

Potenciales evocados como marcadores de riesgo para el alcoholismo

Fernando Cadaveira *

Margarita Corominas **

Miquel Sánchez Turet **

Carles Grau **

**Universidad de Santiago de Compostela*

***Universidad de Barcelona*

En este informe se presenta una revisión de trabajos acerca de la utilización de distintos componentes de los potenciales evocados como marcadores de riesgo para desarrollar alcoholismo. Los jóvenes procedentes de familias con antecedentes de alcoholismo presentan anomalías en la amplitud de P3 semejantes a las observadas en alcohólicos crónicos abstinentes. La influencia de factores genéticos sobre las características de este componente y sobre la aparición de la adicción, hacen de P3 un posible marcador genético de riesgo. También se discute la posible utilidad de otros componentes y de la respuesta de aumento/reducción.

Palabras clave: Alcoholismo, alto riesgo, potenciales evocados, marcador biológico.

We review on the use of event-related potentials as markers of risk to alcoholism. Young people from families with a history of alcoholism exhibit anomalous P3 amplitudes similar to those of abstinent chronic alcoholics. The influence of genetic factors on the characteristics of this component and on the onset of addiction to alcohol makes P3 a potential marker of risk. The possible utility of other components and of measures of Augmenting/Reducing response is also discussed.

Keywords: Alcoholism, Event-related potentials, High risk, Biological marker.

Un marcador de riesgo es un rasgo o característica de ejecución, de naturaleza psicológica o biológica, que puede estar determinado genéticamente y que es prevalente en los pacientes de una determinada enfermedad; si sólo está presente cuando se desarrolla la enfermedad, consideraremos que es un marcador de estado o episodio; si también está presente en sujetos con alta probabilidad de desarrollar dicha enfermedad, estaremos ante un marcador de vulnerabilidad; sí, además, es un rasgo heredable que es transmitido junto con la enfermedad de una generación a otra, hablaremos de un marcador genético (Iacono, 1985). En la medida en que pueden depender de un «locus» más o menos próximo en un mismo cromosoma, ese rasgo, aunque esté asociado a la enfermedad, puede ser un factor independiente a la misma; pero, si depende del mismo gen que está ligado al desarrollo de la enfermedad puede, incluso, ser un antecedente etiológicamente ligado al trastorno. En este caso más extremo, la presencia del marcador anuncia con altísima probabilidad el desarrollo de dicho trastorno.

Un objetivo intermedio de muchos trabajos que buscan marcadores potenciales es identificar características que diferencien a un grupo con determinada enfermedad de un grupo de sujetos sanos emparejados convenientemente para verificar, con posterioridad, si esas características están presentes en los grupos considerados de alto riesgo para dicha enfermedad. Desde una perspectiva investigadora, la detección de marcadores permite mejorar las taxonomías existentes y, por ello, la selección de muestras más homogéneas; puede proporcionar datos sobre la etiología del trastorno y proporcionar claves sobre la patofisiología subyacente. Impulsa asimismo el desarrollo de teorías y modelos etiológicos que permitan aunar esas claves y explicar la aparición conjunta de marcador y trastorno.

Desde una perspectiva práctica, una de las razones para impulsar las investigaciones en sujetos de alto riesgo es que, mediante la identificación de estos rasgos marcadores en individuos vulnerables, se puede mejorar la aproximación tradicional a las poblaciones de riesgo. Como señala Iacono (1985), la consideración comprensiva de parientes en primer grado (padres, hermanos e hijos biológicos) como grupo de riesgo hace ineficaz y excesivamente costosa cualquier iniciativa, en la medida en que sólo una pequeña parte de tal población de alto riesgo acaba desarrollando el trastorno. La utilización de marcadores permite acotar dentro del grupo general de riesgo quiénes en realidad tienen más; en una situación óptima, este nuevo enfoque permitiría identificar a los individuos antes de que éstos desarrollen la enfermedad. Esto, además de posibilitar una detección temprana del trastorno, orienta y permite avanzar en el diseño de una intervención preventiva más eficaz y económica.

¿Qué criterios ha de reunir un posible marcador biológico? Resumiendo las consideraciones de diferentes autores (Begleiter y Porjesz, 1988; Iacono, 1985), un posible marcador biológico de riesgo debería:

- Tener una baja prevalencia en la población general.
- Ser una medida fiable.
- Estar genéticamente transmitido.
- Identificar individuos con riesgo para desarrollar un trastorno determinado.
- Ser relativamente específico de la categoría diagnóstica.

— Estar presente a pesar de la remisión de los síntomas.

— Aparecer en parientes en primer grado, en un porcentaje estadísticamente superior al de la población normal.

Estos criterios fueron aplicados en principio a variables fundamentalmente bioquímicas. Sin embargo, también son aplicables a variables de orden psicofisiológico y neurofisiológico. Hasta el momento entre estas variables han sido considerados buenos candidatos a marcadores la actividad electrodérmica, el EEG en vigilia relajada y distintos componentes de potenciales evocados (P100, P3...).

De estas medidas, los potenciales evocados (ERPs, según las iniciales de los términos ingleses *Event-Related Potentials*) adquieren una significación especial en la investigación de las funciones del sistema nervioso central. Los ERPs son cambios en la actividad eléctrica del sistema nervioso provocados por estímulos físicos o acontecimientos psicológicos. Como señala Von Knorring (1976, 1980), constituyen un puente entre los planos bioquímico/neural y el comportamental; mediante esta técnica podemos explorar la integridad funcional de distintos sistemas neurales tanto en sujetos sanos como en pacientes con trastornos psicológicos o neurológicos. Su carácter de nexo o *interface* entre un plano celular y otro comportamental le permite, a diferencia de medidas de tipo bioquímico, ser un buen punto de partida para teorías y modelos tanto fisiológicos como psicológicos del trastorno en cuestión. En la investigación de sujetos alcohólicos o con riesgo para desarrollar alcoholismo, la utilización de ERPs aporta índices de diferentes fases del tránsito y el procesamiento de la información en el SNC que permiten explorar procesos intermedios al *output* comportamental, posibilitando la interpretación de las anomalías en términos compatibles con modelos comportamentales de la adicción al alcohol.

Potenciales Evocados en alcohólicos abstinentes

En los últimos seis años, nuestro equipo ha desarrollado un sistema de exploración multimodal, mediante potenciales evocados, para la evaluación y el seguimiento de las alteraciones en el funcionamiento del SNC de pacientes alcohólicos. Esta técnica nos ha permitido encontrar, entre otras alteraciones, enlentecimiento en la velocidad de conducción del impulso nervioso en los primeros tramos de la vía auditiva (BAEPs) y visual (VEPs), una mayor actividad en tramos intermedios tálamo-corticales de la vía auditiva (MAEPs) y anomalías en componentes más tardíos e intermodales de los ERPs, como son N2 y P3 (Cadaveira, 1988; Cadaveira *et al.*, 1988; Cadaveira *et al.*, en prensa; Díaz, Cadaveira y Grau, 1990). Las alteraciones en BAEPs, VEPs y componentes tardíos de ERPs confirman los hallazgos de otros equipos (para una revisión véase, Porjesz y Begleiter, 1985; Williams, 1987) y muestran de forma consistente la sensibilidad de la técnica incluso en grupos de pacientes sin otra manifestación clínica de afectación neural que su propio alcoholismo. También ha permitido analizar la evolución de las alteraciones con la abstinencia sostenida a medio (Cadaveira, 1988, Cadaveira *et al.*, 1988; Chan *et al.*, 1985, 1986) y largo plazo (Roso, 1990).

Las alteraciones en los ERPs de alcohólicos han sido consideradas en un primer análisis como consecuencia del consumo crónico sobre el funcionamiento del SNC, bien sea por la acción neurotóxica directa del alcohol o sus metabolitos, bien sea por el déficit nutricional asociado al consumo o bien a la interacción de ambos factores. Aunque algunas de las alteraciones en los ERPs recuperan con la abstinencia sostenida y pueden ser interpretadas fácilmente en términos de reversibilidad progresiva, otras, como el decremento en la amplitud o demora en la latencia de P3, no muestran cambio a los cuatro meses (Porjesz y Begleiter, 1990) o a los cinco meses (Cadaveira, 1988) de iniciada la abstinencia. Ante esta resistencia a la mejoría se pueden dar dos posibles interpretaciones, o bien estas anomalías son manifestación de efectos irreversibles del abuso o bien anteceden al propio desarrollo de la enfermedad. Tal vez la predisposición o vulnerabilidad para el alcoholismo sea en buena parte heredada y los ERPs puedan servir como índice de dicha vulnerabilidad. Esta posibilidad se ve reforzada por la demostrada influencia de factores genéticos tanto sobre el desarrollo del alcoholismo como sobre las características de los trazados ERP. Estudios sobre familias con miembros alcohólicos muestran que los hijos de alcohólicos tienen una probabilidad cuatro o cinco veces mayor de desarrollar alcoholismo que los hijos de no alcohólicos (Goodwin, 1973, 1979); estos sujetos presentan además en la adultez formas más severas de alcoholismo (Frances, Timm y Bucky, 1980). Los estudios sobre sujetos adoptados y gemelos añaden nuevos datos a favor de una influencia genética. Los hijos de alcohólicos, aun siendo adoptados a temprana edad por familias sin antecedentes de alcoholismo y que viven en ambientes poco propicios al consumo, tienen mucha mayor probabilidad de desarrollar alcoholismo (Cadoret, Cain y Grove, 1980; Cloninger, Bohman y Sigvardsson, 1981; Goodwin, 1979). El estudio que Goodwin *et al.* (1973) realizaron en Dinamarca muestra que un 18% de hijos de alcohólicos que nunca llegaron a conocer a sus padres biológicos alcanzaban un índice elevado de alcoholismo, en tanto que sus pares de la población general sólo alcanzaban el criterio en un 5%. Datos sobre gemelos confirman la determinación genética del alcoholismo (Hrubec y Omenn, 1981). Aunque estudios posteriores han criticado parcialmente los diseños empleados en estos primeros trabajos (Littrell, 1988; Searles, 1988) existe un alto consenso actual sobre la participación de factores genéticos en el desarrollo del alcoholismo (Cloninger, Sigvardsson y Bohman, 1988; Pihl, Peterson y Finn, 1990). Estos datos han llevado a cuestionar aún más si cabe la homogeneidad etiológica del alcoholismo y a diferenciar entre alcohólicos tipo 1, con una determinación básicamente ambiental, y alcohólicos tipo 2, con una determinación básicamente genética (Cloninger, 1983; Cloninger, 1987). La ausencia de relación entre manifestaciones orgánicas y características del consumo, ampliamente documentada en alcohólicos, adquiere bajo estos datos sobre heterogeneidad etiológica un significado más coherente.

En cuanto a los ERPs, estudios en gemelos MZ y DZ demuestran que los componentes tempranos de los VEPs están bajo influencia genética (Lewis, Dustman y Beck, 1972), incluso parece estar bajo esta influencia el gradiente de variación de la amplitud observado ante variaciones en la intensidad del estímulo en la respuesta de aumento/reducción (Buchsbaum, 1974; Gershon y Buchsbaum,

1977; Lewis, Dustman y Beck, 1972). La misma metodología ha demostrado la similitud que existe en latencia, amplitud y morfología general de P3 entre hermanos, especialmente si son gemelos (Polich y Burns, 1987) y entre padres alcohólicos abstinentes y sus hijos (Whipple, Parker y Noble, 1988).

Una vez consideradas estas evidencias, sólo se requiere comprobar si algunas de las alteraciones en ERPs están presentes en grupos de alto riesgo para el alcoholismo para poder considerar a esos parámetros como posibles marcadores biológicos de vulnerabilidad al alcohol. Estaríamos ante peculiaridades funcionales detectables por potenciales evocados que son probablemente concomitantes a una situación de riesgo genético para el desarrollo del alcoholismo.

Estudios sobre grupos de alto riesgo mediante ERPs

Distintas investigaciones psicofisiológicas y neurofisiológicas sobre poblaciones de alto riesgo han intentado identificar anomalías que puedan servir como marcadores biológicos de vulnerabilidad al alcoholismo. El registro del EEG espontáneo en situación de vigilia relajada (reposo) ha mostrado de forma consistente un menor porcentaje de potencia espectral correspondiente a ondas Alfa y una mayor potencia de frecuencias rápidas Beta en hijos de alcohólicos (Gabrielli *et al.*, 1982; Pollock *et al.*, 1983; Propping, Kruger y Janah, 1980).

Elmasian *et al.* (1982) fueron quienes realizaron el primer estudio sobre la utilidad de los ERPs como posibles marcadores de riesgo para el alcoholismo. En este trabajo se consideró como grupo de riesgo a sujetos bebedores sociales con antecedentes familiares de alcoholismo. Los sujetos mostraron componentes P3 de amplitud significativamente menor a los de sus pares sin antecedentes en situaciones de ingesta. Años más tarde, este mismo grupo de investigación encontró que la reducida amplitud de P3 también se producía estando los sujetos abstinentes (Neville y Smith, 1985).

En 1984, apareció el primero de una serie de trabajos publicados por Porjesz, Begleiter y colaboradores en la Universidad del Estado de Nueva York y que tal vez constituye la primera investigación con ERPs dentro del paradigma tradicional de poblaciones de alto riesgo. Estos autores, ante la persistente alteración de la amplitud de P3 en pacientes en abstinencia, consideraron la posibilidad de que estas alteraciones fuesen previas y no consecuencia del consumo crónico de alcohol. Para ello, registraron ERPs ante tareas de discriminación visual en un grupo de 25 niños de 7 a 13 años, hijos de alcohólicos y sin historia previa de consumo. La posición espacial de los estímulos significativos podía variar determinando dos condiciones de diferente dificultad. El grupo de niños de alto riesgo mostró menor amplitud en el componente P3 respecto a un grupo control formado por niños procedentes de familias sin antecedentes de alcoholismo, emparejados por edad, sexo, estatus socioeconómico y nivel de estudios. Las diferencias entre grupos eran mayores cuando aumentaba la dificultad de la tarea (Begleiter *et al.*, 1984).

La alteración detectada en niños de alto riesgo era similar a la descrita previamente para alcohólicos crónicos abstinentes (Porjesz y Begleiter, 1981) y apoyaba una interpretación distinta de las anomalías; el decremento en los voltajes de P3 observado en alcohólicos crónicos precede al consumo abusivo de alcohol y no parece ser una consecuencia de él (Begleiter *et al.*, 1984). Estos resultados fueron replicados para tareas de discriminación auditiva, demostrando que el fenómeno era generalizable a otras modalidades sensoriales (Begleiter *et al.*, 1987). En este último trabajo se empleó un sencillo paradigma *oddball* auditivo en el que los sujetos tenían que discriminar entre dos sonidos de distinta frecuencia. Otra interesante novedad se produjo en la selección de la muestra; el grupo de alto riesgo estaba formado en esta ocasión por hijos de alcohólicos de tipo 2, pacientes afectados más severamente, que presentan alta densidad familiar de alcoholismo y en los que éste está vinculado sólo a los varones (Cloninger, 1987). Los resultados también parecen generalizables a otros grupos de edad; así, O'Connor, Hesselbrock y Tasman (1986) informó de reducción en la amplitud de P3 utilizando el mismo paradigma visual anteriormente descrito en hijos de alcohólicos, de 20 a 25 años, sin problemas asociados a la bebida. Porjesz y Begleiter (1990) confirman los resultados en sujetos de 19 a 24 años, bebedores sociales e hijos de alcohólicos. La dificultad de la tarea de discriminación y la densidad de antecedentes parecen dos variables importantes a la hora de encontrar diferencias; así, Polich, Burns y Bloom (1988) registraron P3 ante estímulos auditivos en tres situaciones que implicaban distinta dificultad de discriminación. Aunque las P3 de hijos con antecedentes familiares de alcoholismo tendían a ser menores, las diferencias no alcanzaron significación estadística en las dos tareas de discriminación más fáciles; con este estudio, los autores replicaban resultados de trabajos previos (Polich y Bloom, 1987, 1988). La amplitud de P3 sólo se mostró inferior ante la tarea que implicaba más dificultad de discriminación. Debemos mencionar que en algunos de sus trabajos estos autores emplearon tareas de discriminación visual (Polich *et al.*, 1988) y auditiva (Polich, Burns y Bloom, 1988) menos complejas que las utilizadas por el grupo de Porjesz y Begleiter.

Aun con estas salvedades, los resultados sobre decremento en la amplitud de P3 en niños con alto riesgo al alcoholismo fueron replicados por diferentes equipos y en distintas ocasiones (O'Connor *et al.*, 1987; Steinhauer, Hill y Zubin, 1987; Whipple, Parker y Noble, 1988); la asociación se demuestra sólida ante distintas tareas y en sujetos de diferentes edades. En dos nuevos trabajos (Hill *et al.*, 1988; Whipple y Noble, 1986) también se informa de diferencias en la latencia de P3, demorada en hijos de alcohólicos con antecedentes familiares de alcoholismo, pero no en hijos de no alcohólicos con o sin antecedentes familiares; la densidad de antecedentes parece determinar el valor que como marcador pueda tener este nuevo parámetro.

También se ha informado de una amplitud reducida del componente N430 de potenciales evocados por tareas lingüísticas visuales que requieren procesamiento semántico; la latencia de este componente negativo estaba, asimismo, relacionada con la cantidad de alcohol ingerido habitualmente por los sujetos (Schmidt y Neville, 1984). Estos nuevos datos sobre el posible valor de la latencia de P3 y N430 como marcadores de riesgo deben ser sin embargo replicados.

Volviendo a la amplitud de P3 como marcador biológico de susceptibilidad al alcoholismo, las interpretaciones que se dan a los resultados descritos tienen que ver con lo que conocemos de este componente. Desde el punto de vista neuroanatómico, sabemos que P3 es un componente complejo, con varios generadores neurales; estudios mediante registros intracraneales (Halgren *et al.*, 1980; McCarthy, 1985, Smith, Stapleton y Halgren, 1986) y magnetoencefalografía (Okada, Kaufman y Williamson, 1983) en humanos muestran el importante papel jugado por el hipocampo en la génesis de este potencial. Desde una perspectiva funcional, la amplitud de P3 parece ser interpretable en términos de dos dimensiones generales: probabilidad subjetiva de aparición de un estímulo y significación de dicho estímulo en términos de la cantidad de información que éste porta. Ambas dimensiones interactuarían de alguna manera concreta en cada situación experimental explicando, al menos en buena parte, la amplitud de la onda P3 que esa situación evoca; esta interacción tal vez podría reflejarse en una cualidad general de la situación generadora de P3, la de reducción/incremento de incertidumbre tanto en el plano de la probabilidad subjetiva —se cumpla o no la previsión— como en el plano de la información —el estímulo es o no relevante para la tarea— (Papanicolau, Loring y Eisenberg, 1985). Una hipótesis actualmente bien aceptada es la del *context updating* (Desmedt, *et al.*, 1984), según ella P3 sería una manifestación de un proceso de cierre, que se va produciendo cada vez que se resuelve una tarea de procesamiento cognitivo; reflejaría un proceso de revisión de hipótesis acerca del entorno, una revisión que se produce a continuación del reconocimiento de un suceso relevante y/o con una probabilidad subjetiva baja (Fitzgerald y Picton, 1983; McCarthy y Donchin, 1983); reflejaría, en suma, un proceso de actualización en memoria. Esta interpretación es coherente con el menor rendimiento encontrado en grupos de alto riesgo en tareas atencionales (Horton, 1985) al evaluar la significación de los estímulos y al codificar eventos específicos en tareas de memoria (Hegedus, Alterman y Tarter, 1984; Pihl, Peterson y Finn, 1990).

Otra línea de investigación potencialmente útil en la búsqueda de marcadores de riesgo al alcoholismo fue desarrollada a partir del fenómeno de aumento/reducción (*Augmenting/Reducing* en inglés). El concepto de aumentador/reductor fue introducido por Petrie en 1967. Este autor encontró que los individuos diferían en la magnitud de su respuesta ante tareas perceptivas con postefectos; mientras que unos manifestaban una tendencia a ampliar la percepción del estímulo (aumentadores) otros tendían a disminuirla (reductores). Un año más tarde, Buchsbaum y Silverman consiguieron diferenciar a sujetos aumentadores y reductores mediante sus respuestas ante estímulos de intensidad creciente en registros de potenciales evocados visuales (Buchsbaum y Silverman, 1968). El paradigma habitualmente utilizado consiste en la presentación de 3 o 4 series de destellos de intensidad creciente ante los que se registran potenciales evocados desde vértex. Los aumentadores presentan un incremento en la amplitud del componente P1-N1 conforme aumenta la intensidad de los estímulos; en contraposición, los reductores muestran un incremento menor, invariabilidad o decremento de la amplitud de sus potenciales en la misma situación.

El primer trabajo que empleó este paradigma en pacientes alcohólicos fue

realizado por Von Knorring, en 1976. Este autor había encontrado correlaciones significativas entre alcoholismo y escalas perceptivas asociadas previamente con la respuesta de aumento/reducción. De los 22 pacientes alcohólicos explorados, 20 se mostraron aumentadores. Tales resultados impulsaron nuevos trabajos que, en su mayoría, confirmaron la alta proporción de aumentadores entre alcohólicos (Ludwig *et al.*, 1977; Ludwig *et al.*, 1979a, 1979b; Martin, Becker y Buffington, 1979; Von Knorring, 1976; Von Knorring y Orelan, 1978). Las interpretaciones dadas a estos descubrimientos van en la línea de considerar que los alcohólicos poseen una sensibilidad perceptiva que los hace más vulnerables a los efectos de sobrecarga de estímulos o información (Ludwig *et al.*, 1979a); el consumo de alcohol ayudaría a controlar en parte, el impacto de la estimulación (Von Knorring y Orelan, 1978). Si esto es cierto, deberían producirse dos hechos: primero, en situaciones de sobrecarga de estimulación los aumentadores deberían mostrar más deseo subjetivo o consumo real de alcohol y, segundo, la ingesta de alcohol debe producir en los aumentadores un patrón electrofisiológico más reductor que el obtenido antes de la ingesta. Ambas cuestiones fueron puestas a prueba y comprobadas en distintos trabajos (Buchsbbaum y Ludwig, 1980; Ludwig *et al.*, 1977, 1979a). La sugerencia de que los pacientes alcohólicos presentan un déficit en los mecanismos de filtrado sensorial concuerda con evidencias de hipersensibilidad ante estímulos auditivos y visuales (Sher y Alterman, 1988) y con estudios neurofisiológicos que muestran un incremento anómalo en la amplitud de potenciales corticales tempranos (Porjesz y Begleiter, 1979) y una mayor actividad en los potenciales evocados auditivos de latencia media —MAEPs— (Díaz, Cadaveira y Grau, 1990). Una interesante consecuencia lógica de estos trabajos es que los fenómenos que se acaban de citar bien pudieran estar presentes en poblaciones de alto riesgo. Tal posibilidad, aunque pueda sorprender, aún no ha sido explorada.

Criterios que ha de reunir un posible marcador biológico y ERPs

Antes de finalizar esta revisión, vamos a volver sobre la cuestión inicial de los criterios que ha de reunir un posible marcador biológico. Teniendo en cuenta los resultados de estudios sobre características de P3 en la población normal y en pacientes alcohólicos, así como estudios acerca de la influencia que factores genéticos parecen tener sobre las características de este componente, podemos ver en qué medida este parámetro neurofisiológico puede ser considerado como un buen marcador de riesgo para el desarrollo del alcoholismo. En la Tabla 1 se resumen estos datos.

Como se señala en esta tabla, la reducción de la amplitud de P3 presenta buenas características para ser considerada como un posible marcador de riesgo. Los resultados obtenidos hasta este momento deberían impulsar nuevas investigaciones en esta dirección con el fin de esclarecer si efectivamente esta anomalía de voltaje representa un buen índice de predisposición para un posterior desarro-

TABLA 1. P3 Y CRITERIOS QUE HA DE CUMPLIR UN MARCADOR BIOLÓGICO

	P3
Baja prevalencia de la anormalidad en la población general	< 4 %
Fiabilidad79-.93
Transmisión genética	MZ .64-.81 DZ .32-.38
Identifica individuos en riesgo, hijos de:	
alcohólicos en general	35 %
alcohólicos Tipo 2	87 %
Es prevalente en la población de pacientes	74 %
Está presente durante la remisión de los síntomas	43 %
Presenta diferencias significativas entre parientes de alcohólicos en primer grado y la población general «normal»	Sí

Datos tomados de Begleiter H. y Porjesz, B. (1990).
 Fiabilidad y transmisión genética se expresan en un rango situado entre 0 y 1. Las medidas de prevalencia en la población general, en la de pacientes y de individuos con riesgo, así como durante la remisión de los síntomas, están expresadas en tanto por ciento respecto a su grupo de procedencia.

llo de alcoholismo. Estudios longitudinales en hijos de alcohólicos podrían aportar datos definitivos en este sentido.

Aunque quedan muchas cuestiones por contestar, la perspectiva de una identificación de marcadores biológicos de riesgo para desarrollar alcoholismo es, por las razones ya indicadas al principio de este informe, suficientemente importante para justificar estudios en este campo. Los datos que ya se tienen sobre componentes tardíos como P3 y la posible contribución del fenómeno de aumento/reducción abren nuevas perspectivas de investigación futura que en estos momentos están siendo consideradas en nuestro laboratorio.

REFERENCIAS

- Begleiter, H. & Porjesz, B. (1988). Potential biological markers in individuals at high risk for developing alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12, 488-493.
- Begleiter, H. & Porjesz, B. (1990). Neuroelectric processes individuals at risk for alcoholism. *Alcohol & Alcoholism*, 25, 251-256.
- Begleiter, H., Porjesz, B., Bihari, B. & Kissin, B. (1984). Event-related potentials in boys at risk for alcoholism. *Science*, 225, 1493-1496.
- Begleiter, H., Porjesz, B., Rawlings, R. & Eckardt, M. (1987). Auditory recovery function and P3 in boys at high risk for alcoholism. *Alcohol*, 4, 315-322.
- Buchsbaum, M.S. (1974). Average evoked response and stimulus intensity in identical and fraternal twins. *Physiological Psychology*, 2, 365-370.
- Buchsbaum, M.S. & Ludwig, A.M. (1980). Effects of sensory input and alcohol administration on visual evoked potentials in normal subjects and alcoholics. En H. Begleiter (Ed.), *Biological Effects of Alcohol* (pp. 561-572). New York: Plenum Press.
- Buchsbaum, M.S. & Silverman, J. (1968). Stimulus intensity control and the cortical evoked response. *Psychosomatic Medicine*, 30, 12-22.
- Cadaveira, F. (1988). *Potenciales evocados en alcohólicos crónicos abstinentes*. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela.

- Cadaveira, F., Grau, C., Roso, M., Junqué, C., Pérez, M., Güal, A., Bach, Ll. & Sánchez-Turet, M. (1988, Julio). *Evoked Potentials in chronic alcoholics. Five months follow-up*. Second European Meeting on the Experimental Analysis of Behavior, Lieja.
- Cadaveira, F., Grau, C., Roso, M. & Sánchez-Turet, M. (1988). Integrated analysis of various types of evoked potentials on chronic alcoholics. *Substance Abuse*, 9, 234-236.
- Cadaveira, F., Grau, C., Roso, M. & Sánchez-Turet, M. (1991). Multimodality exploration of evoked potentials in chronic alcoholics: Differential sensibility and effect of age. *Alcoholism. Clinical and Experimental Research* (en prensa).
- Cadoret, R.J., Cain, C. & Grove, W.M. (1980). Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biologic relatives. *Archives of General Psychiatry*, 37, 561-563.
- Cloninger, R.J. (1983). Genetic and environmental factors in the development of alcoholism. *Journal of Psychiatric Treatment and Evaluation*, 5, 487-496.
- Cloninger, C.R. (1987). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholics. *Science*, 236, 410-416.
- Cloninger, C.R., Bohman, M. & Sigvardsson, S. (1981). Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry*, 38, 965-969.
- Cloninger, C.R., Sigvardsson, S. & Bohman, M. (1988). Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12, 494-505.
- Chan, Y.W., McLeod, J.G., Tuck, R.R. & Feary, P.A. (1985). Brainstem auditory evoked responses in chronic alcoholics. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 48, 1107-1112.
- Chan, Y.W., McLeod, J.G., Tuck, R.R., Walsh, J.G. & Perry, P.A. (1986). Visual evoked responses in chronic alcoholics. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49, 945-950.
- Desmedt, J.E., Bourguet, M., Huy, N.T. & Delacuvellerie, M. (1984). The P40 and P100 processing positivities that precede P300 closure in serial somatosensory decision tasks. En R. Karrer, J. Cohen y P. Tueting (Eds.), *Brain and Information: Event-Related Potentials* (pp. 188-193). New York: Annals of the New York Academy of Sciences.
- Díaz, F., Cadaveira, F. & Grau, C. (1990). Short- and middle-latency auditory evoked potentials in abstinent chronic alcoholics: Preliminary findings. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 77, 145-150.
- Elmasian, R., Neville, H., Woods, D., Schuckit, M. & Bloom, F. (1982). Event-related potentials are different in individuals at high risk for developing alcoholism. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 79, 7900-7903.
- Fitzgerald, P.G. & Picton, T.W. (1983). Event-related potentials recorded during the discrimination of improbable stimuli. *Biological Psychology*, 17, 241-276.
- Frances, R.J., Timm, S. & Bucky, S. (1980). Studies of familial and non-familial alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 37, 564-566.
- Gabrielli, W.F., Mednick, S.A., Volavka, J., Pollock, V.E., Schulsinger, F. & Itil, T.M. (1982). Electroencephalograms in children of alcoholic fathers. *Psychophysiology*, 19, 404-407.
- Gershon, E.S. & Buchsbaum, M.S. (1977). A genetic study of AER augmenting/reducing in affective disorders. En C. Shagass, S. Gershon y A.J. Friedhoff (Eds.), *Psychopathology and brain dysfunction* (p. 279-290). New York: Raven Press.
- Goodwin, D.W. (1979). Alcoholism and heredity: A review and hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 36, 57-61.
- Goodwin, D.W., Schulsinger, F., Hermansen, L., Guzz, S.B. & Winoker, G. (1973). Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Archives of General Psychiatry*, 28, 238-243.
- Halgren, E., Squires, W., Wilson, C., Rohrbaugh, J., Babb, T. & Crandall, P. (1980). Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*, 210, 803-805.
- Hegedus, A.M., Alterman, A.I. & Tarter, R.E. (1984). Learning achievement in sons of alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 8, 330-333.
- Hill, S.Y., Steinhauer, S.R., Zubin, J. & Baughman, T. (1988). Event-related potentials as markers for alcoholism risk in high density families. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12, 545-554.
- Horton, A. (1985). Prevalence of attention deficit disorder, residual type, in alcoholics: A cross-validation. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 8, 52.
- Hrubec, Z. & Omenn, G.S. (1981). Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis. Twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 5, 207-215.
- Iacono, W.G. (1985). Psychophysiological markers of psychopathology: A review. *Canadian Psychology*, 26, 2, 96-112.
- Lewis, E.G., Dustman, R.E. & Beck, E.C. (1972). Evoked response similarity in monozygotic, dizygotic, and unrelated individuals: A comparative study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32, 309-316.

- Littrell, J. (1988). The Swedish studies of the adopted children of alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 49, 491-499.
- Ludwig, A.M., Wikler, A., Buchsbaum, M., Cain, R.B. & Vannier, M.W. (1979a). Physiological responses of men alcoholics and controls varying sensory stimulation. *Journal of Studies on Alcohol*, 40, 472-475.
- Ludwig, A.M., Wikler, A., Buchsbaum, M., Cain, R.B. & Vannier, M.W. (1979b). Similarity of effects of alcohol and sensory stimulation in post-alcoholics and controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 3, 248-251.
- Ludwig, A.M., Wikler, A., Cain, R.B., Buchsbaum, M., Rinsky, G. & Tylor, R. (1977). Alcoholics and high-low sensory input. A pilot study. *Diseases of the Nervous System*, 38, 681-683.
- Martin, D.C., Becker, J. & Buffington, V. (1979). An evoked potential study of endogenous affective disorders in alcoholics. En H. Begleiter (Ed.), *Evoked Brain Potentials and Behavior* (pp. 401-418). New York: Plenum Press.
- McCarthy, G. & Donchin, E. (1983). Chronometric analysis of human information processing. En A.W.H. Gaillard and W. Ritter (Eds.), *Tutorials in Event Related Potentials Research: Endogenous Components* (pp. 251-268). Amsterdam: North-Holland.
- Meinck, H.M., Räder, K., Wieditz, G. & Adler, L. (1990). Afferent information processing in patients with chronic alcoholism: An evoked potential study. *Alcohol*, 7, 311-313.
- Neville, H.J. & Schmidt, A.L. (1985). Event-related brain potentials in subjects at risk for alcoholism. *NIAAA Research Monograph*, 15/16 August.
- O'Connor, S., Hesselbrock, V. & Tasman, A. (1986). Correlates of increased risk for alcoholism in young men. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 10, 211-218.
- O'Connor, S., Hesselbrock, V., Tasman, A. & DePalma, N. (1987). P3 amplitudes in two distinct tasks are decreased in young men with a history of paternal alcoholism. *Alcohol*, 4, 323-330.
- Okada, Y.C., Kaufman, L. & Williamson, S.J. (1983). The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 417-426.
- Papanicolaou, A.C., Loring, D.W. & Eisenberg, H.M. (1985). Stimulus offset P3 and temporal resolution of uncertainty. *International Journal of Psychophysiology*, 3, 29-31.
- Petrie, A. (1967). *Individuality and Pain Suffering*. Chicago II.: University of Chicago Press.
- Pihl, R.D., Peterson, J. & Finn, P. (1990). Inherited predisposition to alcoholism: Characteristics of sons of male alcoholics. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 291-301.
- Polich, J. & Burns, T. (1987). P300 from identical twins. *Neuropsychologia*, 25, 299-304.
- Polich, J., Burns, T. & Bloom, F.E. (1988). P300 and the risk for alcoholism: family history, task difficulty, and gender. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12, 248-254.
- Polich, J., Haier, R.J., Buchsbaum, M. & Bloom, F.E. (1988). Assessment of young men at risk for alcoholism with P300 from a visual discrimination task. *Journal of Studies on Alcoholism*, 49, 186-190.
- Pollock, W.E., Voiavka, J., Goodwin, D.W., Mednick, S.A., Gabrielli, W.F., Knop, J. & Schulsinger, F. (1983). The EEG after alcohol administration in men at risk for alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 40, 857-861.
- Porjesz, B. & Begleiter, H. (1979). Visual evoked potentials and brain dysfunction in chronic alcoholics. En H. Begleiter (Ed.), *Evoked Brain Potentials and Behavior* (pp. 277-302). New York: Plenum Press.
- Porjesz, B. & Begleiter, H. (1981). Human evoked brain potentials and alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 5, 304-317.
- Porjesz, B. & Begleiter, H. (1985a). Human brain electrophysiology and alcoholism. En R.E. Tarter and D.H. Van Thiel (Eds.) *Alcohol and the Brain* (pp. 139-182). New York: Plenum Press.
- Porjesz, B. & Begleiter, H. (1990b). Event-related potentials in individuals at risk for alcoholism. *Alcohol*, 7, 465-469.
- Propping, P., Kruger, J. & Janah, A. (1980). Effect of alcohol on genetically determined variants of the normal electroencephalogram. *Psychiatric Research*, 2, 85-98.
- Roso, M. (1990). *Diagnóstico del deterioro cerebral provocado por el consumo crónico de alcohol, mediante potenciales evocados*. Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona.
- Schmidt, A.L. & Neville, H.J. (1985). Language processing in men at risk for alcoholism: An event-related potential study. *Alcohol*, 2, 529-534.
- Searles, J.S. (1988). The role of genetics in the pathogenesis of alcoholism. *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 153-167.
- Sher, K.J. & Alterman, A.I. (1988). The HK/MBD questionnaire: replication and validation of distinct factors in a nonclinical sample. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 12, 233-238.
- Steinhauer, S., Hill, S.Y. & Zubin, J. (1987). Event-related potentials in alcoholics and their first degree relatives. *Alcohol*, 4, 307-314.

- Von Knorring, L. (1976). Visual averaged responses in patients suffering from alcoholism. *Neuropsychobiology*, 2, 233-238.
- Von Knorring, L. (1980). Visual averaged responses and platelet monoamine oxidase in patients suffering from alcoholism. En H. Begleiter (Ed.), *Biological Effects of Alcohol* (pp. 649-660). New York: Plenum Press.
- Von Knorring, A.L., Bohman, M., Von Knorring, L., Oreland, L. (1985). Platelet MAO Activity as a biological marker in subgroups of alcoholism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72, 51-58.
- Von Knorring, L. & Oreland, L. (1978). Visual averaged responses and platelet monoamine oxidase activity as an aid to identify a risk group for alcoholic abuse: a preliminary study. *Progress in Neuropsychopharmacology*, 2, 385-392.
- Whipple, S. & Noble, E.P. (1986). The effects of familial alcoholism on visual event-related potentials. *Psychophysiology*, 23, 470.
- Whipple, S.C., Parker, E.S. & Noble, E.P. (1988). An atypical neurocognitive profile in alcoholic fathers and their sons. *Journal of Studies on Alcoholism*, 49, 240-244.
- Williams, H.L. (1987). Evoked brain potentials and alcoholism: questions, hypotheses, new approaches. En O.A. Parsons, N. Butters and P.E. Nathan (Eds.), *Neuropsychology of Alcoholism* (pp. 103-128). New York: Guilford Press.