descritas en la literatura están estrechamente relacionadas con las alteraciones cognitivas en las personas dependientes al alcohol, que afectan funciones de diversa naturaleza y especialmente las funciones ejecutivas.⁹⁻¹² Entre 50 y 80% de estos pacientes presentan alteraciones cognitivas que

presentan algún tipo de disfunción neuropsicológica.⁶⁻⁸ Esas alteraciones se presentan en grados entre moderadas y severas, aunque en su mayoría permanecen subdiagnosticadas cuando no se profundiza en la exploración global del paciente.¹

De esta forma, se ha comprobado el devastador impacto que tiene la adicción al alcohol sobre el cerebro, tanto en el plano estructural como funcional. Si embargo, sobre las particularidades del funcionamiento cognitivo en pacientes con patología dual existen actualmente pocos resultados.

relación entre patología dual y funcionamiento neuropsicológico.

neuropsicológico, Funcionamiento Cognitivo.

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: Scopus, EBSCO Health, PubMed, SciELO y PsycINFO. Para la recolección de los datos se elaboró una ficha instructiva. El tratamiento de los datos se realizó mediante el análisis de contenido de tipo directo.

de alguna manera dificulta su bienestar. Aunque existe variabilidad en la naturaleza y severidad de estos trastornos. En sentido general se han propuesto cuatro perfiles de estos pacientes:¹³ 1: los que no presentan alteraciones cognitivas; 2: los que muestran déficit ejecutivo sin alteraciones mnémicas y muestran eficiencia cognitiva global; 3: los que además de disfunciones ejecutivas muestran alteraciones de

la memoria pero con preservación cognitiva en el resto de los procesos; y 4: los que presentan alteración cognitiva global.

De modo más específico, el síndrome disejecutivo puede afectar varios procesos como la memoria de trabajo,¹⁴⁻¹⁶ la flexibilidad mental,^{17,18} la atención,¹⁹⁻²¹ la toma de decisiones^{22,23} y la solución de problemas.²⁴ El control inhibitorio tiene también un papel predominante en la medicina de la adicción^{25,26} al punto de que la dependencia al alcohol es tratada con frecuencia como un "trastorno de la desinhibición".²⁷

Las características de las alteraciones de la memoria episódica en pacientes con dependencia al alcohol, comprende una limitación de la capacidad de aprendizaje, dificultades en la codificación, alteraciones en el recuerdo de eventos temporo-espaciales, aunque se afecta el almacenamiento de la información.^{28,29} Las alteraciones ejecutivas, especialmente los déficit inhibitorios, la flexibilidad y coordinación de tareas duales, también son un predictor de alteraciones de la memoria.^{28,29} En contraste, aparte de los déficit comunes (p.e. síndrome disejecutivos) también existe evidencia de alteraciones de la memoria episódica relacionado con la atrofia hipocampal observada en estos pacientes.^{28,30,31} Finalmente las funciones visoespaciales también muestran deterioro, como han comprobado varios estudios, particularmente se han encontrado disfunciones en procesos de aprendizaje visual, organización visoespacial y tareas visoconstructivas.¹⁰

Funcionamiento Neuropsicológico y Patología Dual

El estudio de las alteraciones cognitivas y

neuropsicológicas en Patología Dual no puede realizarse al margen del tipo de trastorno psicopatológico que presenta el paciente con dependencia al alcohol. Este elemento requiere especial atención al menos por dos razones fundamentales: la primera, guarda relación con el hecho de que las principales enfermedades psicopatológicas que acompañan la dependencia alcohólica se caracterizan por presentar un rendimiento neurocognitivo específico, cuando no están acompañadas del consumo del alcohol.³² En segundo lugar, y como se ha discutido con anterioridad, el consumo de alcohol también perjudica el funcionamiento cognitivo y ese deterioro es distintivo en comparación con la presencia del consumo de esta sustancia como parte de un trastorno dual.³³⁻³⁵ Esta realidad compleja considerablemente, desde el punto de vista metodológico, sobre todo, el estudio de los déficit neurocognitivos que acompañan la Patología Dual. En este epígrafe revisaremos la evidencia disponible en este tema, abordando desde el funcionamiento cognitivo global, hasta las alteraciones en las funciones ejecutivas que hasta la fecha se han descrito.

Una de las mayores dificultades metodológicas para el estudio de los déficits neuropsicológicos en patología dual, es la selección de los casos y el diseño de los estudios, particularmente los que comparan grupos con/sin patología dual. Escogeremos como referencia los estudios que exploran procesos neuropsicológicos en pacientes duales con trastorno afectivo bipolar (TAB), en los que se comparan estos pacientes con participantes con dependencia alcohólica. En ese campo, hasta hoy, apenas se han publicado artículos en los que se comparan pacientes con

TAB con y sin dependencia alcohólica, en su mayoría explorando pacientes hombres.³⁶⁻⁴¹

En estas investigaciones se ha comprobado que ambos grupos de pacientes (trastorno bipolar con/sin dependencia al alcohol) muestran dificultades en la memoria de trabajo verbal, a pesar de esto solo los grupos con patología dual muestran deterioro de las funciones ejecutivas, particularmente de la flexibilidad mental evaluada a través del Wisconsin SortingTest (WCST). Estos déficits han correlacionado negativamente con la duración de los episodios, o sea, que los pacientes con variantes más graves de la patología psiquiátrica muestran un peor rendimiento neuropsicológico.^{36,42}

Otros estudios han incrementado el rigor en la conformación de los grupos considerando el tipo de trastorno bipolar (tipo I y II)³⁷. En esta investigación se conformaron tres grupos. El primero (n = 13) con dependencia actual al alcohol, el segundo (n = 9) constituido por pacientes en remisión por al menos 1 año y el tercero, un grupo de alcohólicos sin comorbilidad psiquiátrica (n = 41). Los consumidores activos mostraron alteraciones cognitivas con mayor severidad cuando se comparó con el grupo no-dual en los procesos de memoria visual y memoria verbal. Adicionalmente ambos grupos con patología dual, presentaron un rendimiento significativamente menor en comparación con los controles no-duales en los procesos ejecutivos evaluados con el Stroop y el WCST. Estos resultados sugieren que la co-ocurrencia de la dependencia al alcohol con el trastorno bipolar está asociada con disfunciones ejecutivas y mnémicas más severas, que incluso persisten durante el primer año de abstinencia. Estos resultados han sido corroborados en

investigaciones donde la comorbilidad existe con los trastornos del humor.⁴³ En este estudio también se comprobaron déficit en los dominios de memoria visual, verbal y en las funciones ejecutivas.

También se conoce poco sobre los déficits neurocognitivos en pacientes duales que presentan diagnóstico de esquizofrenia⁴⁴ particularmente en lo correspondiente a si la co-ocurrencia de la dependencia con la esquizofrenia exacerba el deterioro cognitivo en comparación con las alteraciones clásicas reportadas en la esquizofrenia independientemente. Actualmente existen evidencias de que el alcohol es la droga de la que más abusan los pacientes con esquizofrenia.^{45,46}

En estos pacientes se ha comprobado que cuando existe un diagnóstico de patología dual el rendimiento en los dominios de memoria de trabajo y funciones ejecutivas disminuye considerablemente cuando se comparan los resultados con pacientes esquizofrénicos sin dependencia al alcohol o abuso de otra sustancia.⁴⁴ De manera particular el deterioro se muestra en los procesos de flexibilidad mental, planificación de acciones y memoria verbal, apuntando a la hipótesis de que el consumo de alcohol cataliza el deterioro neurocognitivo propio de la entidad psicopatológica. Este resultado ha sido obtenido por otros estudios bajo condiciones metodológicas similares.^{47,48}

Funciones Ejecutivas y Patología Dual

La línea de resultados expuesta anteriormente señala la existencia de daños específicos en el funcionamiento ejecutivos de los pacientes con Patología Dual. Hasta el momento los estudios apuntan a que el deterioro de los procesos ejecutivos ocurre independientemente del tipo

de enfermedad psicopatológica que acompañe al trastorno de abuso de sustancias.⁴⁹ En este apartado se repasarán las evidencias sobre las disfunciones ejecutivas presentes en pacientes con patología dual.

Las Funciones Ejecutivas (FE) pueden ser reconocidas como un conjunto de procesos relacionados con la regulación del comportamiento de forma que faciliten las conductas orientadas a objetivos complejos.^{50,51} Conceptualmente las FE se describen como aquellos mecanismos de naturaleza cognitiva que permiten el control del comportamiento y su orientación más allá de las circunstancias presentes, y considera a nivel representacional las decisiones prospectivas y la regulación de la actividad en un futuro hipotético. De acuerdo con el modelo propuesto por Miyake las funciones ejecutivas pueden ser agrupadas en tres grandes dimensiones o categorías; los mecanismos de cambio (shifting), de actualización (updating) y de inhibición (inhibition).⁵²

El shifting concierne al cambio del set atencional entre tareas o procesos cognitivos.⁵³ En escenarios de vida cotidiana se relacionaría con los procesos de flexibilidad mental que permiten el cambio de una actividad a otra, atendiendo a las demandas cambiantes del entorno y los indicios de adaptabilidad de los comportamientos propios. Los procesos de actualización, por otra parte, involucran funciones de monitoreo y manipulación de la información relevante que se encuentra contenida en la memoria de trabajo, con el objetivo de mantener disponible los recursos cognitivos necesarios para la realización de una determinada actividad.⁵⁴ En el caso de la inhibición se conceptualiza como la capacidad de

suprimir voluntariamente las respuestas que surgen de manera automática frente a un determinado estímulo que compite con la realización exitosa de determinada tarea.⁵⁵

El número de estudios orientados específicamente a explorar esta problemática es muy reducido. Hasta junio de 2016 apenas se habían publicado 11 investigaciones que involucraban la evaluación de las funciones ejecutivas en pacientes con patología dual.⁵⁶ A continuación se repasarán las evidencias existentes sobre funcionamiento ejecutivo y patología dual. Para ellos realizaremos una síntesis de los estudios disponibles organizándolo por psicopatologías específicas.

Funciones Ejecutivas y Patología Dual: Esquizofrenia

En 2010 se realizó un estudio con pacientes duales, específicamente con co-ocurrencia de esquizofrenia.⁵⁷ El estudio involucró 82 pacientes con diagnóstico dual y 121 participantes con esquizofrenia sin trastorno dual. Los resultados mostraron que ambos grupos presentaban un rendimiento similar en los componentes ejecutivos de cambio; sin embargo, el grupo dual presentaba un rendimiento significativamente menor en la inhibición que el grupo de controles. En dos estudios similares se reportaron la inexistencia de diferencias en cuanto al componente de cambio, consistente con la primera investigación mencionada.^{58,59} Otras dos investigaciones presentan resultados contradictorios a los anteriores.^{60,61} Los investigadores encontraron un mejor funcionamiento de las habilidades de shifting en los pacientes con patología dual en comparación con el grupo de control. Recientemente se comprobó que los pacientes con diagnóstico dual

que padecen esquizofrenia presentan, en comparación con controles, un rendimiento menor en los procesos de cambio, planificación y solución de problemas.⁶² En este sentido se ha sugerido que las dificultades ejecutivas encontradas en estos pudieran estar mediadas por la existencia de un polimorfismo funcional del gen Val158Met (O-methyltransferase (COMT)).⁶³

Funciones Ejecutivas y Patología Dual: Trastorno Bipolar

Los pacientes con trastorno bipolar (patología dual) han mostrado un peor funcionamiento en el componente de cambio cuando se comparan con controles sin dependencia a sustancias cuando se emplea el WCST.⁶⁴ También se han descrito más dificultades en los tres componentes (cambio, actualización e inhibición) en dualidad con trastorno bipolar en comparación con dependientes, sin diagnóstico psicopatológico. No obstante, el número de estudios publicados sobre esta temática es muy poco, lo cual dificulta el establecimiento de conclusiones más precisas sobre este campo.

CONCLUSIONES

Durante muchos años la literatura científica en el campo de las Ciencias Médicas ha señalado el impacto negativo que sobre el cerebro tiene el consumo sistemático de alcohol. Sin embargo, todavía no se conoce con profundidad sobre las alteraciones neurocognitivas que se presentan en los pacientes con diagnóstico de patología dual. En este campo los estudios son reducidos, se cuenta apenas con una docena de investigaciones que dirige su objetivo a la delimitación de las afectaciones neurofuncionales cuando coexisten, en un paciente, un trastorno por dependencia

Funciones Ejecutivas y Patología Dual: Trastornos de Personalidad

Estudios recientes señalan que aproximadamente 61% de todos los casos de Trastorno Bipolar cumplen los criterios para el diagnóstico de Patología Dual.

El estudio más relevante en este tema se desarrolló en 2013 y 2014, en el que fueron evaluados pacientes del clúster B (límitrofe, narcisista, histriónico y antisocial) y el clúster C (evitadores, dependientes y obsesivos compulsivos) en diversos componentes de las funciones ejecutivas.^{49,50} Los pacientes del grupo B presentaron dificultades en prácticamente todos los dominios ejecutivos explorados y específicamente en el control inhibitorio. Debe recordarse que la impulsividad es una característica fundamental de este trastorno. Por otra parte, los pacientes del grupo C mostraron más dificultades en la memoria de trabajo y la actualización. Los pacientes con dependencia alcohólica sin patología dual, presentaron mejor rendimiento inhibitorio que el grupo con diagnóstico dual.

alcohólica y una alteración psicopatológica. Es importante destacar que aunque la evidencia en este campo todavía es reducida, existen interesantes estudios que sugieren la posibilidad de que la presencia de comorbilidad psiquiátrica con la dependencia alcohólica tenga un efecto mucho más grave sobre el funcionamiento neuropsicológico en comparación con pacientes que solo presentan una de las dos alteraciones aisladas.

De esta forma se abre ante nosotros un interesante campo de estudio, cuyos resultados

sin duda impactarán en nuestra forma de comprender la Patología Dual y además

incrementarán la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bernardin F, Maheut-Bosser A, Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry*. 2014 [consultado 16 de febrero de 2016];5(78). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4099962/>
- Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat. Rev. Neurosci*. 2017; 18(12): 741-752
- Söderpalm B, Ericson M. Neurocircuitry involved in the development of alcohol addiction: the dopamine system and its access points. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013; 13:127-61.
- Le Berre AP, Fama R, Sullivan EV. Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(8):1432-1443.
- Liu X, Xie A, Li Y, Zhang Y, Liu L, Yang Y, et al. Cognitive Impairment of Chronic Alcohol Dependence and Its Relationship with Prefrontal Cortex. *JPBS*. 2017; 2(2):1-5.
- Vedder LC, Hall JM, Jabrouin KR, Savage LM. Interactions between chronic ethanol consumption and thiamine deficiency on neural plasticity, spatial memory, and cognitive flexibility. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(11):2143-53.
- Suzanne M, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta neuropathologica*. 2014; 127(1):71-90.
- De Waal MM, Dekker JJM, Goudriaan AE. Prevalence of victimization in patients with dual diagnosis. *J Dual Diagn*. 2017;13(2):119-23.
- Dalvie S, Brooks SJ, Cardenas V, Fein G, Ramesar R, Stein DJ. Genetic variation within GRIN2B in adolescents with alcohol use disorder may be associated with larger left posterior cingulate cortex volume. *Acta neuropsychiatrica*. 2017;29(4):252-8.
- Durazzo TC, Mon A, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ. Regional brain volume changes in alcohol-dependent individuals during early abstinence: associations with relapse following treatment. *Addict Biol*. 2017;22(5):1416-25.
- Gustavson DE, Stallings MC, Corley RP, Miyake A, Hewitt JK, Friedman NP. Executive functions and substance use: Relations in late adolescence and early adulthood. *J of Abnorm Psychol*. 2017;126(2):257.
- Kim-Spoon J, Kahn RE, Lauharatanahirun N, Deater-Deckard K, Bickel WK, Chiu PH, et al. Executive functioning and substance use in adolescence: Neurobiological and behavioral perspectives. *Neuropsychologia*. 2017; 100:79-92
- Ihara H, Berrios GE, London M. Group and casestudy of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 (68):731-7.
- Noël X, Paternot J, Vander-Linden M, Sferrazza R, Verhas M, Hanak C. Correlation between inhibition, working memory and delimited frontal area blood flow measure by 99mTc-Bicisate SPECT in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2001;35:556-63.
- Carbia C, Cadaveira F, López-Caneda E, Caamaño-Isorna F, Holguín SR, Corral M. Working memory over a six-year period in young binge drinkers. *Alcohol*. 2017;61:17-

- 23.
16. Dominguez G, Belzung C, Pierard C, David V, Henkous N, Decorte L, et al. Alcohol withdrawal induces long-lasting spatial working memory impairments: relationship with changes in corticosterone response in the prefrontal cortex. *Addict Biol.* 2017;22(4):898-910.
17. Jansen JM, Holst RJ, Brink W, Veltman DJ, Caan MW, Goudriaan AE. Brain function during cognitive flexibility and white matter integrity in alcohol-dependent patients, problematic drinkers and healthy controls. *Addict Biol.* 2015;20(5):979-89.
18. Perry C, Lawrence A. Addiction, cognitive decline and therapy: seeking ways to escape a vicious cycle. *Genes Brain Behav.* 2017;16(1):205-18.
19. Tedstone D, Coyle K. Cognitive impairments in sober alcoholics: performance on selective and divided attention tasks. *Drug Alcohol Depend.* 2004;75:277-86.
20. Kalapatapu RK, Ventura MI, Barnes DE. Lifetime alcohol use and cognitive performance in older adults. *Journal of addictive diseases.* 2017;36(1):38-47.
21. Wiers CE, Gladwin TE, Ludwig VU, Gröpper S, Stuke H, Gawron CK, et al. Comparing three cognitive biases for alcohol cues in alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism.* 2017;52(2):242-248.
22. Ekhtiari H, Victor TA, Paulus MP. Aberrant decision-making and drug addiction—how strong is the evidence? *Curr Opin Behav Sci.* 2017;13:25-33.
23. Verdejo-García A, Chong TT-J, Stout JC, Yücel M, London ED. Stages of dysfunctional decision-making in addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;164:99-105.
24. Lutz HR, McClure K, Armstrong S. Social Problem Solving and Adolescent Alcohol Use Within the Context of Well-Established Risk Factors for Adolescent Alcohol Use. *Journal of Child & Adolescent Substance Abuse.* 2017;26(3):229-41.
25. Chaarani B, Spechler PA, Hudson KE, Foxe JJ, Potter AS, Garavan H. The Neural Basis of Response Inhibition and Substance Abuse. *The Wiley Handbook of Cognitive Control.* New York: Wiley; 2018.
26. Gál B, Kilencz T, Albert A, Demeter I, Janka Z, Csifcsak G, et al. Nalmefene acts on inhibition control processing in alcohol dependence: a double-blind placebo control study. *European Neuropsychopharmacology.* 2017 [consultado 16 de febrero de 2016];27:S98. Disponible en [http://www.europeanneuropsychopharmacology.com/article/S0924-977X\(17\)30170-0](http://www.europeanneuropsychopharmacology.com/article/S0924-977X(17)30170-0)
27. Noël X, VanderLinden M, d'Acremont M, Bechara A, Dan B, Hanak C. Alcohol cues increase cognitive impulsivity in individuals with alcoholism. *Psychopharmacology.* 2007;192:291-298.
28. Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31:1169-78.
29. Noël X, VanderLinden M, Brevers D, Campanella S, Hanak C, Kornreich C. The contribution of executive functions deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. *Psychiatry Res.* 2012;198:116-122.
30. Kalk N, Guo Q, Owen D, Cherian R, Erritzoe D, Gilmour A, et al. Decreased hippocampal translocator protein (18 kDa) expression in alcohol dependence: a [11C] PBR28 PET study. *Transl Psychiatry.* 2017 [consultado 11 de mayo de 2016];7(1):e996. Disponible

- en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072413>
31. Welch KA. Alcohol consumption and brain health. *BMJ*. 2017 [consultado 15 de julio de 2016] 357. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/357/bmj.j2645>
32. Brion M, D'Hondt F, Pitel AL, Lecomte B, Ferauge M, Timary P, et al. Executive functions in alcohol-dependence: A theoretically grounded and integrative exploration. *Drug Alcohol Depend*. 2017;177:39-47.
33. Abrahao KP, Salinas AG, Lovinger DM. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*. 2017;96(6):1223-38.
34. Collins MA, Neafsey EJ. Alcohol, Excitotoxicity and Adult Brain Damage: An Experimentally Unproven Chain-of-Events. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2016 [consultado 16 de febrero de 2016];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748059/>
35. Slobodin G, Odeh M. Progressive Brain atrophy due to chronic alcohol abuse. *IMAJ*. 2015;17(10):659-669.
36. VanGorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and with out prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:41-6.
37. Levy B, Monzani BA, Stephansky MR, Weiss RD. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res*. 2008;161:28-35.
38. Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Colom F, Scott J, Tabares-Seisdedos R, Sugranyes G. Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1120-7.
39. Vander-Werf-Eldering MJ, Burger H, Holthausen EA, Alemán A, Nolen WA. Cognitive functioning in patients with bipolar disorder: association with depressive symptoms and alcohol use. *PLoS ONE*. 2010 [consultado 3 de mayo de 2016] ;5(e13032). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0013032>
40. Shan C, Lee SY, Chang YH, Wu JY, Chen SL, Chen SH. Neuropsychological functions in Han Chinese patients in Taiwan with bipolar II disorder comorbid and not comorbid with alcohol abuse/alcohol dependence disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:131-6.
41. Chang YH, Chen SL, Lee SY, Hsu YW, Wu JY, Chen SH. Neuropsychological functions in bipolar disorders I and II with and without comorbid alcohol dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37:211-6.
42. Balanzá-Martínez V, Crespo-Facorro B, González-Pinto A, Vieta E. Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: focus on neurocognitive correlates. *Front Physiol*. 2015[consultado 26 de marzo de 2017];6(108). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387475/>
43. Levy B, Manove E, Weiss RD. Recovery of cognitive functioning in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence during early remission from an acute mood episode. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;23:143-54.
44. Manning V, Betteridge S, Wanigaratne S, Best D, Strang J, Gossop M. Cognitive impairment in dual diagnosis in patients with schizophrenia and alcohol use disorder. *Schizophr Res*. 2009;114:98-104.

45. Libuy N, de Angel V, Ibáñez C, Murray RM, Mundt AP. The relative prevalence of schizophrenia among cannabis and cocaine users attending addiction services. *Schizophr Res.* 2017; 194:13-17.
46. Nielsen S, Toftdahl N, Nordentoft M, Hjorthøj C. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: a nationwide population based register study. *Psychol Med.* 2017:1-10.
47. Barnes TR, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM. West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry.* 2006;177:207-11.
48. Potvin S, Briand C, Prouteau A, Bouchard RH, Lipp O, Lalonde P, et al. CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain Cogn.* 2005;58:38-42.
49. Muijkers JCLM, Vissers CTW, Egger JIM. Unraveling Executive Functioning in Dual Diagnosis. *Front Psychol.* 2016;7(979). [consultado 22 de febrero de 2017];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923259/>
50. Ardila A. Origins of Executive Functions. Historical Development of Human Cognition. United Kingdom: Springer; 2018.
51. Goldstein S, Naglieri JA, Princiotta D, Otero TM. Handbook of executive functioning. Vol 2. United Kingdom: Springer; 2014
52. Friedman NP, Miyake A. Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex.* 2017;86:186-204.
53. Korucuoglu O, Sher KJ, Wood PK, Sauls JS, Altamirano L, Miyake A, et al. Acute alcohol effects on set-shifting and its moderation by baseline individual differences: a latent variable analysis. *Addiction.* 2017; 112(3):442-53.
54. Fallon SJ, van der Schaaf ME, ter Huurne N, Cools R. The neurocognitive cost of enhancing cognition with methylphenidate: improved distractor resistance but impaired updating. *J Cogn Neurosci.* 2017; 29(4):652-663.
55. Schall JD, Palmeri TJ, Logan GD. Models of inhibitory control. *Phil Trans R Soc B.* 2017;372:17-18.
56. Duijkers JC, Vissers CW, Egger JI. Unraveling Executive Functioning in Dual Diagnosis. *Front Psychol.* 2016 [consultado 22 de febrero de 2017];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923259/>
57. Rodríguez-Jimeénez R, Bagney A, Martínez-Gras I, Ponce G, Sánchez-Morla EM, Aragües M. Executive function in schizophrenia: influence of substance use disorder history. *Schizophr Res.* 2010;118:34-40.
58. Jockers-Scherübl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gomez-Carrillo de Castro A. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:1054-63.
59. Rodríguez-Jiménez R, Aragües M, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Martínez I, Hoenicka J. Psychopathology and Wisconsin card sorting test performance in male schizophrenic patients: influence of Dual Diagnosis. *Psychopathology.* 2008 (41):58-64.
60. Schnell T, Koethe D, Daumann J, Gouzoulis-Mayfrank E. The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology.* 2009;205:45-52.

61. Benaiges I, Serra-Grabulosa JM, Prat G, Adan A. Executive functioning in individuals with schizophrenia and/or cocaine dependence. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28:29–39.
62. Adan A, del Mar Capella M, Prat G, Forero DA, López-Vera S, Navarro JF. Executive functioning in men with schizophrenia and substance use disorders. Influence of lifetime suicide attempts. *PloS one*. 2017 [consultado 21 de febrero de 2016];12(1). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169943>
63. Carrà G, Nicolini G, Crocamo C, Lax A, Amidani F, Bartoli F, et al. Executive control in schizophrenia: a preliminary study on the moderating role of COMT Val158Met for comorbid alcohol and substance use disorders. *Nord J Psychiatry*. 2017:1-8.
64. VanGorp W, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55:41–66.

Yusel Iraklys Salazar-Guerra. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

E-mail: iraksg76@gmail.com