

TESIS DOCTORAL

EFFECTOS DEL *BINGE DRINKING* SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS (MEMORIA VISUAL INMEDIATA Y MEMORIA DE TRABAJO) EN ADOLESCENTES

ADRIANA MONTAÑÉS
IBÁÑEZ



VNIVERSITAT D VALÈNCIA

Departamento de Psicobiología
Doctorado en Neurociencias

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Adriana Montañés Ibáñez

Dirigida por:

Dra. Concepción Vinader-Caerols

2016

Valencia, 2016



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Departamento de Psicobiología
Doctorado en Neurociencias**

**EFFECTOS DEL *BINGE DRINKING* SOBRE VARIABLES
FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS (MEMORIA VISUAL
INMEDIATA Y MEMORIA DE TRABAJO) EN ADOLESCENTES**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Adriana Montañés Ibáñez

Dirigida por:

Dra. Concepción Vinader-Caerols

Valencia, septiembre de 2016

Concepción Vinader-Caerols
Dpto de Psicobiología
Blasco Ibáñez, 21
46010 Valencia (Spain)



Tel. +34 96 386 4652
Fax +34 96 386 4668
E-mail: concepcion.vinader@uv.es

*Comisión Académica del Doctorado de Neurociencias
Universitat de València*

Dña. *Concepción Vinader-Caerols*, Profesora Titular de Psicobiología de la Universitat de València, INFORMA:

Que como directora de la Tesis Doctoral “EFECTOS DEL *BINGE DRINKING* SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS (MEMORIA VISUAL INMEDIATA Y MEMORIA DE TRABAJO) EN ADOLESCENTES” realizada por Dña. Adriana Montañés Ibáñez, ha examinado el mencionado trabajo y hace constar su autorización para que se inicien los trámites conducentes a la defensa de la misma.

Valencia, 1 de septiembre de 2016



Fdo. Dra. *Concepción Vinader*

Agradecimientos

¡Ha llegado el día! Ha sido un camino largo, difícil y todo un desafío para mí, pero a la vez ha sido una de las experiencias más enriquecedoras que he vivido y que he podido superar con el cariño de muchas personas a las que quisiera dar las gracias. Muchos han sido los que me han ido ayudando de un modo u otro a sacar adelante esta Tesis Doctoral, todos han sido y son un gran apoyo, ayuda, orientación, descubrimiento, comprensión, cariño, alegría, amistad y muchísimo más.

A mis padres por ser el amor más puro e incondicional. A mi padre por creer en mí, por su apoyo, por inculcarme la pasión por el trabajo bien hecho y por ser un artista muy especial. A mi madre por “estar siempre ahí”, por no dejar que abandone mis sueños, por hacer que luche siempre... porque siempre estáis a mi lado, porque sois un ejemplo para mí y todo lo que soy os lo debo a vosotros... A Jordi por su paciencia, porque juntos hemos ido creciendo y aprendiendo, porque tenemos una familia maravillosa junto al “cuquet”, la persona más especial y el mejor regalo que la vida podría darnos, no tengo palabras para describir lo mucho que os quiero.

Vos estime moltíssim!

Quería expresar mi gratitud de manera especial y sincera a mi directora de Tesis, la Doctora Concha Vinader, por su apoyo y confianza en mi trabajo durante todos estos años, por su incansable dedicación y gran profesionalidad, por compartir sus conocimientos y su tiempo, por su paciencia y su inestimable ayuda para guiarme y sobretodo por ser un ejemplo de bondad y amistad.

Te lo agradezco de corazón. Eres una referencia para mí, ¡Gracias Concha!

Al Doctor Santiago Monleón por su valiosa orientación y ayuda, por todo el tiempo que me ha dedicado y sobretodo por su cercanía. Agradecimiento “*in memoriam*” del Doctor Andrés Parra por haber sido un ejemplo en todos los sentidos. A Arantxa por ser una gran compañera.

Debo destacar la labor de todos ellos, no solamente como magníficos profesionales, sino por ser fantásticas personas a las que he tenido la gran suerte de conocer.

¡Ha sido un honor formar parte de este fantástico equipo!

No quiero olvidarme de todos los profesores que nos han brindado su colaboración, así como a todos y cada uno de los participantes que han hecho posible esta investigación, sin ellos esta Tesis no hubiera sido posible.

¡A todos ellos MUCHAS GRACIAS!

ABREVIATURAS

- **ADH:** Enzima alcohol deshidrogenasa.
- **Alcohol/Fijo:** Alcohol administrado en una dosis fija.
- **Alcohol/Peso:** Alcohol administrado en función del peso corporal.
- **ALDH:** Enzima aldehído deshidrogenasa.
- **ALLO:** Alopregnanolona.
- **AUD:** Alcohol use disorder o trastorno de dependencia alcohólica
- **AUDIT:** Alcohol use disorders identification test o Prueba de identificación de trastornos relacionados con el consumo de alcohol
- **BD:** *Binge drinking*.
- **CAP:** Concentración de etanol que presenta el aire espirado de los pulmones.
- **CAS:** Concentración de alcohol en sangre.
- **CPF:** Corteza prefrontal.
- **EDADES:** Encuesta domiciliaria sobre abuso de drogas en España.
- **EJE HHA:** Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
- **ESTUDES:** Encuesta escolar sobre uso de drogas en estudiantes de enseñanzas secundarias.
- **FC:** Frecuencia cardíaca.
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **LTP:** Long-term potentiation o Potenciación a largo plazo.
- **MEOS:** Sistema microsomal oxidativo del etanol.
- **MT:** Memoria de trabajo.
- **MT-LocEsp:** Memoria de trabajo-subtest de "Localización Espacial".
- **MT-LyN:** Memoria de trabajo-subtest de "Letras y Números".
- **MVI:** Memoria visual inmediata
- **MVI-Caras:** Memoria visual inmediata-subtest de "Caras I".
- **MVI-Escenas:** Memoria visual inmediata-subtest de "Escenas I".
- **NIAAA:** National institute on alcohol abuse and alcoholism.
- **OED:** Observatorio español sobre drogas.
- **PA:** Presión arterial.
- **PAD:** Presión arterial diastólica.
- **PAS:** Presión arterial sistólica.
- **RM:** Resonancia magnética.
- **RMf:** Resonancia magnética funcional
- **SNC:** Sistema nervioso central.
- **VFC:** Variabilidad de la frecuencia cardíaca

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	13
II.	EL CONSUMO DE ALCOHOL EN ADOLESCENTES.....	19
	1. ALCOHOL ETÍLICO O ETANOL.....	21
	1.1. ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DEL ETANOL.....	22
	1.2. METABOLIZACIÓN DEL ETANOL	24
	2. LA ADOLESCENCIA Y EL FENÓMENO “BOTELLÓN”	28
	2.1. POBLACIÓN ADOLESCENTE.....	28
	2.2. DESARROLLO DEL CEREBRO ADOLESCENTE.....	30
	2.3. DEFINICIÓN DE PATRÓN DE CONSUMO “EN ATRACÓN” O <i>BINGE DRINKING</i>	32
III.	VULNERABILIDAD DE LAS MUJERES FRENTE AL ALCOHOL.....	37
IV.	CONSUMO PROBLEMÁTICO DE ALCOHOL: LA DEPENDENCIA Y LA TOLERANCIA.....	45
V.	ALCOHOL Y VARIABLES FISIOLÓGICAS: PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDÍACA	53
VI.	ALCOHOL Y VARIABLES COGNITIVAS.....	73
	1. EFECTOS NEUROCOGNITIVOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN ADULTOS.....	101
	2. EFECTOS NEUROCOGNITIVOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN ADOLESCENTES.....	104
	2.1. CONSUMO DE ALCOHOL Y MEMORIA VISUAL INMEDIATA.....	106
	2.2. CONSUMO DE ALCOHOL Y MEMORIA DE TRABAJO.....	109
VII.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	115
VIII.	MARCO EXPERIMENTAL.....	123
	1. MATERIAL Y MÉTODOS.....	125
	1.1. MUESTRA.....	125
	1.2. MATERIALES.....	132
	1.2.1. APARATOS.....	133

1.2.2. TEST PSICOLÓGICOS.....	134
1.2.3. TRATAMIENTO.....	138
1.3. PROCEDIMIENTO.....	140
1.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	145
<i>El índice de alcoholemia en varones y en mujeres adolescentes.</i>	146
2. EXPERIMENTOS.....	151
2.1. EXPERIMENTO 1: EFECTOS DE UNA ALTA DOSIS DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN VARONES ADOLESCENTES SIN Y CON HISTORIA DE CONSUMO BD	151
2.1.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	151
2.1.2. RESULTADOS.....	152
2.1.3. DISCUSIÓN.....	159
2.2. EXPERIMENTO 2: EFECTOS DE UNA ALTA DOSIS DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN MUJERES ADOLESCENTES SIN Y CON HISTORIA DE CONSUMO BD	167
2.2.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	167
2.2.2. RESULTADOS.....	168
2.2.3. DISCUSIÓN.....	181
2.3. EXPERIMENTO 3: EFECTOS DE UNA ALTA DOSIS DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN VARONES vs. MUJERES ADOLESCENTES SIN Y CON HISTORIA DE CONSUMO BD.....	186
2.3.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	186
2.3.2. RESULTADOS.....	188
2.3.3. DISCUSIÓN.....	204
2.4. EXPERIMENTO 4: EFECTOS DE UNA DOSIS DE ALCOHOL BD SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN VARONES vs. MUJERES ADOLESCENTES	211
2.4.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	211
2.4.2. RESULTADOS.....	213
2.4.3. DISCUSIÓN.....	226
2.5. EXPERIMENTO 5: EFECTOS DE DIFERENTES ÍNDICES ALCOHÓLICOS SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN VARONES vs. MUJERES ADOLESCENTES	230
2.5.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	230
2.5.2. RESULTADOS.....	233
2.5.3. DISCUSIÓN.....	249

IX. DISCUSIÓN GENERAL.....	253
1. LIMITACIONES.....	262
2. CONSIDERACIONES FUTURAS.....	264
3. CONCLUSIONES.....	266
X. REFERENCIAS.....	269
XI. ANEXO I: Tablas de resultados de los análisis estadísticos realizados.....	291
XII. ANEXO II: Documentos.....	297
XIII. FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	313

I. INTRODUCCIÓN

El etanol es la droga dura legal más consumida en España. El uso y abuso de esta sustancia ocasiona múltiples consecuencias sociales y sanitarias por lo que se trata de uno de los problemas de salud pública más importantes tanto a nivel nacional como a nivel mundial. En muchos países, entre los que se encuentra España, el porcentaje de adolescentes que consumen alcohol es alarmante, con prevalencia de un nuevo patrón de consumo de alcohol al que coloquialmente se ha denominado “*botellón*” o *Binge Drinking* (BD) en inglés. Este patrón de consumo intensivo o en “*atracción*” de alcohol se caracteriza por la ingesta de grandes cantidades de alcohol de alta graduación en cortos espacios de tiempo (pocas horas) y con un periodo de abstinencia entre un consumo y otro. Este tipo de consumo produce daños cerebrales muy diferentes al de otros patrones de consumo y resulta especialmente nocivo para el cerebro en desarrollo sobre los procesos de memoria y aprendizaje, así como también sobre la salud del corazón. Diversos estudios en animales y humanos han puesto de manifiesto que el alcohol produce un mayor daño cerebral en regiones como la corteza prefrontal e hipocampo, sobretodo en sujetos adolescentes, poniendo de manifiesto que el cerebro adolescente es más vulnerable que el adulto a los efectos del alcohol. Aunque se ha observado que el alcohol deteriora la memoria visual inmediata (dependiente de hipocampo) y la memoria de trabajo (dependiente de la corteza prefrontal), no existen muchos estudios al respecto en este tipo de población de riesgo, más aún cuando se estudian los efectos agudos, siendo los resultados a menudo confusos debido a los múltiples factores que se deben tener en cuenta y a la dificultad metodológica que su estudio plantea.

Así, la presente Tesis Doctoral tiene como finalidad principal determinar los efectos agudos de diferentes dosis de alcohol y de la historia

de consumo de alcohol tipo BD sobre variables fisiológicas, como la presión arterial (sistólica y diastólica) y la frecuencia cardíaca, y sobre variables cognitivas, como la memoria visual inmediata y la memoria de trabajo, teniendo en cuenta también si estos efectos podrían ser dependientes del género. Puesto que este patrón de consumo se da sobretudo en adolescentes, la muestra la conforman adolescentes sanos (varones y mujeres) de 18 y 19 años.

Se ha elaborado un marco teórico (Apartado II) donde se detallan los aspectos más relevantes y pertinentes en relación a las variables estudiadas. Se describirán por un lado las características del alcohol etílico y por otro los aspectos más significativos de la población adolescente y el fenómeno “botellón” como el desarrollo del cerebro adolescente, así como las principales particularidades del patrón de consumo en “atración” o BD. En el siguiente apartado explicaremos la especial vulnerabilidad de las mujeres frente al alcohol (Apartado III) para continuar con dos de las consecuencias que aparecen al presentar un consumo problemático del alcohol: la dependencia y la tolerancia (Apartado IV). Los siguientes puntos se centran en los efectos que tiene el consumo de alcohol sobre variables fisiológicas como la presión arterial y la frecuencia cardíaca (Apartado V), así como los efectos neurocognitivos del consumo de alcohol sobre el cerebro adulto y sobre el cerebro adolescente, haremos especial mención a las memorias que se estudian en el presente trabajo: la memoria visual inmediata y la memoria de trabajo (Apartado VI). Para ello, en los Apartados V y VI se han elaborado unas tablas que reúnen los principales resultados que nos aporta la literatura al respecto. Posteriormente pasaremos a explicar los objetivos y las hipótesis (Apartado VII) para después describir el marco experimental (Apartado VIII) que incluye los

materiales y métodos utilizados, así como los 5 experimentos realizados, incluyendo el diseño experimental, los análisis estadísticos realizados, los resultados y la discusión de cada uno de ellos. En los experimentos que se realizaron se estudió si la población adolescente era sensible al patrón de consumo BD, tanto por el hecho de presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD como por la ingesta aguda de alcohol de una dosis fija y elevada (38,4 g de etanol) o de una dosis BD administrada en función del peso corporal (0,9 g de alcohol/kg en varones y 0,8 g de alcohol/kg en mujeres). Los efectos del alcohol se midieron en variables fisiológicas como la presión arterial y la frecuencia cardíaca y en procesos cognitivos como la memoria visual inmediata y la memoria de trabajo, estos últimos a través de la realización de tareas neuropsicológicas específicas. También se estudió el fenómeno de tolerancia y la dependencia del sexo sobre los efectos cognitivos y fisiológicos observados. Describimos a continuación, con un poco más de detalle, los experimentos realizados.

En el Experimento 1 y Experimento 2 se administró refresco o una dosis fija y elevada de alcohol (120 ml) diluido en refresco, a varones y mujeres respectivamente sin y con historia de consumo BD. Puesto que hombres y mujeres presentaron índices de alcoholemia significativamente diferentes ante la misma dosis no se pudieron realizar los análisis conjuntamente, así pues, se dividió el experimento en el Experimento 1 realizado en varones y en el Experimento 2 realizado en mujeres (con el fin de comparar ambos sexos se realizó el Experimento 3).

En el Experimento 3 se seleccionaron varones y mujeres del Experimento 1 y 2 sin y con historia de consumo BD a los que se les administró refresco o una dosis fija y elevada de alcohol (120 ml) diluido en refresco y que tras la ingesta presentasen tasas de alcoholemia similares,

sin diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres. De este modo, los análisis estadísticos se pudieron realizar conjuntamente para evaluar si los efectos cognitivos y fisiológicos derivados del consumo de alcohol eran dependientes del sexo.

En el Experimento 4 se administró refresco a sujetos abstemios de ambos sexos o una dosis BD de alcohol diluido en refresco en función del peso corporal (0,9 g de alcohol/kg en varones y 0,8 g de alcohol/kg en mujeres) a hombres y mujeres con historia de consumo BD. En este experimento los índices de alcoholemia fueron similares entre ambos sexos de modo que se pudieron comparar, a diferencia de los Experimentos 1 y 2. Puesto que por motivos éticos no se administró alcohol a aquellos sujetos sin historia de consumo de alcohol, la variable historia de consumo y la tolerancia no fueron susceptibles de estudio.

En el Experimento 5, se comparó el efecto de diferentes índices alcohólicos sobre las variables fisiológicas y cognitivas estudiadas, para ello se seleccionaron sujetos del Experimento 3 y del 4. En este experimento tampoco se pudieron evaluar los efectos de una historia de consumo y la existencia de tolerancia.

Para finalizar con la presente Tesis Doctoral, se ha elaborado una discusión general (Apartado IX) en la que se comentan las limitaciones y consideraciones futuras, así como las conclusiones derivadas. Los Apartados X, XI y XII se dedican a las referencias bibliográficas consultadas para la elaboración del presente trabajo, dos Anexos en los que se incluyen las tablas de todos los análisis estadísticos realizados y la documentación que se ha utilizado, respectivamente. Un último Apartado XIII, recoge las fuentes de financiación con las que ha contado esta Tesis Doctoral para su realización.

II. EL CONSUMO DE ALCOHOL EN ADOLESCENTES

1. ALCOHOL ETÍLICO O ETANOL.

De manera coloquial, el término “alcohol” se utiliza también para referirse a las bebidas alcohólicas que contienen etanol y éste es el principal componente psicoactivo de este tipo de bebidas.

El etanol o alcohol etílico es uno de los compuestos que forma parte del grupo de los alcoholes. Éstos constituyen un amplio grupo de compuestos orgánicos derivados de los hidrocarburos que se caracteriza por contener uno o varios grupos hidroxilo (-OH). La estructura molecular del etanol (C_2H_5OH) puede ser representada como una cadena alifática (cadena hidrocarbonada abierta) de dos carbonos unidos por un enlace simple, uno de los cuales presenta unido un grupo hidroxilo (Figura II.1).

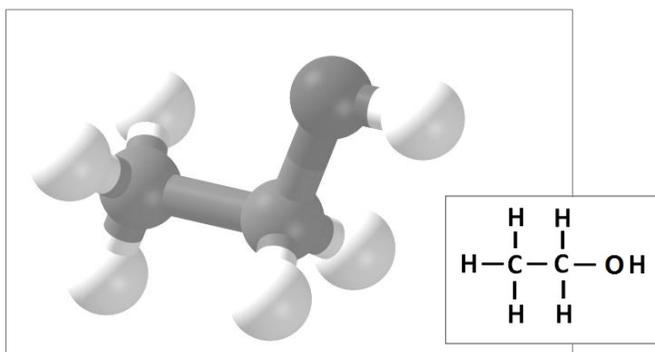


Figura II. 1. Molécula de etanol o alcohol etílico (CH_3CH_2OH).

Se trata de una molécula anfipática, es decir, que contiene un extremo hidrófilo (con mucha afinidad por el agua y poca por los lípidos o grasas) y otro hidrófobo (con mucha afinidad por los lípidos o grasas y poca

afinidad por el agua), pero a pesar de ello se disuelve mejor en el agua que en los lípidos de nuestro cuerpo (Berg, Tymoczko y Stryer, 2002).

1.1. ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DEL ETANOL.

Como droga de abuso, el etanol es una sustancia psicoactiva que se consume vía oral, al ingerir oralmente el etanol un 20% aproximadamente se absorbe en el estómago y un 80% en el intestino delgado debido a la presencia de microvellosidades intestinales que aumentan la superficie de absorción. La velocidad de absorción depende de diferentes factores, así por ejemplo, existirá mayor velocidad de absorción del alcohol si se ingiere una elevada concentración del mismo, también favorecerá una mayor concentración en sangre de etanol la ausencia de alimentos en el estómago o la presencia de gas en la bebida consumida, por el contrario, elevados volúmenes de flujo sanguíneo producen menor concentración de etanol en sangre. Éstos son solo algunos ejemplos de factores que determinan la velocidad de absorción del etanol. Una vez se absorbe, se alcanza el nivel máximo de concentración de alcohol en sangre entre los 20 y 90 minutos desde que se ingiere la bebida (dependiendo también de factores como los anteriormente mencionados) y se distribuye rápidamente desde la sangre a todos los tejidos y fluidos que contienen mayor proporción de agua puesto que el alcohol se disuelve mejor en un medio acuoso. Así pues, la distribución de etanol se realizará dependiendo del contenido de agua del cuerpo, ya que ésta lo diluye mientras que la grasa lo retiene quedándose más tiempo en el organismo, de modo que ante una misma dosis de etanol por unidad de peso corporal se pueden producir concentraciones sanguíneas muy diversas en individuos diferentes debido a las variaciones en las proporciones de grasa y agua de sus cuerpos. Los hombres presentan

mayor proporción de agua en su cuerpo que las mujeres por lo que se distribuirá mejor y eliminará más rápido, de modo que presentarán menor concentración en sangre (Aragón y cols., 2002).

El alcohol atraviesa la barrera hematoencefálica rápidamente por lo que las concentraciones en sangre y cerebro se igualan, llega también a los pulmones desde el torrente sanguíneo y allí se vaporiza a una velocidad constante, así como también atraviesa la barrera placentaria en el caso de las mujeres embarazadas (Zeigler y cols., 2005).

Es posible determinar la concentración de alcohol en sangre (CAS) directamente tomando muestras de sangre y cuyas unidades suele ser gramos de etanol por cada litro de sangre (g/L). También podemos saber la concentración en sangre de etanol de una manera indirecta, midiendo los niveles o concentración de etanol que presenta el aire espirado de los pulmones (CAP) con un alcoholímetro, las unidades en las que se expresa esta medida son mg de etanol por cada litro de aire espirado (mg/L). Aunque existen fórmulas para determinar la CAS como la ecuación de Widmark que integran elementos como los gramos de alcohol ingeridos, el sexo y el peso del individuo, no están exentas de limitaciones, por lo que a efectos prácticos, en España y otros países la conversión de la CAP en CAS, es decir, la relación que se utiliza entre las concentraciones de aire y de sangre es de 2000:1, así por ejemplo, 0,25 mg de etanol en aire espirado se consideran equivalentes a 0,5 g de etanol por litro de sangre (Villanueva, 2004).

1.2. METABOLIZACIÓN DEL ETANOL.

El etanol es metabolizado aproximadamente en un 90% en el hígado, el resto se metaboliza en el cerebro (Cohen y cols., 1980), en los riñones (De Master y cols., 1986), el corazón o el estómago (Salmela y cols., 1996). La mayor parte de la eliminación del etanol se produce a través de su metabolización, tal y como se ha comentado anteriormente, el pequeño porcentaje de etanol que no se transforma se elimina directamente por la orina, las heces, el sudor y la respiración (Álvarez- González y Del Rio Gracia, 2003). El metabolismo del etanol se produce en dos pasos, en el primer paso el etanol es oxidado a acetaldehído, proceso reversible llevado a cabo principalmente por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), en el segundo paso el acetaldehído es oxidado a su vez por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) hasta acetato (también conocido como ácido acético), dando como productos de la reacción entre otros dióxido de carbono y agua (Zakhari, 2006). El acetato o ácido acético es una sustancia no tóxica que saldrá finalmente del hepatocito (célula del hígado) hacia la circulación sanguínea (Majchrowicz, 1975).

La ALDH presenta dos isoenzimas (distintas formas moleculares de una enzima con diferentes propiedades), una de ellas, la ALDH2, es la más eficaz en la degradación del etanol a acetato, ésta se expresa en diversos órganos pero sobretodo en el hígado y presenta diversidad de polimorfismos genéticos que determinan su eficacia en función de la raza y la edad. Una deficiencia en la ALDH2, hace que el acetaldehído no se degrade, se acumule en el hígado y se difunda a la circulación sanguínea produciendo numerosos daños (para revisión ver Chen y cols., 2014).

Tras la ingesta de alcohol, éste se encuentra en concentraciones tan elevadas que la ALDH no puede metabolizarlo todo, por lo que el acetaldehído se encontrará en niveles demasiado elevados. El acetaldehído es, al parecer, uno de los principales responsables de los efectos tóxicos de la ingesta de alcohol ya que es una molécula altamente reactiva y aumenta la formación de radicales libres así como la toxicidad en las células (Chao, 1995; Eriksson, 2000; Sanchis y Aragón, 2007) (Figura II. 2).

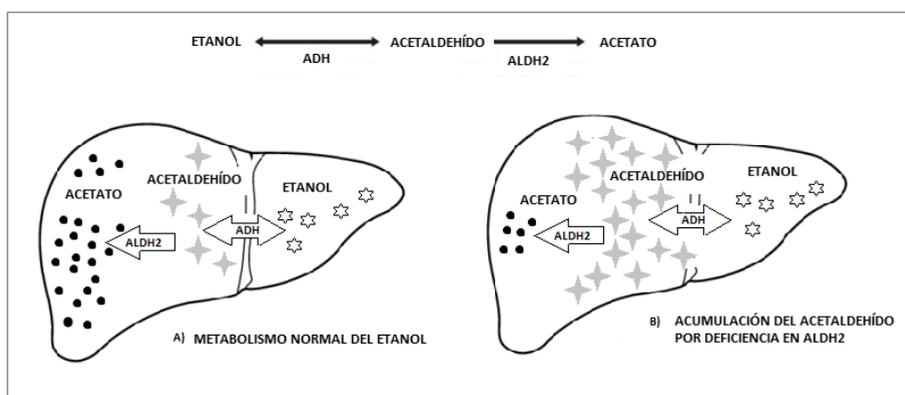


Figura II. 2. Metabolismo del etanol. A) Metabolismo normal del etanol, B) Acumulación del acetaldehído por una deficiencia en la enzima ALDH2 (elaboración propia).

Existen también otras vías metabólicas a través de las cuales se puede oxidar el etanol, una segunda vía de oxidación es a través del sistema microsomal oxidativo del etanol (MEOS) y una tercera vía es a través de la enzima catalasa (Lieber, 1999) (Figura II. 3). Recientes estudios en ratones han puesto de manifiesto una nueva vía a través de la enzima alcohol deshidrogenasa clase III (ADH-3), ésta tiene un importante rol en el metabolismo del alcohol, y su expresión es al parecer dosis-dependiente, es decir, a mayor concentración de etanol, mayor expresión de esta enzima

(Haseba y cols., 2003). Estas vías entran en juego cuando se ingieren elevadas cantidades de alcohol o se ingiere de forma crónica y el etanol se encuentra en concentraciones saturantes (Zakhari, 2006).

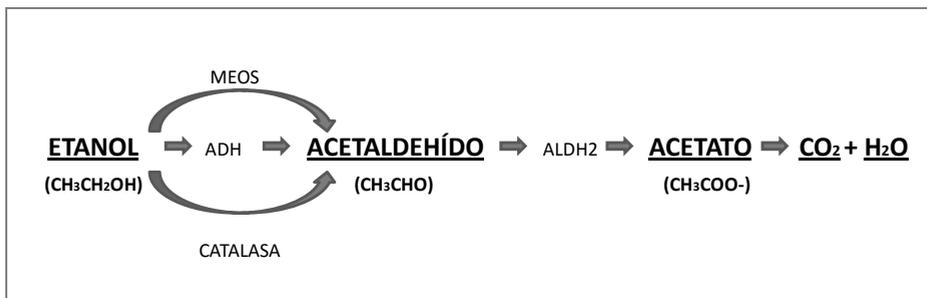


Figura II. 3. Reacción simplificada de las diferentes vías del metabolismo del etanol (elaboración propia).

La existencia de diferencias de género en la biodisponibilidad del etanol y la mayor vulnerabilidad de las mujeres frente a los efectos tóxicos del etanol así como la existencia de fenómenos de tolerancia y dependencia, son algunos de los temas que nos ocupan en el presente estudio, se explican con detalle en el Bloque III y IV.

Así pues, está muy establecido que un abuso del consumo de alcohol puede provocar graves daños sistémicos en órganos como el hígado, el páncreas o los riñones, entre otros, aunque su diana principal es el cerebro asociándose a alteraciones estructurales y funcionales, así como también produce alteraciones en procesos fisiológicos como la presión arterial, el ritmo cardíaco, el metabolismo de los lípidos o la producción de glóbulos rojos y blancos, entre otros (Lieber, 2000, 2005). No existe solamente un mecanismo o proceso que explique los efectos dañinos del alcohol en el organismo. Wu y Cederbaum (2003) apuntan a la presencia de radicales

libres como elementos esenciales en el daño celular que produce el alcohol ya que estos reaccionan con la mayoría de moléculas que presenta una célula (ADN, proteínas o lípidos entre otros), aunque todavía no está muy claro cómo se producen estos efectos (Harris, Trudell y Mihic, 2008). Se ha observado en humanos que el acetaldehído se encuentra en niveles muy elevados tras la ingesta de alcohol, al parecer, como ya hemos comentado anteriormente, es uno de los principales responsables de los efectos tóxicos de la ingesta de alcohol por ser una molécula altamente reactiva que además aumenta la formación de radicales libres y la toxicidad en las células (Chao, 1995; Eriksson, 2000; Sanchis y Aragón, 2007).

Si hablamos de la toxicidad del etanol que está presente en las bebidas alcohólicas, así como del acetaldehído, producto de su metabolización, no debemos olvidar que además también está presente el metanol, entre otras sustancias químicas nocivas. El metanol o alcohol metílico (CH_3OH) es un alcohol que se produce como un producto secundario de la fermentación alcohólica del fruto y que está presente principalmente en las bebidas destiladas. El metanol presente en las bebidas alcohólicas tiene una elevada toxicidad (Pohanca, 2015). Aunque el “Código Alimentario Español” limita la presencia del metanol, en el caso de las bebidas adulteradas o de mala calidad la concentración es mucho más elevada de lo habitual por lo que puede producir intoxicaciones graves (Sharma, Sharma y Lahiri, 2009). Su toxicidad se debe en gran parte, a que será metabolizado por la ADH (igual que el etanol) y dará lugar a la producción de metabolitos secundarios, en este caso, formaldehído y ácido fórmico (Jacobsen, 2001).

2. LA ADOLESCENCIA Y EL FENÓMENO “BOTELLÓN”.

2.1. POBLACIÓN ADOLESCENTE.

La adolescencia es un periodo crítico del desarrollo que se sitúa entre los 10-19 años de edad según la OMS (Organización Mundial de la Salud) y que constituye la transición entre la pubertad y la edad adulta, aunque el rango de edades varía ligeramente según los autores en función de la cultura de cada país entre otros aspectos. Este periodo está marcado por fuertes cambios fisiológicos, emocionales y neurobiológicos (para una revisión ver Spear, 2000) por lo que se debe considerar como un fenómeno biológico, así como cultural y social. Una de las características de esta etapa es la necesidad que tienen los adolescentes de buscar nuevas sensaciones, que junto con la falta de capacidad de tomar decisiones de forma racional les lleva a adoptar comportamientos más temerarios e impulsivos como el consumo abusivo de alcohol (para una revisión ver Spear, 2000). Numerosos científicos están de acuerdo en asociar la adolescencia con el inicio del consumo de alcohol y otras drogas (Blakemore 2008; Crews, He y Hodge, 2007; Johnston y cols., 2014), siendo mucho mayor en adolescentes que en adultos (Johnston y cols., 2002).

La frecuencia de consumo de alcohol en adolescentes se ha visto disminuida ligeramente en los últimos años, ya que se ha pasado en 2012 de un 81,9% en jóvenes entre los 14-18 años de edad que aseguraban haber consumido alcohol en el último año, a un 76,8% en 2014, siendo ligeramente mayor en mujeres, un 78,2% frente a un 75,3% en hombres según ESTUDES, 2014/2015 (OED, 2016). Aún sabiendo que el consumo de drogas en general ha disminuido ligeramente en los últimos años en nuestro país, incluyendo los consumos intensivos de alcohol (borracheras y

consumos en atracón), el porcentaje de adolescentes que consume alcohol es abrumador y según la última encuesta escolar sobre el uso de drogas en estudiantes de enseñanzas secundarias, ESTUDES 2014/2015 “el alcohol sigue siendo la droga que se percibe menos peligrosa por los adolescentes y la que se obtiene con más facilidad” por lo que sigue situándose como la droga más consumida. Esto es importante ya que al parecer cuanto antes se empiece a consumir alcohol existe un mayor riesgo de presentar sintomatología psicopatológica, diferente en ambos sexos (Carbia y cols., 2016) así como una mayor probabilidad de desarrollar un abuso y dependencia al alcohol (Grant y Dawson, 1997; Hingson, Heeren y Winter, 2010) en la edad adulta.

Los adolescentes consumen en “atracón”, es decir, presentan un patrón de consumo de bebidas alcohólicas de alta graduación que se consume en pocas horas (intensivo) e intermitente ya que habitualmente se da los fines de semana, más adelante entraremos en más detalle para definir este tipo de patrón. Diversos estudios discuten sobre las razones que llevan a los adolescentes a iniciarse en el consumo de alcohol. Destacan como motivos el consumo en sí mismo, del que los adolescentes esperan efectos positivos a corto plazo, en el caso de los hombres reducir la tensión (Cortés y cols., 2014) o en el caso de las mujeres facilitar la interacción social (Balodis, Potenza y Olmstead, 2009). Crone y Dahl (2012) apuntan a la mayor necesidad, en adolescentes respecto a los adultos, de sentirse aceptados en su grupo de iguales. El consumo intensivo también presentaría relación con la presencia de mayor impulsividad (Adan, 2012; Townshend y cols., 2014) y con la búsqueda de sensaciones (Wellman y cols., 2014). Adán, Navarro y Forero (2016), en un estudio reciente, evaluaron los rasgos de personalidad de estudiantes universitarios consumidores “en atracón” *versus* controles (de entre 18-25 años) y

observaron que los sujetos consumidores mostraban mayores puntuaciones en el perfil de “Búsqueda Impulsiva de Sensaciones” en el caso de los varones y en “Ansiedad-Neuroticismo” en el caso de las mujeres. Así pues, los rasgos de personalidad y las expectativas del alcohol son factores que pronostican el consumo intensivo (Cortés y cols., 2014). Ersche y cols. (2012) han sugerido que personalidades impulsivas y con niveles elevados de ansiedad, así como déficits en las funciones ejecutivas y en el control inhibitorio podrían ser endofenotipos (marcadores biológicos) de la dependencia a las drogas.

2.2. DESARROLLO DEL CEREBRO ADOLESCENTE.

Durante la adolescencia se observan importantes cambios neuroanatómicos, es entonces cuando diversas funciones cognitivas maduran y se desarrollan. Con las actuales técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética (RM) se ha podido describir con más detalle, en este caso, el cerebro adolescente y han mostrado que durante esta etapa hay un incremento progresivo de la materia blanca cortical a diferencia de la materia gris cortical que, en algunas etapas del desarrollo, disminuye. Este aumento de la materia blanca ocurre más lentamente en las mujeres que en los hombres (De Bellis y cols., 2001). La regresión que experimenta la materia gris cortical, se debe al *pruning* o “poda cerebral” que tiene lugar durante la adolescencia (Sowell y cols., 2002; Gotgay y cols., 2004), mostrándose más pronunciado en la corteza prefrontal (Sowell y cols., 2001) estructura asociada al razonamiento y a las funciones ejecutivas (Gogtay y cols., 2004). La materia gris subcortical tampoco presenta un desarrollo homogéneo, así por ejemplo, el hipocampo presenta un incremento de volumen en la parte posterior relacionada con el aprendizaje

y la memoria, y una reducción de volumen en la parte anterior relacionada con un procesamiento más emocional (Gogtay y cols., 2006). La corteza prefrontal (CPF) presenta una maduración tardía y sigue madurando hasta los veinte años aproximadamente (Luna y cols., 2004; Blakemore y Choudhury, 2006; Casey y Jones y Hare, 2008), esto hace que sea especialmente sensible a los efectos del etanol (Gogtay y cols., 2004). De esta estructura dependen entre otras, las funciones ejecutivas (e.g. la atención, la memoria de trabajo y la respuesta inhibitoria), éstas a su vez son responsables de la planificación, la organización y la coordinación de otros procesos cognitivos. El control cognitivo es muy importante a la hora de suprimir ciertos pensamientos y comportamientos, en este caso comportamientos de riesgo como el consumo de alcohol “en atracón” (Steinberg, 2007; Casey y Jones y Hare, 2008). Diversos autores creen que este tipo de comportamiento está bajo el control cognitivo, controlado a su vez por la memoria de trabajo y la respuesta inhibitoria, éstas jugarían un papel muy importante en el uso y abuso del alcohol. Algunos estudios han encontrado que una pobre respuesta en estas dos funciones genera en el adolescente respuestas más impulsivas y automáticas como un mayor consumo de alcohol (Ferne y cols., 2013; Peeters y cols., 2012).

Además de estos cambios estructurales, durante la adolescencia también se producen cambios en los principales neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC), el glutamato como neurotransmisor excitatorio y el GABA como transmisor inhibitorio. A diferencia de la etapa adulta, se produce un aumento de los receptores NMDA o receptores del glutamato (Guilarte y McGlothan, 1998) así como también de los receptores GABA_A sobretodo en la corteza prefrontal y el hipocampo (Crews y cols, 2007), estos dos receptores serán algunas de las principales dianas del alcohol.

Así pues, la adolescencia es un período evolutivo crítico en el que muchas áreas cerebrales experimentan importantes cambios estructurales y funcionales. Estos cambios se dan en zonas cruciales para el aprendizaje o la memoria como son la corteza prefrontal y el hipocampo (Zola-Morgan y Squire, 1993; Tulving y Markowitsch 1998; Cabeza y Nyberg, 2000; Burgess, Maguire y O’Keefe, 2002; Fuster, 2002; Baddeley, 2003; Conejo y cols. 2007; Teyler y Rudy, 2007), y donde sustancias como el alcohol étílico ejercerán profundos cambios sobre todo a nivel cognitivo. Debido a que es una etapa muy importante para el desarrollo cerebral, el consumo de alcohol puede tener graves efectos negativos a largo plazo en la vida adulta.

2.3. DEFINICIÓN DE PATRÓN DE CONSUMO “EN ATRACÓN” O *BINGE DRINKING*.

En España y muchos otros países, ha aparecido en la última década, un nuevo patrón de consumo de alcohol entre adolescentes y jóvenes adultos diferente al que tradicionalmente se consume por parte de la población adulta (más regular y vinculado a las comidas principalmente). Los adolescentes consumen en “atracón”, es decir, presentan un patrón de consumo de bebidas alcohólicas de alta graduación, intensivo e intermitente, el alcohol se consume en pocas horas, en espacios públicos y que principalmente se da los fines de semana, este patrón de consumo se ha denominado coloquialmente “botellón”.

Cada dos años la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas lleva a cabo la Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES), así pues, según el último estudio que ha realizado en 2014/2015: “el 43% de los estudiantes de 16 años de nuestro país y un 50% de los de 17 años se han “atracado” de alcohol en el último

mes” (OED, 2016). En España la edad de inicio es muy temprana, alrededor de 12,5 años de media (OED, 2007), además este tipo de consumo es más frecuente en mujeres que en hombres con un rango de edades comprendidas entre 14-18 años (OED, 2016). Está además relacionado con el policonsumo, siendo el tabaco y el cannabis las sustancias más habitualmente consumidas junto al alcohol (OED, 2013; Stickey y cols., 2013) y se sabe que este tipo de consumo, masivo e intermitente, con episodios de una fuerte intoxicación seguidos de periodos de abstinencia aguda resulta particularmente neurotóxico (Stephens y Duka, 2008).

Este patrón de consumo, recibe numerosos términos en la literatura, *Heavy Drinking* o *Consumo Intensivo de Alcohol* entre otros, aunque el más utilizado es el término anglosajón *Binge Drinking* (BD) (para una revisión ver Courtney y Polich, 2009). Existe cierta dificultad para ponerse de acuerdo en una definición adecuada, Parada y cols. (2011a) en su revisión apuntan que “todavía no existe un criterio unánime para operativizar el concepto consumo intensivo de alcohol en términos de cantidad, tampoco existe uno claro para el establecimiento de la frecuencia como criterio de riesgo, mostrándose una gran variabilidad entre los diferentes estudios al adoptar un criterio de frecuencia de consumo”. Según Ham y Hope (2003) una definición correcta debe integrar las variables cantidad y frecuencia en el consumo de alcohol.

En cuanto a la **cantidad**, el criterio más aceptado por la comunidad científica internacional y asumidos por la mayoría de estudios es el de un consumo de 5 ó más Unidades de Bebida Estándar (UBEs) para hombres y 4 ó más para mujeres en una única ocasión (Wechsler y Nelson, 2008), éstas además deben tomarse en poco tiempo, aproximadamente 2 horas según los criterios establecidos por el *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA, 2004). Las diferencias en la cantidad de UBEs en función

del sexo se deben al menor metabolismo gástrico para el alcohol en mujeres, y a la menor cantidad de agua que presenta su cuerpo, lo que implica mayor nivel de alcohol en sangre que en hombres (Courtney y Polich, 2009). White, Kraus y Swartzwelder. (2006) encontraron que uno de cada cinco varones universitarios de E.E.U.U. había consumido por encima del umbral de 4 ó 5 bebidas, llegando incluso a doblarlo y una de cada diez mujeres había consumido 8 ó más bebidas, al menos una vez en las dos últimas semanas. Sin embargo, aspectos como las diferencias entre países en los gramos de alcohol de las UBEs o no tener en cuenta el tipo de bebida, así como el tamaño de los recipientes dificulta el establecimiento de una definición internacional del término. Esto hace necesario adaptar este criterio al país donde se realice el estudio (Parada y cols. 2011a). Brick (2006) sugiere expresar la cantidad de alcohol ingerida en gramos de alcohol. En España 1 UBE equivale a 10 g de alcohol (Saunders y cols., 1993). Para la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Sanidad y Consumo un consumo de riesgo para hombres es de 4 UBEs (40 g de alcohol) y en mujeres de 2,5 UBEs (25 g de alcohol).

En cuanto a la **frecuencia de consumo**, se acepta que los episodios de consumo intensivo deben producirse al menos una vez al mes o una vez cada dos semanas (Parada y cols. 2011a). No hay que olvidar su mantenimiento en el tiempo, tener en cuenta periodos de consumo más largos (por ejemplo, en el último año) nos puede proporcionar datos más fiables que si el periodo a tener en cuenta es de tan solo las últimas 2-3 semanas (Crandford, McCabe y Boyd, 2006).

La falta de consenso en la determinación de los niveles de consumo nocivo de alcohol y las diferencias de concentración de etanol en las diferentes bebidas consumidas, ha llevado a tener en cuenta la CAS para definir un patrón de consumo BD (Beirness, Foss y Vogel-Sprott, 2004;

Naimi y Brewer, 2005). Así pues, según este criterio, para que exista un patrón de consumo tipo BD, éste debe proporcionar una CAS igual o superior a 0,8 gr/L (gramos de etanol por litro de sangre) según el NIAAA (2004). Para un joven adulto, este patrón correspondería, como se ha comentado anteriormente, a un consumo de 5/4 UBEs en hombres y mujeres respectivamente durante un periodo aproximado de 2 horas.

Aunque el término BD es especialmente complejo de definir, existen datos que apuntan, tanto en animales como en humanos, que un consumo de alcohol en adolescentes está asociado a déficits cognitivos, sobre todo si es tipo BD (Crews y cols., 2000; Tapert y cols., 2002; Pascual y cols., 2007; Squeglia y cols., 2009; Hanson y cols., 2011; Parada y cols., 2011a; Fernie y cols., 2013; Peeters y cols., 2014) y constituye un factor de riesgo del bajo rendimiento académico (Mota y cols., 2010), por lo que se trata de una problemática que reviste especial importancia teniendo en cuenta los riesgos que conlleva, siendo su estudio especialmente justificado (Miller y cols., 2007).

**III. VULNERABILIDAD
DE LAS MUJERES
FRENTE AL ALCOHOL**

En general, los hombres presentan un mayor consumo de alcohol que las mujeres (Wilsnack y cols., 2000), pero si nos centramos en la adolescencia, estas diferencias no existen entre los 15-24 años. En estas edades consumen por igual hombres y mujeres (McCabe, 2002), de hecho, las chicas adolescentes consumen alcohol en mayor proporción (78,2%) que los chicos (75,3%) (ESTUDES 2014/2015), siendo el 56,1% de las mujeres consideradas “*Binge Drinkers*” frente al 41,3% de los hombres ambos jóvenes universitarios españoles (Varela-Mato y cols., 2012). El hecho de que el consumo de las mujeres sea igual o superior al de los hombres es especialmente importante si tenemos en cuenta que las mujeres se diferencian de los hombres en su mayor sensibilidad y vulnerabilidad a los efectos del consumo agudo y crónico del etanol (NIAAA, 2004; Alfonso-Loeches, Pascual y Guerri., 2013).

Como hemos comentado en el apartado anterior, para establecer la cantidad de alcohol (UBEs) que debe ingerir un hombre o una mujer para que se considere un consumo de riesgo, debemos establecer diferencias entre ambos, ya que las mujeres muestran concentraciones más elevadas de alcohol respecto a los varones ante la misma dosis de etanol (Jones y Jones, 1976). Para la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Sanidad y Consumo el consumo considerado de riesgo para hombres es de 4 UBEs (40 g de alcohol), mientras que en mujeres de 2,5 UBEs (25 g de alcohol). Diversos factores pueden influir en la mayor biodisponibilidad del etanol en mujeres frente a los hombres y en consecuencia en un mayor nivel de intoxicación. Entre estos factores destaca la menor cantidad de agua que presenta el cuerpo de las mujeres lo que implica un mayor nivel de alcohol en sangre (Marshall y cols., 1983; Li y cols., 2000; Courtney y Polich, 2009; Komáreková y cols., 2013). Otro factor importante que influye,

tanto en la metabolización como en la biodisponibilidad, es la presencia de un menor metabolismo gástrico para el alcohol o también llamado metabolismo de primer paso, se trata de la primera metabolización que sufre el etanol, ésta se realiza en el estómago y es llevada a cabo por la ADH gástrica. Las mujeres presentan menor actividad gástrica de ADH, por lo que no se oxidará casi alcohol en este primer paso metabólico y pasará mayor concentración a la circulación sanguínea (Frezza y cols., 1990) lo que podría explicar las diferencias existentes en la CAS entre hombres y mujeres cuando se administra la misma cantidad de alcohol vía oral. Se ha visto que después de la administración de etanol intravenosa las concentraciones de mujeres y hombres eran similares (Arthur y Lee y Wright, 1984) ya que no se producía este metabolismo de primer paso. En el caso de las mujeres alcohólicas crónicas presentan tan poca actividad de ADH gástrica que consumir alcohol vía oral representa lo mismo que inyectarlo directamente en las venas (Lieber, 2000). La expresión de la ADH (enzima que cataliza la conversión de etanol en acetaldehído) está bajo el control de diversas hormonas como los andrógenos o los estrógenos, se ha observado que la testosterona incrementa la actividad hepática de esta enzima, así pues, el menor nivel de expresión de esta enzima en mujeres proporciona mayores concentraciones de etanol ya que no se elimina tan rápidamente, esto le confiere al varón mayor protección a los efectos neurotóxicos del alcohol respecto a la mujer (Thomasson, 1995; Li y cols., 2000). Así pues, además de presentar diferente biodisponibilidad de alcohol, las mujeres lo metabolizan de diferente manera respecto a los varones a causa de las diferencias genéticas existentes entre sexos así como a las diferentes hormonas que presentan ambos, la menor expresión en mujeres en los enzimas ADH en el hígado entre otros órganos, favorece una metabolización más lenta y por lo

tanto mayores concentraciones en sangre de alcohol (Álvarez-González y Del Rio Gracia, 2003).

En cuanto a las variables fisiológicas, si nos fijamos en los efectos del alcohol sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca, no se han encontrado estudios que evalúen la mayor vulnerabilidad de las mujeres frente al alcohol. Sin embargo, Corrao y cols. (2004) en su metaanálisis observaron que la relación entre la ingesta de alcohol y las enfermedades coronarias en mujeres ocurren aproximadamente un 50% menos que en los varones. Se debe tener en cuenta que existen claras diferencias de género en los valores de la presión arterial entre hombres y mujeres, siendo las mujeres las que presentan valores más bajos que los varones (para una revisión ver Reckelhoff, 2001) debido en gran parte a la acción de los estrógenos que favorecen la dilatación de las arterias (Mendelsohn y Karas, 1999). En la frecuencia cardíaca, son la edad y el sexo dos factores que influyen en las diferencias existentes, siendo mayor en mujeres debido, en parte, a que presentan un menor tamaño del corazón respecto a los varones, y más elevada a mayor edad, aunque las diferencias de género no son tan evidentes a partir de los 50 años (para una revisión ver Fagard, 2001). Las hormonas podrían influir también en la relación de estas variables fisiológicas con la ingesta de alcohol.

A nivel cognitivo, investigaciones recientes apuntan a una mayor vulnerabilidad de las mujeres adultas alcohólicas frente a los efectos neurotóxicos del alcohol respecto a los varones (Mann y cols., 2005; Flannery y cols., 2007). Además, las mujeres que abusan del alcohol pueden experimentar el llamado “Efecto telescópico”, es decir, comienzan a experimentar antes que los varones y de forma más acelerada los problemas relacionados con el alcohol y la aparición de los síntomas de dependencia como la tolerancia (Piazza, Vrbka y Yeager, 1989; Sugarman,

De Martini y Carey, 2009). Esta mayor vulnerabilidad cognitiva también se observa en mujeres adolescentes (Caldwell y cols., 2005; Diaz y cols., 2011; Squeglia y cols., 2011), de hecho se pronuncia en esta etapa (para una revisión ver Guerri y Pascual, 2010), posiblemente debido al aumento de las hormonas gonadales durante este periodo (Witt, 2007). Medina y cols. (2008) observan un menor volumen de la corteza prefrontal (materia gris y blanca) y déficits de memoria espacial solo mujeres adolescentes con trastornos de dependencia al alcohol. Squeglia y cols. (2011) observaron que las mujeres adolescentes con patrón de consumo BD realizaban peor una tarea de memoria de trabajo visoespacial y presentaban mientras la realizaban una menor activación de las áreas frontales, temporales y cerebelares; los hombres por el contrario presentaban una mayor activación y una mejor ejecución. En un estudio posterior, se observó que mujeres adolescentes BD (sin trastornos de dependencia) presentaban una mayor reducción de volumen en regiones frontales vs. varones y las controles, correspondiéndose con una peor ejecución de tareas visoespaciales, de memoria de trabajo y de control inhibitorio (Squeglia y cols., 2012). Otros estudios no observan dicha vulnerabilidad (De Bellis y cols., 2005; Oscar-Bermann y Marinkovic, 2007; Boelema y cols., 2015). Sin embargo, la literatura, nos muestra en general, una mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos del alcohol (Alfonso-Loeches y cols., 2013; Squeglia y cols., 2011), por lo que se trata de un grupo de riesgo.

Hay que tener en cuenta también a la hora de estudiar los efectos del alcohol la variable sexo. Se ha observado que en el hipocampo (Kuiper y cols., 1996) y en la corteza prefrontal (Kritzer, 2002) existen receptores de estrógenos. La presencia de éstos ejercen un efecto modulador sobre el metabolismo oxidativo neuronal (Arias y cols., 2013), lo que podría dar explicación a las diferencias de género observadas en la ejecución de tareas

dependientes de estas estructuras. En estudios en humanos se observa una correlación positiva entre los niveles de estradiol y una mejor ejecución de la tarea de reconocimiento de caras en mujeres (Yonker y cols., 2003), tarea cuya base anatómica se situaría en el hipocampo. Los estudios existentes respecto a las diferencias de género en memorias dependientes de la corteza prefrontal muestran resultados variables. Se ha sugerido que ambos sexos adoptarían estrategias neurales diferentes a la hora de realizar las tareas, posiblemente a causa de los efectos organizadores de las hormonas gonadales (Alarcón y cols., 2014). En humanos, Janowsky, Chavez y Orwoll (2000) no observaron diferencias de género en la ejecución de memoria de trabajo visoespacial, sin embargo, al administrar a varones testosterona se observó una mejor ejecución de la tarea, mientras que la administración de estrógenos no mejoró la ejecución en mujeres. Así pues, las hormonas gonadales tendrían un papel clave en las diferencias de género observadas en algunos tipos de memoria, factor se debería tener en cuenta.

La mayoría de estudios relacionados con la vulnerabilidad de los adolescentes a los efectos neurotóxicos del alcohol no tienen generalmente un control de la variable sexo, por lo que es importante que esté presente en nuestra investigación, con la finalidad de valorar la mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos deteriorantes del alcohol en población adolescente.

**IV. EL CONSUMO
PROBLEMÁTICO
DE ALCOHOL:
LA DEPENDENCIA
Y LA TOLERANCIA**

Existen diversos niveles a la hora de consumir bebidas alcohólicas pero en general podríamos hablar de uso, abuso y dependencia. Antes de decidir si un sujeto presenta alguna de las tres situaciones anteriores, se debe ir más allá y se deben analizar en cada caso los diversos elementos como las pautas de consumo y el contexto personal o social en el que el consumo tiene lugar. En cualquier caso, y de manera general, podríamos definir varios términos en relación al consumo de alcohol, en primer lugar entendemos por **uso** aquel tipo de relación con el alcohol en el que, bien por su cantidad, por su frecuencia o por la propia situación física, psíquica y social del sujeto, no se detectan consecuencias inmediatas sobre este ni sobre su entorno. Cuando las cantidades ingeridas y la frecuencia son elevadas, así como si se hace uso del alcohol en situaciones en las que puede resultar peligroso (por ejemplo la conducción de vehículos) podríamos decir que se produce un **abuso de alcohol**. Cuando se realiza un abuso de alcohol aumentan las probabilidades de desarrollar consecuencias adversas derivadas de su consumo y causar daños en la salud, por lo que se empieza a hablar de un consumo de riesgo (Babor y cols, 1994). Para que éste se dé debe haber un consumo medio regular de 20-40 g de alcohol diarios en mujeres y de 40-60 g diarios de alcohol en el caso de los hombres, según la OMS. Cuando la persona que consume alcohol presenta un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que muestran un deterioro del control sobre su consumo, por ejemplo cuando el uso de alcohol se convierte en algo prioritario, hablaríamos de **dependencia** y puede aparecer después de un consumo repetido según la OMS (1993). El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª Ed o DSM-IV (Asociación Americana de Psiquiatría, 1994) establece, entre otros, los criterios diagnósticos para los trastornos por

consumo de alcohol (abuso o dependencia) y es el sistema que habitualmente se utiliza para diagnosticar los problemas relacionados con el alcohol. Estos criterios se establecen sobretodo en adultos y se aplican cuando una persona presenta, durante al menos 12 meses, uno de los cuatro síntomas que se establecen para el abuso, o tres o más de los indicadores que determinan la dependencia. Cabe mencionar que estos indicadores o criterios del DSM-IV no serían tan adecuados en el caso la población joven y adolescente debido a que se ha observado la existencia en adolescentes de los llamados “huérfanos de diagnóstico”, se trataría de la existencia de una gran proporción de población adolescente (31%) que presentan uno o dos síntomas de dependencia y ninguno de los cuatro establecidos para el diagnóstico de abuso por lo que quedarían fuera de dichas categorías (Martin y Winters, 1998; Pollock y Martin, 1999).

Podemos hablar de dependencia psicológica y dependencia física, la primera incluye un deseo intenso y una persistencia en el consumo de alcohol a pesar de sus consecuencias perjudiciales, así como la falta del control y una mayor prioridad del consumo frente a otras actividades, necesitando el alcohol para desarrollar la vida diaria. La dependencia física, incluye la aparición de síntomas claros como un aumento de la tolerancia al alcohol cada vez mayor, los lapsus de memoria y la presencia de abstinencia física cuando el consumo se interrumpe (OMS, 1993). Así pues, la **tolerancia** es un indicador de la aparición de dependencia (Hasin y cols., 2003), ésta se define según el DSM-IV (Asociación Americana de Psiquiatría, 1994) por la disminución en los efectos del etanol (e.g. descenso de la temperatura corporal, incoordinación motora, déficits neurocognitivos, entre otros) ante las mismas dosis o la necesidad de beber cantidades más elevadas para experimentar los mismos efectos. De un modo general podemos hablar de tolerancia metabólica, cuando las alcoholemias son menores debido a la

rápida metabolización del etanol por el aumento de las enzimas necesarias que degradan el alcohol en el hígado, la sangre y el cerebro. Ésta se adquiere ante ingestiones repetidas de dosis altas de etanol, que producen un aumento en la expresión en las células hepáticas de la ADH y una activación enzimática del sistema MEOS, ambos sistemas encargados de la metabolización del etanol (Aragón y cols., 2002). También a nivel celular se produce tolerancia, alterándose el funcionamiento de numerosos neurotransmisores en el cerebro, así por ejemplo, para compensar el aumento de la actividad de los receptores GABA_A, inducida por el consumo de alcohol, se expresan en menor cantidad disminuyendo así su actividad inhibitoria (Golovko y cols., 2002), a la vez que se aumenta el número de receptores de glutamato (NMDA), aumentando así su actividad excitatoria (Hoffman y cols., 1990). Este tipo de tolerancia ayuda a explicar porqué los signos de intoxicación pueden ser bajos a pesar de la elevada tasa de alcoholemia que pueda presentar el sujeto.

Existe también la llamada tolerancia funcional, que se desarrolla cuando las funciones cerebrales se adaptan a nivel de modificación de los receptores NMDA y GABA_A para compensar las alteraciones causadas por el alcohol, tanto a nivel de comportamiento como en las funciones corporales, así por ejemplo se produce una tolerancia aguda cuando se ingiere alcohol durante un tiempo relativamente corto, de días, y los efectos del alcohol disminuyen paulatinamente. A igualdad de niveles de etanol en sangre, los efectos deteriorantes de éste a nivel cognitivo parece ser que son mayores cuando dichos niveles están subiendo que cuando están bajando, es el llamado "Efecto Mellanby" (Mellanby, 1919; Moskowitz y cols., 1979; Vogel-Sprott y Fillmore, 1993). Esta disminución del daño producido por el etanol durante la concentración de alcohol en sangre descendente sugiere algún proceso de adaptación o habituación durante la "exposición

psicológica” al alcohol (Kalant, LeBlanc y Gibbins, 1971). El desarrollo de tolerancia puede verse acelerado al realizar una tarea de forma repetida bajo los efectos del alcohol, produciendo una reducción de los signos externos de intoxicación, es la llamada tolerancia aprendida (Ayesta, 2002; Gil-Verona, 2003; León-Regal y cols., 2014). Tras un consumo más prolongado se produce otro tipo de tolerancia que se acompaña de dependencia y en la que los cambios son más duraderos y afectan no solo a modificaciones en los receptores sino también a adaptaciones en los sistemas de neurotransmisión (Clapp, Bhave y Hoffman, 2008).

El desarrollo de tolerancia puede darse temprano en el curso de la aparición de dependencia (Schuckit y cols., 2001) incluso en jóvenes y adolescentes sin trastornos de dependencia (Bucholz y cols., 1996; Saha, Chou y Grant, 2006). Ésta, además, no se muestra de forma uniforme y varía según los patrones de consumo tanto previos como recientes. García-Moreno y cols. (2004) realizaron un estudio con ratas jóvenes y observaron que éstas desarrollaron mayor tolerancia a la disminución de la temperatura corporal producida por el alcohol si presentaban un tiempo de consumo de alcohol muy corto frente a las ratas que consumieron durante periodos más largos, no observándose tolerancia frente a los deterioros motores, poniendo de manifiesto que la historia de consumo puede determinar parte de los efectos agudos del alcohol. Se ha observado en animales roedores lo también observado en humanos, que beber en atracón durante la adolescencia causa tolerancia metabólica, ya que se elimina más rápidamente el etanol y son menos sensibles respecto a los adultos a los efectos sedativos del alcohol (Swartzwelder y cols., 1998; Silveri y Spear, 2004; White y Swartzwelder, 2004), así como a la incoordinación motora o de equilibrio (Acevedo y cols., 2013; White y cols., 2002; White y Swartzwelder, 2004). Aunque los mecanismos moleculares

no están todavía claros, la menor sensibilidad podría deberse a que los adolescentes presentan un sistema GABAérgico todavía en desarrollo y con menos receptores que los adultos. Estos efectos se pueden explicar por la existencia de una tolerancia fisiológica y metabólica en individuos adolescentes que no presentan los adultos (Chin, Van Skike y Matthews, 2010), así como también cognitiva (Silvers y cols., 2003a), ésta les permitiría seguir bebiendo más alcohol lo que resultaría especialmente peligroso (Monti y cols., 2005; Pascual y cols., 2009; Guerri y Pascual, 2010).

En los estudios en ratas adolescentes con un patrón de consumo BD que relacionan la tolerancia y la dependencia al alcohol y sus efectos neurocognitivos, se observa, que tras 24 horas de la última dosis éstas presentan tolerancia mostrando menos déficits en memoria de trabajo espacial bajo una dosis aguda de alcohol respecto a las controles. Esta tolerancia desaparece si pasa más tiempo desde la última dosis de alcohol (tras dos semanas de abstinencia) por lo que se observa un mayor déficit de memoria de trabajo espacial, similar al de los controles durante la exposición aguda al etanol (Silvers y cols., 2003a, b, 2006). Este fenómeno se explica porque las neuronas piramidales del hipocampo, que normalmente se inhiben con el alcohol, ya no se inhiben en la misma medida, esta tolerancia es reversible y tras un periodo de abstinencia de 12 días el hipocampo, de roedores adolescentes, se vuelve a inhibir con el alcohol y la tolerancia no se mantiene, mostrando de nuevo los déficits visoespaciales (Tokunaga, Silvers y Matthews, 2006).

Otra de las explicaciones que se han dado a la aparición de la tolerancia frente a los déficits en memoria espacial producidos por los efectos de una dosis aguda de alcohol sería la mediación del neuroesteroide Alopregnanolona (ALLO) modulador de los receptores GABA_A. Ante una dosis aguda de etanol, se aumentan los niveles de

ALLO en corteza e hipocampo de ratas, efecto que se ve aumentado en adolescentes (Khirsti y cols., 2003), aunque se desconocen detalles, los datos sugieren que los elevados niveles de ALLO influyen en los efectos deteriorantes tras la ingesta aguda de alcohol y en la pérdida de memoria en procesos cognitivos relacionados con el hipocampo. En cambio, la exposición crónica e intermitente de etanol disminuye los niveles de ALLO en el hipocampo, por lo que posiblemente la tolerancia o reducida respuesta observada a los efectos del etanol en diferentes tareas cognitivas esté mediada por una disminución de la concentración de este neuroesteroide (Morrow y cols., 2001). En humanos no existen muchos estudios al respecto, Torres y Ortega (2003) observaron que mujeres adolescentes (17-19 años) con síntomas de intoxicación aguda de alcohol presentaban un incremento de ALLO sérica vs. controles.

Para detectar el consumo de riesgo y/o la existencia de una dependencia al alcohol existen numerosos test que permiten identificar a los sujetos bebedores con problemas con el abuso del alcohol y/o con síndrome de dependencia alcohólica. A pesar de que en los últimos años se han validado diversos instrumentos de detección y existen numerosos cuestionarios como el MALT (*Malt Müncher Alkoholismus Test*), el MAST, (*Michigan Alcoholism Test*) o el AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) entre otros, éste último es el recomendado por la OMS por tratarse de un cuestionario breve y eficaz. Hay que tener en cuenta que el cuestionario AUDIT no es un instrumento de diagnóstico sino de cribado, que permite conocer si la persona que realiza el cuestionario presenta un consumo de riesgo. El test AUDIT es el test que se ha usado en el presente estudio por ser el más adecuado para el mismo, y se explica con más detalle en el Apartado VIII.

V. ALCOHOL Y VARIABLES

FISIOLÓGICAS:

PRESIÓN ARTERIAL Y

FRECUENCIA CARDÍACA

El consumo de alcohol tiene consecuencias nefastas, entre otras los déficits de memoria y de aprendizaje, pero además presenta también una relación directa con diversas variables fisiológicas. La relación existente entre el alcohol y la tensión arterial o la tasa cardíaca forman parte también del presente estudio y nos ocupa el presente punto.

La primera de las variables a las que nos referiremos es la **presión arterial (PA)**, también llamada tensión arterial, la PA es la presión que ejerce la sangre al ser bombeada por el corazón sobre las paredes de las arterias, es una presión imprescindible para que la sangre llegue a todas las células de cuerpo. Al medir la presión arterial se mide por un lado la presión arterial máxima o sistólica (PAS), que es la presión arterial ejercida por la sangre sobre los vasos cuando el corazón se contrae (sístole) y por otro la presión arterial mínima o diastólica (PAD), que es la presión ejercida por la sangre sobre las paredes de las arterias cuando el corazón está relajado entre dos contracciones o latidos. En la mayoría de casos, la PA se mide de forma indirecta con un esfigmomanómetro o tensiómetro y las unidades que se utilizan son milímetros de mercurio (mmHg). Se consideran valores de PA normales aquellos en que la PAS se sitúa por debajo de 139 mmHg y la PAD por debajo de 89 mmHg, mientras que se consideran valores de PA elevados la PAS por encima de 140 mmHg y la PAD por encima de 90 mmHg (O'Rourke y Adji, 2013). La PAS se ha considerado siempre el componente más importante de la PA y la que se ve modificada con la edad, el sexo o la hipertensión, siendo además por sí sola un predictor del riesgo cardiovascular, más fiable que la PAD (para una revisión ver Strandberg y Pitkala, 2003).

Es bien conocido que existen claras diferencias de género en la PA entre hombres y mujeres de cualquier etnia. Burl y cols. (1995) observaron que en sujetos de mediana edad, los hombres presentan una PA más

elevada que las mujeres, los niveles PAS y de PAD de las mujeres normotensas o hipertensas son inferiores a los de los hombres (para una revisión ver Reckelhoff, 2001). Otros estudios muestran que estas diferencias solo se observan en la PAS, siendo los hombres los que muestran mayores valores en la PAS que las mujeres (Stoney y cols., 1987; Wellman y cols., 2016). Las hormonas ováricas al parecer tienen un papel claro en este dimorfismo, los estrógenos ayudan a mantener la circulación sanguínea con baja presión ya que favorece la dilatación de las arterias, de modo que tendrían un rol protector en las mujeres (Mendelsohn y Kara, 1999). En el caso de los varones el papel de los andrógenos también parece ser clave en la PA ya que tendrían un papel vasoconstrictor y estarían relacionados con la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares (para una revisión ver Kienitz y Quinkler, 2008). Así mismo, esto también estaría vinculado con la relación entre la ingesta de alcohol y las enfermedades coronarias, ya que en los varones ocurre en mayor medida (aproximadamente un 50%) que en las mujeres (Corrao y cols. 2004). En cuanto a la relación de la PA y el alcohol, está establecido que la ingesta crónica se asocia a una PA elevada (Puddey y Beilin, 2006). Este aumento es debido a una activación del sistema simpático-adrenérgico, del sistema renina-angiotensina-aldosterona, de un aumento del cortisol y de una contracción de las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos por alteraciones iónicas (Mg^{++} y Ca^{++}), así como por anomalías del transporte de Na^+ (Estruch, 1995). Este aumento de la PA se ha visto que es dosis-dependiente, si los sujetos consumidores de alcohol reducen la ingesta también se reducen los niveles de la PA (PAS y PAD) (Xin y cols., 2001). Tras la ingesta aguda de alcohol Hering y cols. (2011) observaron que éste produce un aumento de la PAS en pacientes hipertensos, pero no la modifica en normotensos. También se ha observado que un consumo

excesivo de alcohol en adultos está relacionado con la hipertensión arterial (Dyer y cols., 1990; Moore y cols., 1990; Corrao, 2004). Sin embargo, se ha observado que cuando la ingesta es menor (1-3 vasos/día) la PA disminuye (Gillman y cols., 1995; Cushman, 2001) a causa de la influencia beneficiosa sobre los lípidos y sobre la formación de trombos en las arterias que ejerce el alcohol en dosis bajas, lo que explicaría su efecto protector (O'Neil y cols., 1997), aunque existe controversia al respecto. Sin embargo, la relación entre la PA y el BD no está bien definida, aunque se ha visto que este tipo de patrón es más perjudicial y se necesitan menores cantidades de alcohol, a diferencia de un patrón de consumo diario, para que ejerza efectos perjudiciales y produzca enfermedades coronarias como la hipertensión (para una revisión ver Rehm y cols., 2003). En cuanto al consumo agudo, con dosis bajas de alcohol la PA no se ve alterada o desciende ligeramente (Spaak y cols., 2008).

La otra variable fisiológica a la que nos referiremos es la **frecuencia cardiaca (FC)**, esta se define como las veces que el corazón realiza un ciclo completo de llenado y vaciado de sangre de sus cámaras en un determinado tiempo y se expresa en contracciones o pulsaciones por minuto, ya que cuando nos tomamos el pulso lo que notamos es la expulsión de la sangre hacia el resto del cuerpo por la contracción del corazón (sístole). El sistema nervioso autónomo regula la FC ante diversas situaciones fisiológicas como el esfuerzo físico o el estrés, entre otros. En el caso de la FC, se consideran valores normales para niños mayores de 10 años y adultos (grupo en el que se encontrarían los adolescentes) los comprendidos entre 60-100 pulsaciones/min, presentando las mujeres a nivel basal 7 pulsaciones/minuto más que los varones debido a las diferencias fisiológicas (Burke y cols., 1996; Bernstein, 2011). Aunque la FC es la medida cardiovascular más empleada en investigaciones

psicofisiológicas (Moya y Salvador, 2001), otro modo de cuantificar esta regulación sobre el corazón, más que la FC per se, es el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Ésta consiste en el análisis de las variaciones en el intervalo de tiempo entre dos latidos consecutivos (normalmente mediante electrocardiograma), las fluctuaciones temporales en la FC reflejan los cambios en la regulación autonómica del corazón (Billman, 2011). Una disminución de la VFC representaría una regulación deficiente o menor respuesta del corazón ante diversas situaciones fisiológicas y/o cambios y por tanto mayor peligro de sufrir episodios cardíacos (Tsuji y cols., 1996).

El consumo de alcohol también tiene un efecto sobre el “ritmo del corazón”, aunque son más numerosos los estudios que investigan sobre la relación existente entre el consumo de alcohol y las arritmias cardíacas o la VFC que sobre la FC. En población adulta con un consumo crónico de alcohol (>36 g alcohol/día), aparecen arritmias cardíacas, siendo la relación menos clara si el consumo es moderado/bajo (para una revisión ver Samokhvalov, Irving y Rehm, 2010). La relación entre las arritmias y el alcohol parece ser más evidente cuando se trata de un consumo tipo BD, este fenómeno se ha descrito con el nombre de “Síndrome del corazón en vacaciones”, llamado así por ser un tipo de consumo que se da principalmente durante las vacaciones y/o fines de semana (Ettinger y cols., 1978). Otros estudios, en cambio, no observan diferencias entre los distintos tipos de consumo de alcohol y las arritmias (English y cols., 1995). En cuanto a la VFC, se han publicado algunos trabajos que muestran que la ingesta aguda de alcohol altera significativamente las medidas de la VFC en sujetos sanos (Koskinen, Virolainen y Kupari, 1994; Van de Borne y cols., 1997) produciendo una disminución de la misma y por tanto una menor respuesta del corazón ante los cambios fisiológicos (Vaschillo y cols., 2008).

Si la ingesta de alcohol es moderada se observa solo en varones jóvenes, un aumento de la VFC respecto a sujetos abstemios, ejerciendo el alcohol un efecto protector (Quintana y cols., 2013). El hecho de que no se vea modificada la VFC en mujeres jóvenes que ingieren cantidades moderadas de alcohol posiblemente es debido a que presentan una VCF de base superior a los varones a causa de los estrógenos (Agelink y cols., 2001).

No podemos comparar los estudios que valoran la presencia de arritmias y variaciones de la VCF en relación con el consumo de alcohol con los estudios que evalúan la variable que nosotros medimos (la FC) puesto que se trata de medidas diferentes, así pues, si nos centramos en la variable que nos interesa, se ha observado que el etanol ejerce efectos opuestos, por un lado se observa un aumento de la FC (Conrod, Peterson y Pihl, 2001) y por otro una inhibición de la excitación-contracción del miocardio, que se traduce en una disminución de las contracciones del corazón y por tanto una menor FC (para una revisión ver Thomas y cols., 1994).

Con el objetivo de esclarecer un poco más los datos que se conocen sobre la relación entre el alcohol y estas variables fisiológicas (PA y FC), se ha reunido información de diversos estudios en humanos adolescentes, jóvenes y adultos que muestran los efectos de un consumo de alcohol sobre ellas y que aparecen a continuación en cuatro tablas. Los estudios que aparecen están por orden cronológico de publicación, las Tablas V.1. (a, b y c) muestran los efectos del consumo habitual de alcohol sobre la PA y la FC y las Tablas V.2. (a, b y c) muestran aquellos que hacen referencia a los efectos agudos del alcohol sobre dichas variables. Para la confección de las tablas, se ha realizado la búsqueda de estudios con criterios de inclusión/exclusión similares a los de la presente Tesis, pero cabe mencionar que ha resultado especialmente difícil encontrar investigaciones que se centren exclusivamente en población adolescente o jóvenes adultos,

ya que la mayoría de ellos abarcaba un amplio rango de edades, también se han encontrado pocos estudios en los que los sujetos cumplan un criterio de consumo de alcohol exclusivamente BD o que no presentaran problemas con el alcohol ya que la mayoría se centran en población alcohólica. Así pues, los estudios que se muestran investigan los efectos del alcohol sobre la PA y la FC (de forma aguda o no) y cumplen los siguientes criterios: población sana, ausencia de dependencia al alcohol, ausencia de problemas de salud (sobre todo problemas de tipo cardiovascular, hipertensión, etc.) y consumo habitual de alcohol (tipo BD o no).

Las tablas se estructuran del siguiente modo, de izquierda a derecha, en la primera columna aparecen los datos de la muestra de cada experimento con las edades de los participantes, el número de sujetos (en el caso de estudios más amplios, solamente se muestran el número de sujetos relevante para nuestra tabla) y el sexo, en la segunda columna aparece el consumo de alcohol tanto previo como agudo de los participantes, este último en el caso de la Tabla V.2. (a, b y c). La tercera y cuarta columna muestra los resultados obtenidos en relación con el consumo habitual de alcohol o del consumo agudo y la PA y la FC respectivamente. En la quinta columna aparecen por orden cronológico los autores de cada estudio (en algunos casos se especifica también si se trata de un estudio longitudinal) y por último, con la finalidad de facilitar la lectura de las tablas, se optó por incluir un pie de tabla para cada una de ellas con las siglas y su significado.

V. ALCOHOL Y VARIABLES FISIOLÓGICAS: PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDÍACA.

MUESTRA	CONSUMO DE ALCOHOL	EFECTOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS		REFERENCIAS
		PA	FC	
- Edad media: 37 años - N = 33 (V) N (Grupo 1)= 17 N (Grupo 2)= 16	<p>▪ Consumo de alcohol: ≥300 ml de alcohol/día.</p> <p>Grupo 1: sujetos que debían mantener los hábitos normales de consumo durante 3 semanas.</p> <p>Grupo 2: sujetos que debían abstenerse de beber alcohol durante 3 semanas.</p>	PAS (Grupo 1) > PAS (Grupo 2)	FC (Grupo 1) > FC (Grupo 2)	Minami y cols., 2002
- Rango de edad: 20-59 años (7 años de seguimiento) - N = 3900 (V)	<p>▪ Consumo de alcohol:</p> <p>Bebedores: < 100, 100-199, 200-299, ≥300 gr alcohol/semana</p> <p>Ex Bebedores: consumían alcohol anteriormente al experimento.</p> <p>C: no consumen alcohol.</p>	PAS (C) < PAS (≥100 gr alcohol /semana)	-----	Yoshita y cols., 2005 (estudio longitudinal)

Lectura de resultados con diferencias significativas (>): más elevada, (<): más baja, (=): sin diferencias; (↑): aumento de los valores, (↓): disminución de los valores; BD: binge drinkers; C: controles; FC: Frecuencia Cardíaca; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; PA: Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica, PAD: Presión Arterial Diastólica; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (volumen de alcohol en función del país dónde se realiza el estudio); V: varones.

Tabla V.1.a. Estudios que muestran los efectos del consumo habitual de alcohol en la PA y la FC.

V. ALCOHOL Y VARIABLES FISIOLÓGICAS: PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDÍACA.

MUESTRA	CONSUMO DE ALCOHOL	EFECTOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS		REFERENCIAS
		PA	FC	
-Rango de edad: 24-32 años - N= 14299 (6720V, 7879M)	<p>▪ Consumo de alcohol: No Consumidores: no consumen alcohol. Consumidores Ocasionales: ≤ 2 días /semana Consumidores Light: 5-7 días /semana (V/M ≤ 2/1 UBEs) Consumidores Moderados: 5-7 días /semana (V/M = 3/2UBEs) Consumidores Intensos: 5-7 días /semana (V/M ≥ 3/2UBEs)</p>	<p>PAS ↑ en Consumidores Moderados e Intensos. PAS = en No Consumidores, Consumidores Ocasionales y Light (No se hace mención a la PAD)</p>	-----	Brummett y cols., 2011 (estudio longitudinal)
-Rango de edad: 12-20 años - N= 275 (115V, 160M)	<p>▪ Consumo de alcohol: Consumidores Light: ≤2 UBEs/semana Consumidores: 3-6 UBEs/semana Consumidores Elevados: ≥ 7 UBEs/semana</p>	-----	FC (Consumidores Light) > FC (Consumidores) = FC (Consumidores Elevados)	Evans y cols., 2012

Lectura de resultados con diferencias significativas (>): más elevada, (<): más baja, (=): sin diferencias; (↑): aumento de los valores; (↓): disminución de los valores; BD: binge drinkers; FC: Frecuencia Cardíaca; M: mujeres; N: n° sujetos que forman la muestra; PA: Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (volumen de alcohol en función del país dónde se realiza el estudio); V: varones.

Tabla V.1.b. Estudios que muestran los efectos del consumo habitual de alcohol en la PA y la FC.

V. ALCOHOL Y VARIABLES FISIOLÓGICAS: PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDÍACA.

MUESTRA	CONSUMO DE ALCOHOL	EFECTOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS		REFERENCIAS
		PA	FC	
-Rango de edad: 18-25 años - N= 19 (10V, 9M)	<p>▪ Consumo de alcohol: BD: ≥5/4 UBEs (V/M) en 2 horas, 6 episodios BD en el último mes, 4 años de media de consumo. C: ≤ 5 UBEs en el último año</p>	<p>PAS (C) = PAS (BD) PAD (C) = PAD (BD)</p>	<p>FC (C) = FC (BD)</p>	Goslowski y cols., 2013
- Edad media: 19 años - N = 46 (22V, 24M) 23 C (11V, 12M) 23 A (11V, 12M)	<p>▪ Consumo de alcohol: BD: Consumidores sociales de ≥ 3/4 UBEs (V/M)/ ocasión, en pocas horas, regularmente en el último año. C: no consumen alcohol</p>	<p>PAS (C) = PAS (BD) en V y M PAD (C) = PAD (BD) en V y M</p>	<p>FC (C) > FC (BD) en V FC (C) = FC (BD) en M</p>	Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014
-Rango de edad: 20 (T1) – 24 (T2) años - N= 756 (340V, 416M)	<p>▪ Consumo de alcohol: BD: ≥5 UBEs/ocasión, ≥ 1 vez/mes No BD: < 5UBEs, ≤ 1 vez/mes C: no consumen alcohol</p>	<p>PAS (no BD) < PAS (BD) PAS (BD-T1) > PAS (BD-T2) PAS (V) > PAS (M)</p> <p>(No se hace mención a la PAD)</p>	-----	Wellman y cols., 2016 (estudio longitudinal)
<p>Lectura de resultados con diferencias significativas (>): más elevada, (<): más baja, (=): sin diferencias; (↑): aumento de los valores; (↓): disminución de los valores; BD: binge drinkers; C: controles; FC: Frecuencia Cardíaca; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; PA: Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (volumen de alcohol en función del país dónde se realiza el estudio); V: varones.</p>				

Tabla V.1.c. Estudios que muestran los efectos del consumo habitual de alcohol en la PA y la FC.

V. ALCOHOL Y VARIABLES FISIOLÓGICAS: PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDÍACA.

MUESTRA	CONSUMO DE ALCOHOL	EFECTOS DEL CONSUMO AGUDO DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS		REFERENCIAS
		PA	FC	
-Rango de edad: 20-30 años -N= 16 (V)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: Bebedores de ≤ 200 gr alcohol/semana ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,75 g/Kg de peso P: cerveza sin alcohol 	PAS (P) < PAS (A) PAD (P) < PAD (A) PAS (A) ↑ de forma paralela al ↑ de la CAS PAS (P) no varia	FC (P) < FC (A) FC (A) ↑ de forma paralela al ↑ de la CAS FC (P) no varia	Potter y cols., 1986
-Rango de edad: 21-35 años -N= 27 (17V, 10M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: no se menciona. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,8 g/Kg de peso en cápsulas P: cápsulas (agua edulcorada + 1% alcohol) 	PAS (P) < PAS (A) PAD (P) < PAD (A)	FC (P) < FC (A)	Holdstock y de Wit, 2001
-Rango de edad: 20-25 años -N= 10 (V)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: 100g/semana. ▪ Consumo agudo de alcohol: A1: 0,3 g/Kg de peso (vía oral) + agua A2: 7,5 g/Kg de peso (vía intravenosa) C: agua salina 	PA (C) < PA (A1 y A2) PA (A1 y A2) ↑ a los 20 min (no especifica PAS y PAD)	FC (C) = FC (A1 y A2)	Fazio y cols., 2004

Lectura de resultados con diferencias significativas (>): más elevada, (<): más baja, (=): sin diferencias; (↑): aumento de los valores; (↓): disminución de los valores; A: tratamiento alcohol; C: controles; CAS: concentración de alcohol en sangre; FC: Frecuencia Cardíaca; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; PA: Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (volumen de alcohol en función del país dónde se realiza el estudio); V: varones.

Tabla V.2.a. Estudios que muestran los efectos del consumo agudo de alcohol en la PA y la FC.

V. ALCOHOL Y VARIABLES FISIOLÓGICAS: PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDÍACA.

MUESTRA	CONSUMO DE ALCOHOL	EFECTOS DEL CONSUMO AGUDO DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS		REFERENCIAS
		PA	FC	
- Edad media: 20 años - N = 20 (V y M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: Consumidores: ≥ 3 UBEs/semana No consumidores: no consumen alcohol ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 18,7 g /15,8 g alcohol (V/M) C: no ingieren nada 	PAS (C) = PAS (A)	FC (C) = FC (A)	Vinader-Caerols y cols., 2012
- Rango de edad: 24-40 años - N= 20 (11V,9M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: no se menciona. ▪ Tratamiento: A: 0,5 cl de cerveza 	-----	FC no varia	Fratini y cols., 2013
- Rango de edad: 21-35 años - N= 44 (24V,20M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: Consumidores BD, media de 10-30 UBEs/ semana y ≥ 1 ocasión en el último mes. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,8 g/Kg de peso + zumo P: zumo + 1% alcohol 	PA (A) ↓ a los 15-30 min (no especifica PAS y PAD)	FC (A) ↑ a los 15-30 min	Kirkpatrick y de Wit, 2013

Lectura de resultados con diferencias significativas (>): más elevada, (<): más baja, (=): sin diferencias; (↑): aumento de los valores; (↓): disminución de los valores; A: tratamiento alcohol; C: controles; CAS: concentración de alcohol en sangre; FC: Frecuencia Cardíaca; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; PA: Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (volumen de alcohol en función del país dónde se realiza el estudio); V: varones.

Tabla V.2.b. Estudios que muestran los efectos del consumo agudo de alcohol en la PA y la FC.

V. ALCOHOL Y VARIABLES FISIOLÓGICAS: PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDÍACA.

MUESTRA	CONSUMO DE ALCOHOL	EFECTOS DEL <i>CONSUMO AGUDO DE ALCOHOL</i> SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS		REFERENCIAS
		PA	FC	
- Edad media: 19 años - N = 46 (22V, 24M) 23 C (11V, 12M) 23 A (11V, 12M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: ▪ Consumidores sociales: ≥ 3/4 UBEs (V/M)/ocasión, en pocas horas, regularmente en el último año. ▪ No consumidores: no consumen alcohol ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 38,4 g alcohol + refresco C: refresco 	PAS (C) = PAS (A) en V y M PAD (C) = PAD (A) en V y M	FC (C) = FC (A) en V y M	Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014
-Rango de edad: 27-45 años - N= 14299 (6720V)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: no se menciona. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 3mL/Kg de peso de vino blanco (13% alcohol) 	PAS (A) ↓ PAD (A) ↓ ↓ PAS de forma paralela a ↓ CAS	-----	Wakabayashi y cols., 2016

Lectura de resultados con diferencias significativas (>): más elevada, (<): más baja, (=): sin diferencias; (↑): aumento de los valores; (↓): disminución de los valores; A: tratamiento alcohol; C: controles; CAS: concentración de alcohol en sangre; FC: Frecuencia Cardíaca; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; PA: Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (volumen de alcohol en función del país dónde se realiza el estudio); V: varones.

Tabla V.2.c. Estudios que muestran los efectos del consumo agudo de alcohol en la PA y la FC.

A continuación, con el fin de facilitar la lectura de las tablas, explicaremos los estudios que hacen referencia a los efectos del consumo habitual de alcohol sobre la PA y la FC que aparecen en las Tablas V.1 (a, b y c) y luego aquellos que estudian los efectos del consumo agudo de alcohol sobre estas variables y que aparecen en las Tablas V.2 (a, b y c).

Efectos del consumo habitual de alcohol sobre la PA y la FC:

Minami y cols. (2002) obtienen valores de PAS superiores entre aquellos sujetos adolescentes que mantienen su consumo habitual de alcohol durante 3 semanas respecto de aquellos que se abstienen de consumir alcohol durante 3 semanas. En estudios longitudinales, Brummet y cols. (2011) observan niveles de PAS superiores en los consumidores habituales de alcohol moderados e intensos, no observándose diferencias si el consumo de alcohol es ocasional o light y tampoco en aquellos sujetos no consumidores, sin hacer mención a la PAD. Aunque Yoshita y cols. (2005) observan no solo una PAS superior, sino también unos niveles de PAD superiores en consumidores de más de 100 g /semana, esta relación es además dosis-dependiente. Estas diferencias también son evidentes si se trata de un consumo tipo BD, Wellman y cols. (2016) eligen estudiar la PAS por tratarse de un predictor del riesgo cardiovascular y observan que la PAS de los sujetos adolescentes BD es más elevada y dependiente de la frecuencia de consumo que la PAS de aquellos con un consumo de alcohol no BD, observando un aumento de 4 mmHg tras 4 años de seguimiento en sujetos que mantuvieron su consumo BD. No obstante, también encontramos estudios en la literatura que no encuentran diferencias en los valores de la PAS y la PAD entre sujetos adolescentes consumidores sociales

o de tipo BD y no consumidores (Golawski y cols., 2013; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014).

En cuanto a los efectos del consumo habitual de alcohol sobre la FC los resultados son escasos y dispares, por un lado el grupo de Minami y cols. (2002) observan un aumento de la FC en los sujetos que mantienen su consumo habitual en comparación con los sujetos consumidores que se abstienen de consumir alcohol durante 3 semanas, mientras que Evans y cols. (2012) obtienen una FC en reposo superior en aquellos consumidores adolescentes de menos de 2 UBEs semanales (light) *versus* los que consumen más de 3 UBEs por semana (consumidores y consumidores elevados). En la misma línea, Vinader-Caerols y cols. (2014) observaron en varones (no en mujeres) adolescentes mayores niveles de FC entre los no consumidores *versus* consumidores sociales BD.

Finalmente, también encontramos estudios como el de Golawski y cols. (2013) que no observan diferencias entre no consumidores y consumidores tipo BD, también en adolescentes.

En general podemos observar que los estudios que hacen referencia a los efectos de la ingesta habitual de alcohol sobre la PA apuntan a que es sobre todo la PAS la que se ve afectada, aumentando en la mayoría de ellos. Muchos de los estudios se centran en la PAS sin hacer mención a la PAD, ya que es la PAS la que se ha relacionado con la existencia de un mayor riesgo cardiovascular (Beevers, 2004).

Efectos del consumo agudo de alcohol sobre la PA y la FC:

En las Tablas V.2. (a, b y c) podemos ver estudios que muestran los efectos de un consumo agudo de alcohol sobre estas variables fisiológicas. En este caso solamente un estudio menciona que se trata de consumidores

tipo BD mientras que el resto no son BD o no se hace mención al tipo de consumo. El grupo de Potter y cols. (1986) y Holdstock y de Wit (2001), observaron que tanto la PAS como la PAD del grupo que consumió alcohol aumentaba respecto al grupo placebo, en el primer grupo de investigación la diferencia fue de 5-7 mmHg, aumentando además de forma paralela al aumento de la CAS y disminuyendo pasadas 3 horas, la PAS máxima coincidió con el pico máximo de CAS (84 mg/dl = 0,84 g/L), mientras que en el grupo placebo no se observaron diferencias. Algunos grupos observan los cambios en la PA de forma transitoria de los sujetos que ingieren alcohol, así pues, Fazio y cols. (2004) y Kirkpatrick y de Wit (2013) observan un aumento y disminución de la PA respectivamente (sin especificar si se trata de PAS o PAD) a los 20 min aproximadamente tras la ingestión del alcohol volviendo a disminuir a los 40 min en el primer grupo o tras 4 horas en el segundo grupo de investigación. En cambio, Wakabayashi y cols. (2016) observan una disminución de la PAS y la PAD más pronunciada tras 45 minutos de la ingesta de alcohol, aunque 2-3 horas después se mantienen más bajos que los niveles anteriores a la ingesta de alcohol. En nuestro grupo de investigación; no se encontraron diferencias en la PA (PAS y PAD) tras el consumo de pequeñas cantidades de alcohol (18,7 g en varones y 15,8 g en mujeres, todos ellos jóvenes) (Vinader-Caerols y cols., 2012) o de cantidades más elevadas (38,4 g en varones y mujeres adolescentes) (Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014).

La mayoría de trabajos que apuntan a que existe una relación entre el consumo excesivo de alcohol de forma habitual y/o aguda y la PA elevada son estudios realizados con población hipertensa y/o con problemas relacionados con el alcohol. Éstos, tal y como comentamos anteriormente, fueron excluidos de las tablas anteriores.

Podemos decir que la mayoría de investigaciones realizadas, en población joven y adulta sana, apuntan a que la ingesta de alcohol aumenta la PAS (Minami y cols., 2002; Yoshita y cols., 2005; Brummet y cols., 2011; Wellman y cols., 2016), siendo menos evidente en el caso de la PAD.

A pesar de que al parecer la relación entre PA y consumo de alcohol en población adolescente es más débil que en la población adulta, el grupo de Wellman y cols. (2016) observó los mismos resultados en jóvenes adultos con edades comprendidas entre 20 y 24 años, un aumento de la PAS en sujetos consumidores BD tras 4 años de seguimiento. Diversos estudios apuntan a que además este aumento de la PA se hace de forma dosis-dependiente (para una revisión ver Puddey y Beilin, 2006). Fan y cols. (2013) analizaron población normotensa, 3957 hombres y mujeres consumidores de 12 UBEs o más en el último año, con edades comprendidas entre 20-84 años y observaron un aumento de PAS de 1 mmHg por cada incremento de 10 g de alcohol por día en ambos sexos. Minami y cols. (2002) observaron que si se reduce la ingesta de alcohol durante 3 semanas se producen reducciones de la PAS en adultos sanos varones. En la misma dirección van las conclusiones obtenidas en el metaanálisis de Xin y cols. (2001), la PAS y la PAD se reducen de forma dosis-dependiente, es decir, si se reduce la ingesta de alcohol, también se reducen de forma paralela ambas variables, aunque cabe mencionar que aproximadamente la mitad de los estudios que formaban parte de este metaanálisis se trataba de población hipertensa.

Los resultados para la FC, de los estudios que se muestran en las tablas, son también contradictorios, por un lado, la FC es superior en aquellos sujetos que se encuentran bajo los efectos del alcohol (Holdstock y de Wit, 2001; Kirkpatrick y de Wit, 2013) aumentando además de forma paralela al aumento de la CAS y manteniéndose elevada tras 3 horas (Potter

y cols., 1986); mientras que Fazio y cols. (2004), Vinader-Caerols y cols. (2012), Fratini y cols. (2013) y Vinader-Caerols, Monleón y Parra (2014) no observan diferencias en la FC de aquellos sujetos que se encuentran bajo los efectos del alcohol y los que no, aunque cabe mencionar que en los grupos de Fratini (2013) y Vinader-Caerols (2012) la dosis administrada fue baja respecto al resto de estudios.

Es importante tener en cuenta que la PA y sobretodo la FC presentan una especial vulnerabilidad frente a los estresores (Freyschus y cols, 1988), pudiendo ser la realización del experimento un factor estresante que podría modificar ambas medidas, es por eso que hay que ir con cautela a la hora de extraer conclusiones. Nuestro grupo de investigación realizó un estudio sobre los efectos de una dosis elevada de alcohol en sujetos adolescentes BD y no BD sobre la PA y la FC (entre otras medidas), midieron estas variables en dos momentos diferentes: Fase 1, antes de consumir un refresco o una bebida alcohólica y Fase 2: después del consumo. Observaron en la Fase 2 que todos los sujetos, independientemente de que hubiesen ingerido alcohol o refresco, mostraron una reducción de la FC (en hombres), de la PAS (en mujeres) y de la PAD (en ambos sexos); esta reducción probablemente fue debida a un fenómeno de habituación a la situación experimental. También se pudo observar que el consumo agudo de alcohol bloqueó este fenómeno de habituación en mujeres en el caso de la PAS (Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014). Con el fin de evitar este fenómeno, y que la lectura dé valores más elevados debido a una reacción de la PA ante una situación estresante, algunos estudios no tienen en cuenta la primera medida realizada (Parati y Mancina, 2006; Wellman y cols., 2016). Este fenómeno de bloqueo de la habituación también se ha observado en roedores (Przbycien-Szymanska, Gillespie y Pak, 2012).

La PA y la FC están íntimamente relacionadas puesto que tras la ingesta aguda de dosis bajas de alcohol, la PA puede descender (Spaak y cols., 2008), el cuerpo compensaría esta bajada aumentando la FC para mantener la PA en niveles adecuados (Ryan y Howes, 2002).

En relación a los datos expuestos anteriormente, la presente investigación trata de aportar un poco de luz a los efectos que ejerce el alcohol sobre variables fisiológicas como la PA y la FC en sujetos adolescentes sanos, con y sin patrón BD, normotensos y con FC situada entre los rangos considerados normales (puesto que se descartaron aquellos sujetos con una PA y/o una FC con un registro fuera de la normalidad como mencionamos en los criterios de exclusión para formar parte del estudio, explicados con más detalle en el Apartado VIII).

VI. ALCOHOL Y VARIABLES COGNITIVAS

Es bien conocido que el alcohol es una droga legal neurotóxica que daña la memoria en humanos, sin embargo, a pesar de saber que el consumo y abuso de alcohol causa alteraciones importantes en cerebro, asociadas con disfunciones cognitivas (Pfefferbaum, 2004; Harper y Matsumoto, 2005) se desconocen muchos detalles sobre los mecanismos moleculares y/o celulares por los que el alcohol causa el daño cerebral.

La mayor parte de los estudios que investigan sobre estos mecanismos se han realizado en animales, por las dificultades metodológicas y fuertes limitaciones éticas que se dan en humanos. Al parecer tienen un papel en las alteraciones que causa el alcohol en el cerebro el aumento de glutamato y la presencia de óxido nítrico (Crews y cols., 2004), la producción de radicales libres y el estrés oxidativo (Guerra y Montoliu y Renau-Piqueras, 1994; Montoliu y cols., 2004; Guerra y cols., 2005), así como la activación de un factor importante en la inflamación del cerebro, el factor NF- κ B (Zahr y Sullivan, 2008) que finalmente favorecerían la degeneración y muerte neuronal.

El número de estudios en humanos sobre las alteraciones cognitivas relacionadas con el abuso de alcohol es menor en adolescentes que en adultos, ya que el “botellón” es un fenómeno bastante reciente y plantea dificultades metodológicas por la edad en la que se centra dicha población. Lo que sí es evidente, según los datos de los que disponemos actualmente tanto en estudios con animales y humanos, es que los cerebros adolescentes y adultos muestran diferente vulnerabilidad a los efectos cognitivos y motores del consumo de alcohol (Crews y cols., 2000; Cadaveira y Corral, 2005; Chung, Martin y Winters, 2005) siendo el cerebro adolescente más vulnerable a los efectos del alcohol que el cerebro adulto en procesos de aprendizaje y memoria, aunque se desconocen todavía muchos detalles (Crean y cols. 2010).

Hay que tener en cuenta diversos aspectos entre los adolescentes y los adultos, por un lado el patrón de consumo de alcohol, siendo en los primeros intensivo con periodos de intermitencia, mientras que los adultos suelen consumir alcohol de forma más regular y habitualmente relacionándolo con las comidas. Por otro lado, otra diferencia entre adolescentes y adultos es la historia de consumo que presentan ya que, los adultos con problemas con el alcohol pueden tener historias que oscilan entre los 8-10 años mientras que la historia de consumo de alcohol de los adolescentes es muy inferior a la observada en adultos con problemas de alcohol (entre 2-4 años). Cabe añadir que no hay estudios en humanos que comparen los diferentes inicios del patrón de consumo de alcohol en atracón (e.g. inicio durante la adolescencia respecto del inicio de este patrón cuando ya se es adulto), resultando complicado establecer comparaciones de los efectos cognitivos que tiene el consumo de alcohol entre población adolescente y población adulta.

A continuación se muestran diversas tablas (de la Tabla VI.1. a la Tabla VI.4.), estas incluyen diferentes estudios en humanos adolescentes y jóvenes adultos que muestran por orden cronológico:

- Efectos deteriorantes y no deteriorantes del patrón BD sobre diversos tipos de memoria (Tablas VI.1. y Tablas VI.2.).
- Efectos deteriorantes y no deteriorantes del consumo agudo de alcohol sobre diversos tipos de memoria (Tablas VI.3. y Tablas VI.4.).

Se han buscado estudios con características similares al nuestro, es decir, que cumplan los siguientes criterios: población joven (en su mayoría) con ausencia de dependencia al alcohol, ausencia de problemas de salud, presencia de un patrón de consumo BD y que estudien los efectos del alcohol en la memoria (de forma aguda o no). En las tablas que miden los

efectos del consumo agudo sobre la memoria, no hemos encontrado estudios exclusivamente en población adolescente, así pues, el rango de edades va desde los 18 hasta los 45 años, en estos estudios tampoco existe un criterio único de selección de sujetos en función del consumo de alcohol por lo que hay estudios que adoptan un criterio BD y otros que no.

Las Tablas VI.1 y Tablas VI.2 se estructuran del siguiente modo, de izquierda a derecha, en la primera columna aparecen los datos de la muestra de cada experimento con las edades de los participantes, el número de sujetos (si el estudio es más amplio, solamente se muestran el número de sujetos relevante para nuestra tabla) y el sexo, en la segunda columna aparece el criterio de consumo de alcohol tipo BD adoptado por los autores. La tercera columna muestra la memoria que evalúa cada estudio (entre paréntesis la prueba que han utilizado para evaluarla), la cuarta columna refleja el efecto observado. Finalmente, en la quinta columna aparecen por orden cronológico los autores de cada estudio (en algunos casos se especifica también si se trata de un estudio longitudinal).

En el caso de las Tablas VI.3 y Tablas VI.4, aparecen en la primera columna los datos de la muestra de cada experimento con las edades de los participantes, el número de sujetos (si el estudio es más amplio, solamente se muestran el número de sujetos relevante para nuestra tabla) y el sexo, en la segunda columna aparecen las características del estudio, tal y como ya hemos mencionado anteriormente, en estos casos no hay un criterio unificado de consumo de alcohol (en algunos casos solamente se menciona el consumo previo de alcohol, en algunos casos no es BD o simplemente no hacen mención). La tercera columna muestra la tasa de alcohol en sangre o aire espirado (CAS o CAP respectivamente) bajo la cual se realizan las tareas que evaluarán la memoria. La cuarta columna refleja la memoria que se evalúan en cada estudio y entre paréntesis la prueba que han utilizado para

evaluarla. En la quinta columna aparece el resultado obtenido. Por último, en la última columna aparecen por orden cronológico los autores de cada estudio (en algunos casos se especifica también si se trata de un estudio longitudinal).

Con el fin de facilitar la lectura de las tablas, se optó por incluir un pie de tabla en cada una de ellas con las siglas y su significado, en lugar de un pie de tabla general.

MUESTRA	PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL TIPO BD	EFECTOS DEL BD SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
		TEST	EFEECTO DETERIORANTE	
- Rango de edad: 18-23 años - N = 27 13 C (6V, 7M) 14 BD (9V, 5M)	C: no consumen alcohol BD: ≥ 10 UBEs/ocasión y ≥ 24 en AUQ.	- Memoria episódica (<i>Recall test of long term memory</i>)	C > BD	Hartley, Elsabagh y File, 2004
- Rango de edad: 18-30 años - N = 72 34 No BD (13V, 21M) 38 BD (23V, 15M)	No BD: ≤ 16 en AUQ BD: > 6 UBEs / semana y ≥ 24 en AUQ.	- Memoria de trabajo espacial (<i>CANTAB-Spatial working memory</i>)	no BD > BD	Townshend y Duka, 2005
- Rango de edad: 18-20 años - N = 62 (V y M) 22 C 18 BD moderado 20 BD intensivo	C: no consumen alcohol BD moderado: ≤ 4 UBEs/ ocasión. BD intensivo: ≥ 5 UBEs /ocasión.	- Memoria de trabajo (<i>Recitado de series-serie numérica</i>) - Recuerdo inmediato verbal (<i>Dígitos-WMS-III</i>) - Recuerdo inmediato visoespacial (<i>Cubos de Corsi-WMS-III</i>). - Recuerdo inmediato y diferido (<i>TAVEC</i>)	C > BD moderados e intensivos C > BD moderados e intensivos C > BD moderados e intensivos C > BD moderados e intensivos	García-Moreno y cols., 2008
- Edad Media: 18 años - N = 52 (M) 17 C 18 BD moderado 17 BD intensivo	C: no consumen alcohol BD moderado: ≤ 4 UBEs/ ocasión. BD intensivo: ≥ 5 UBEs/ocasión.	- Memoria de trabajo (<i>Recitado de series-serie numérica</i>) - Recuerdo inmediato verbal (<i>Dígitos-WMS-III</i>) - Recuerdo inmediato visoespacial (<i>Cubos de Corsi-WMS-III</i>). - Recuerdo inmediato y diferido (<i>TAVEC</i>)	C > BD moderados e intensivos C > BD moderados e intensivos C > BD moderados e intensivos C > BD moderados e intensivos	García-Moreno y cols., 2009

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (>): mejor ejecución con diferencias significativas; AUQ: Alcohol Use Questionnaire; BD: binge drinkers; C: controles; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (volumen de alcohol en función del país dónde se realiza el estudio); V: varones, WMS-III: Wechsler, 3ª Ed.

Tabla VI.1.a. Estudios que muestran un efecto deteriorante en diversos tipos de memoria asociado al consumo de alcohol tipo BD en consumidores habituales.

MUESTRA	PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL TIPO BD	EFECTOS DEL BD SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
		TEST	EFEECTO DETERIORANTE	
- Rango de edad: 18-29 años - N = 60 30 C (13V,17M) 30 BD (18V, 12M)	C: no consumen alcohol BD: ≥ 24 en AUQ.	- Memoria visoespacial (<i>CANTAB-Paired Associates Learning</i>) - Memoria de trabajo visoespacial (<i>CANTAB-Spatial Working Memory</i>).	C > BD C > BD	Scaife y Duka, 2009
- Rango de edad: 17-19 años - N = 50 29 No BD (5V,24M) 21 BD (7V, 14M)	No BD: Media de 4 UBEs / semana, últimos 4 años. BD: Media de $\geq 8/6$ (V/M) UBEs ocasión, ≥ 2 ocasiones / semana, últimos 4 años.	- Memoria declarativa prospectiva (<i>PRVP</i>)	No BD > BD	Heffernan y cols., 2010
- Edad media: C (18,8 años) - No BD y BD (19 años). - N = 65 20C (8V, 12M) 24 no BD (9V, 13M) 21 BD (8V, 13M))	C: no consumen alcohol. No BD: $< 8/6$ (V/M) UBEs / ocasión. BD: $\geq 8/6$ (V/M) UBEs / ocasión, 2-3 UBEs/hora.	- Recuerdo inmediato verbal (<i>Dígitos-WMS-III</i>) - Recuerdo inmediato visoespacial (<i>Cubos de Corsi-WMS-III</i>) - Recuerdo inmediato y diferido (<i>TAVEC</i>)	C > No BD y BD C > No BD y BD C > No BD y BD	Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (>): mejor ejecución con diferencias significativas; AUQ: Alcohol Use Questionnaire; BD: binge drinkers; C: controles; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; M: mujeres; N: n^o sujetos que forman la muestra; PRVP: Prospective Remembering Video Procedure; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); V: varones; WMS-III: Wechsler, 3^a Ed.

Tabla VI.1.b. Estudios que muestran un efecto deteriorante en diversos tipos de memoria asociado al consumo de alcohol tipo BD en consumidores habituales.

MUESTRA	PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL TIPO BD	EFECTOS DEL BD SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
		TEST	EFEECTO DETERIORANTE	
- Rango de edad: 18-20 años - N = 122 60 C (31V, 29M) 62 BD (30V, 32M)	No BD: < 6 UBEs / ocasión, < 1 vez / mes y <2 UBEs/hora BD: ≥ 6 UBEs / ocasión, ≥ 1 vez / mes y ≥ 3UBEs/hora	- Memoria declarativa verbal (<i>RAVLT</i>)	No BD > BD	Parada y cols., 2011b
		- Memoria declarativa verbal (<i>Textos-WMS-III</i>)	No BD > BD	
- Rango de edad: 18-20 años - N = 122 60 No BD (31V, 29M) 62 BD (30V, 32M)	No BD: < 6 UBEs / ocasión, < 1 vez / mes y < 2UBEs / hora BD: ≥ 6 UBEs / ocasión, ≥ 1 vez / mes y ≥ 3UBEs/hora	- Memoria de trabajo (<i>Dígitos, orden inverso-WMS-III</i>)	No BD > BD	Parada y cols., 2012
		-Memoria de trabajo (<i>SOPT</i>)	No BD > BD	
- Edad Media: 21 años - N = 51 29 No BD (15V, 14M) 22 BD (13V, 9M)	No BD: < 3 UBEs/ ocasión, < 5 días el último mes. BD: ≥ 5/4 UBEs (V/M) / ocasión, ≥ 2 UBEs/hora y ≥ 3 ocasiones / mes, en los últimos 6 meses.	- Memoria verbal (<i>CVLT</i>)	No BD > BD	Sneider y cols., 2013

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (>): mejor ejecución con diferencias significativas; AUQ: Alcohol Use Questionnaire; BD: binge drinkers; C: controles; CVLT: California Verbal Learning Task; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; RAVLT: The Rey Auditory Verbal Learning Test; SOPT: Self-Ordered Pointing Task; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); T1, T2, etc...: medidas temporales; V: varones; WMS-III: Wechsler, 3ª Ed.

Tabla VI.1.c. Estudios que muestran un efecto deteriorante en diversos tipos de memoria asociado al consumo de alcohol tipo BD en consumidores habituales.

MUESTRA	PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL TIPO BD	EFECTOS DEL BD SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
		TEST	EFEECTO DETERIORANTE	
- Rango de edad: 18 años (T1) - 20 años (T2) - N = 89 40 No BD (19V, 21M) 16 Ex BD (4V, 12M) 33 BD (18V, 15M)	No BD: < 6 UBEs / ocasión, < 1 vez al mes, < 2 UBEs / hora Ex BD: ≥ 6 UBEs / ocasión, ≥ 1 vez al mes en T1 pero no en T2 BD: ≥ 6 UBEs / ocasión, ≥ 1 vez al mes en T1 y en T2.	- Memoria declarativa verbal (<i>Textos-WMS-III</i>)	No BD > BD = Ex BD	Mota y cols., 2013 (estudio longitudinal)
- Rango de edad: 16-18 años -N= 65 26C (14V, 12M) 39BD (21V, 18M)	C: > 10 episodios no BD, nunca han tenido resaca BD: ≥ 50 episodios BD, ≥ 1 resaca en últimas 2 semanas, ≥ 1 ocasión último mes	- Memoria verbal a corto y largo plazo (<i>CVLT-II</i>) - Memoria de construcción visoespacial (<i>Block Design T-score-WASI-III</i>) -Memoria de trabajo espacial (<i>Copia de Figura compleja de Rey y Taylor demorada</i>)	C > BD C > BD C > BD	Winward y cols., 2014

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (>): mejor ejecución con diferencias significativas, (=): sin diferencias significativas; AUQ: Alcohol Use Questionnaire; BD: binge drinkers; C: controles; CVLT: California Verbal Learning Task; M: mujeres; N: n° sujetos que forman la muestra; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); T1, T2, etc...: medidas temporales; V: varones; WASI-III: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence-III; WMS-III: Wechsler, 3ª Ed.

Tabla VI.1.d. Estudios que muestran un efecto deteriorante en diversos tipos de memoria asociado al consumo de alcohol tipo BD en consumidores habituales.

MUESTRA	PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL TIPO BD	EFECTOS DEL BD SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
		TEST	SIN EFECTO	
- Rango de edad: 18-23 años - N = 27 13 C (6V, 7M) 14 BD (9V, 5M)	C: no consumen alcohol BD: ≥ 10 UBEs / ocasión y ≥ 24 en AUQ.	- Memoria de trabajo visoespacial (<i>CANTAB-spatial working memory</i>) - Memoria episódica visual (<i>CANTAB-pattern recognition memory</i>) - Memoria episódica espacial (<i>CANTAB-spatial recognition memory</i>)	C = BD C = BD C = BD	Hartley, Elsabagh y File, 2004
- Edad Media: 16 años - N = 207 87 C (37V, 50M) 53 BD ocasional , consumo hace más de un mes(27V, 26M) 45 BD ocasional , consumo en el último mes(26V, 19M) 22 BD (13V, 9M)	C: no consumen alcohol BD ocasional: ≤ 1 UBE en su vida (no en el último mes). BD ocasional: entre 1-4 UBEs (en el último mes). BD: ≥ 4 UBEs / ocasión y > 1 vez (en el último mes).	- Memoria de trabajo (<i>SOPT</i>).	C = BD (todos los grupos)	Johnson y cols., 2008
- Edad Media: 18 años - N = 52 (M) 17 C 18 BD moderado 17 BD intensivo	C: no consumen alcohol BD moderado: ≤ 4 UBEs / ocasión. BD intensivo: ≥ 5 UBEs / ocasión.	- Memoria visual (<i>BVRT</i>)	C = BD moderados e intensivos	García-Moreno y cols., 2009

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (=): sin diferencias significativas; Test, AUQ: alcohol use questionnaire; BD: binge drinkers; BVRT: Benton's Visual Retention Test; C: controles; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; SOPT: Self-Ordered Pointing Task; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); V: varones.

Tabla VI.2.a. Estudios que no muestran un efecto deteriorante en diversos tipos de memoria en consumidores habituales tipo BD.

MUESTRA	PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL TIPO BD	EFECTOS DEL <i>BD</i> SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
		TEST	SIN EFECTO	
- Edad Media: 16 años (T1) - 17 años (T2) - N = 181 58 C (25V,33M) 91 BD ocasionales (46V, 45M) 12 BD nuevos (10V, 2M) 9 ex BD (2V, 7M) 11 BD (8V, 3M)	C: no consumen alcohol BD ocasionales: < 4 UBEs /ocasión (en T1 y/o T2) BD nuevos: < 4 UBEs / ocasión en T1 y ≥ 4 UBEs/ ocasión, ≥ 1 vez al mes en T2 Ex BD: ≥ 4 UBEs /ocasión, ≥ 1 vez al mes (en T1 pero no en T2). BD: ≥ 4 UBEs / ocasión, ≥ 1 vez al mes (en T1 y en T2).	- Memoria de trabajo (<i>SOPT</i>)	C = BD (todos los grupos)	Xiao y cols., 2009 (estudio longitudinal)
- Edad media: C (18,8 años) - No BD y BD (19 años). - N = 65 20 C (8V, 12M) 24 no BD (9V, 13M) 21 BD (8V, 13M))	C: no consumen alcohol. No BD: < 8/6 (V/M) UBEs / ocasión. BD: ≥ 8/6 (V/M) UBEs / ocasión y 2-3 UBEs / hora.	- Memoria visual (<i>BVRT</i>)	C =No BD = BD	Sanhueza, García-Moreno y Expósito., 2011.
- Rango de edad: 18-20 años - N = 122 60 C (31V, 29M) 62 BD (30V, 32M)	No BD: < 6 UBEs / ocasión, < 1 vez / mes y <2UBEs / hora BD: ≥ 6 UBEs / ocasión, ≥ 1 vez / mes y ≥ 3UBEs / hora	-Memoria declarativa visual (<i>Escenas-WMS-III</i>)	No BD = BD	Parada y cols., 2011b
Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (=): sin diferencias significativas; BD: binge drinkers; BVRT: Benton's Visual Retention Test; C: controles; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; SOPT: Self-Ordered Pointing Task; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); T1, T2, etc.: medidas temporales; V: varones; WMS-III: Weschler, 3ª Ed.				

Tabla VI.2.b. Estudios que no muestran un efecto deteriorante en diversos tipos de memoria en consumidores habituales tipo BD.

MUESTRA	PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL TIPO BD	EFECTOS DEL BD SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
		TEST	SIN EFECTO	
- Rango de edad: 16-19 años - N = 95 55 No BD (31V, 24M) 40 BD (27V, 13M)	No BD: < 3UBEs, últimos 3 meses BD: ≥ 5/4 (V/M) UBEs / ocasión, los últimos 3 meses	- Memoria de trabajo espacial (<i>Dígitos, orden inverso-WAIS-III</i>) - Memoria visoespacial (<i>Figura compleja de Rey, Diseño de Bloques-WASI</i>)	No BD = BD No BD = BD	Squeglia y cols., 2011
- Rango de edad: 18-20 años - N = 122 60 No BD (31V, 29M) 62 BD (30V, 32M)	No BD: < 6 UBEs / ocasión, < 1 vez / mes y < 2UBEs / hora BD: ≥ 6 UBEs / ocasión, ≥ 1 vez / mes y ≥ 3 UBEs/hora	- Memoria de trabajo (<i>Localización Espacial, orden inverso-WMS-III</i>)	No BD = BD	Parada y cols., 2012
- Edad Media: 21 años - N = 51 29 No BD (15V, 14M) 22 BD (13V, 9M)	No BD: < 3 UBEs / ocasión, < 5 días, el último mes. BD: ≥ 5/4 UBEs (V/M) / ocasión, ≥ 2 UBEs / hora y ≥ 3 ocasiones / mes, los últimos 6 meses.	- Memoria espacial (<i>WMT-análogo humano</i>)	No BD = BD	Sneider y cols., 2013
- Rango de edad: 18 años (T1) - 20 años (T2) - N = 89 40 No BD (19V, 21M) 16 Ex BD (4V, 12M) 33 BD (18V, 15M)	No BD: < 6 UBEs / ocasión, < 1 vez al mes, < 2 UBEs / hora Ex BD: ≥ 6 UBEs / ocasión, ≥ 1 vez al mes en T1 pero no en T2 BD: ≥ 6 UBEs / ocasión, ≥ 1 vez al mes en T1 y en T2.	-Memoria declarativa verbal (<i>RAVLT</i>) -Memoria declarativa visual (<i>Escenas-WMS-III</i>) -Memoria de trabajo (<i>Dígitos orden inverso-WMS-III</i>) -Memoria de trabajo (<i>Localización espacial orden inverso-WMS-III</i>)	No BD = Ex BD = BD No BD = Ex BD = BD No BD = Ex BD = BD No BD = Ex BD = BD	Mota y cols., 2013 (estudio longitudinal)

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (=): sin diferencias significativas; BD: binge drinkers; C: controles; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; RAVLT: The Rey Auditory Verbal Learning Test; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); T1, T2, etc.: medidas temporales; V: varones; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, 3^{ra} edición; WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; WMS-III: Wechsler, 3^a edición; WMT: Morris Water Maze Task

Tabla VI.2.c. Estudios que no muestran un efecto deteriorante en diversos tipos de memoria en consumidores habituales tipo BD.

MUESTRA	PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL TIPO BD	EFECTOS DEL BD SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
		TEST	SIN EFECTO	
- Rango de edad: 16-18 años -N= 65 26C (14V, 12M) 39BD (21V, 18M)	C: > 10 episodios no BD (total), nunca resaca BD: ≥ 50 episodios BD (total), ≥ 1 resaca en últimas 2 semanas, ≥ 1 ocasión último mes	- Memoria visual (<i>DSST-WAIS-III</i>) - Memoria de trabajo (<i>Dígitos, orden inverso y Aritmética-WAIS-III</i>)	C = BD C = BD	Winward y cols., 2014
- Rango de edad: 11 años (T1) - 16 años (T3)- 19 años (T4) - N = 2226 85 C (29V, 56M) 873 no BD (bebedor light) (419V, 454M) 272 BD moderado (106V,166M) 514 BD (más frecuente) (298V,216M) 250 BD (menos frecuente) (117V,133M) 232 BD crónico (125V,125M)	C: no consumen alcohol No BD: < 6/5 (V/M) UBEs / semana. BD moderado: ≥ 6/5 (V/M) UBEs / semana y < 4 veces, el último mes. BD (más frecuente): C en T3 y BD en T4. BD (menos frecuente): BD en T3 y C en T4 BD crónico: ≥ 6/5 (V/M) UBEs / semana y ≥ 4 veces, el último mes	-Memoria de trabajo (<i>ANT</i>)	C = No BD = BD (todos los grupos)	Boelena y cols., 2015 (estudio longitudinal)
Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (=): sin diferencias significativas; ANT: Amsterdam Neuropsychological Test; BD: binge drinkers; C: controles; M: mujeres; DSST: Digit Symbol Substitution Test; N: n° sujetos que forman la muestra; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); T1, T2, etc...: medidas temporales; V: varones; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, 3 rd edition.				

Tabla VI.2.d. Estudios que no muestran un efecto deteriorante en diversos tipos de memoria en consumidores habituales tipo BD.

MUESTRA	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	CAS/CAP	EFECTOS DEL CONSUMO AGUDO DE ALCOHOL SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
			TEST	EFEECTO DETERIORANTE	
- Rango de edad: 21-44 años - N = 20 (12V, 8M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: ≥ 2 UBEs/ocasión, ≥ 2 ocasiones / semana (media de 17,7 UBEs/semana). ▪ Consumo agudo de alcohol: A1 (dosis 1): 0,5 g de etanol / kg peso + refresco A2 (dosis 2): 1 g de etanol / kg peso + refresco P: refresco + 2 ml de etanol 	Pico CAP(1,25 h): A1: 0,18 mg/L A2: 0,43 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> - Memoria inmediata (<i>Immediate Memory Task-IMT</i>) - Memoria demorada (<i>Delayed Memory Task-DMT</i>) 	P > A1 > A2 P > A1 > A2	Dougherty y cols., 2000
- Rango de edad: 18-34 años - N = 50 (27V, 23M) 27 No BD 23 BD 24 A 26 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: BD: 12-45 UBEs / semana y ≥ 75 en AUQ. No BD: < 75 en AUQ ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,8 g de etanol / kg peso + tabasco. P: refresco + tabasco 	CAS inicio de las pruebas 0,59 g/L (70 min) CAS final de las pruebas 0,52 g/L (100 min)	-Memoria de localización espacial (<i>CANTAB-Spatial Recognition Memory</i>)	P > A	Weissenborn y Duka, 2003
- Rango de edad: ≥ 18 años (universitarios) - N = 41 (V) 21 A 20 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: BD moderados: ≥ 8 UBEs/semana BD light: < 8 UBEs / semana ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 1,32 ml de etanol / kg de peso + zumo P: zumo + 5 ml de etanol rociado 	CAS de inicio de las pruebas: 0,8 g/L	<ul style="list-style-type: none"> -Memoria de trabajo (<i>ROST</i>) -Memoria de asociación (<i>AAT</i>) 	P > A (CAS descendente) P > A (BD light) (CAS descendente)	Pihl y cols., 2003

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (>): mejor ejecución con diferencias significativas; A: tratamiento alcohol; AAT: Association Task; AUQ: alcohol use questionnaire; BD: binge drinkers; C: controles; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CAP: concentración de alcohol en pulmones; CAS: concentración de alcohol en sangre; IMT/DMT: Immediate and Delayed Memory Task; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; ROST: Random Object Span Task; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); V: varones.

Tabla VI.3.a. Estudios que muestran un efecto deteriorante sobre la memoria ante un consumo agudo de alcohol en consumidores habituales.

MUESTRA	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	CAS	EFECTOS DEL CONSUMO AGUDO DE ALCOHOL SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
			TEST	EFFECTO DETERIORANTE	
- Rango de edad: 19-25 años - N = 72 (52V, 20M) 36 A 36 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: una media de 1,11 ml de etanol / kg de peso por ocasión y 1,2 veces por semana. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,62/0,54 g / kg de peso (V/M) + refresco P: refresco + alcohol rociado + gotas de alcohol en superficie 	CAS (g/L): 0,68 (32 min) 0,80 (50 min) 0,86 (62 min)* 0,73 (91 min) 0,64 (113 min) *Pico CAS	- Memoria de trabajo inmediata (<i>SMS</i>)	P > A (CAS ascendente)	Grattan-Miscio y Vogel-Sprott, 2005
- Rango de edad: 21-29 años - N = 64 (V) 32 A 32 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: una media de 3,9 UBEs y 2,3 veces por semana. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 1ml / kg peso. P: placebo 	CAS (g/L): ¹ 0,8 (120 min) ² 0,3 (315 min)	- Memoria de asociación (<i>Associative learning</i>) ¹ - Recuerdo de palabras (<i>Word fragment completion</i>) ² - Recuerdo libre (<i>Free recall</i>) ²	P > A (recuperación) P > A (codificación y recuperación) P > A (codificación)	Söderlund y cols., 2005
- Edad media: 21,8 años - N =20 (V) 10 A 10 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: no se menciona. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,65 g /Kg de peso + soda P: soda 	CAS (g/L): 0,81 (31 min) 0,93 (60 min)* 0,86 (92 min) 0,79 (120 min) *Pico CAS	- Memoria a largo plazo (<i>IMPACT</i>) - Memoria visual a corto plazo (<i>IMPACT</i>) - Memoria visual a largo plazo (<i>IMPACT</i>) - Memoria de trabajo visoespacial (<i>IMPACT</i>) - Memoria declarativa (<i>IMPACT</i>)	P > A (CAS ascendente) P > A (CAS descendente) P > A (CAS descendente) P > A (CAS descendente) P > A (CAS ascendente)	Schweizer y cols., 2006

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (>): mejor ejecución con diferencias significativas; A: tratamiento alcohol; BD: binge drinkers; CAS: concentración de alcohol en sangre; IMPACT: Immediate Post Concussion Assessment and Cognitive Testing; M: mujeres; N: n° sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; SMS: Sternberg Memory Scanning task; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio), V: varones.

Tabla VI.3.b. Estudios que muestran un efecto deteriorante sobre la memoria ante un consumo agudo de alcohol en consumidores habituales.

MUESTRA	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	CAS	EFECTOS DEL CONSUMO AGUDO DE ALCOHOL SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
			TEST	EFFECTO DETERIORANTE	
- Rango de edad: 21-35 años - N = 72 (36V, 36M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: BD light: < 6 UBEs/semana BD: > 5/4 (V/M) UBEs/ocasión, en el último mes, ≥ 10 UBEs y 1-5 ocasiones /semana ▪ Consumo agudo de alcohol: A1: 0,4 g / kg de peso (dosis baja) A2: 0,8 g / kg de peso (dosis alta) P: alcohol diluido al 1% 	Pico CAS (g/L): BD light: A1: 0,36 (30 min) A2: 0,82 (30-45 min) BD A1: 0,42 (15 min) A2: 0,92 (45 min)	- Memoria a corto plazo (<i>DSST-WAIS-R</i>)	P > A2 (dosis alta)	Brumback, Cao y King, 2007
- Rango de edad: 21-30 años - N = 72 (36V, 36M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: BD: 2-24 UBEs / semana, media 4,8 UBEs / ocasión en el último mes. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,75/0,65 g / kg de peso (V/M) P: alcohol diluido C: refresco 	Pico CAS: 0,9 g/L (40 min)	- Memoria de trabajo (<i>secuencias de estímulos visuales, VS; secuencias de estímulos auditivos, AS</i>)	P > A	Saults y cols., 2007
- Rango de edad: 18-45 años - N = 16 (8V, 8M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: no se menciona. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 3 dosis (0,035 g, 0,150 g y 0,3 g) / Kg de peso (mismo sujeto) + zumo. C: zumo 	_____	- Memoria declarativa corto-medio plazo (<i>Textos-WMS-III</i>)	C > A (0,150 g) A (0,035 g y 0,3 g) > A (0,150 g)	Briñez-Horta y Oyuela-Vargas, 2010

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (>): mejor ejecución con diferencias significativas; A: tratamiento alcohol; BD: binge drinkers; CAS: concentración de alcohol en sangre; DSST: Digit Symbol Substitution Test; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); V: varones; WAIS-R: Weschler Adult Intelligence Scale-Revised.

Tabla VI.3.c. Estudios que muestran un efecto deteriorante sobre la memoria ante un consumo agudo de alcohol en consumidores habituales.

MUESTRA	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	CAP	EFECTOS DEL <i>CONSUMO AGUDO</i> DE ALCOHOL SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
			TEST	EFECTO DETERIORANTE	
- Rango de edad: 18-20 años - N = 91 (56V, 31M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: no se menciona. ▪ Consumo agudo de alcohol: Sujetos reclutados en bares que habían consumido alcohol. 	CAP media: 0,42 mg/L	- Memoria de trabajo (<i>TMT-Trail B</i>)	Mayor CAP, peor ejecución de la tarea.	Day y cols., 2013
- Rango de edad: 18-35 años - N = 19 (V)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: ≥ 2 UBEs en dos ocasiones durante el último mes. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: X mg de etanol (Widmark) + soda P: soda + 5 ml de alcohol (superficie y rociado) 	Pico de CAP: 0.38 mg/L	- Memoria a corto plazo (<i>DSST</i>)	P > A	Cash y cols., 2015

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (>): mejor ejecución con diferencias significativas; A: tratamiento alcohol; BD: binge drinkers; CAP: concentración de alcohol en pulmones; DSST: Digit Symbol Substitution Test; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; TMT: Trail Making Test; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); V: varones.

Tabla VI.3.d. Estudios que muestran un efecto deteriorante sobre la memoria ante un consumo agudo de alcohol en consumidores habituales.

MUESTRA	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	CAS	EFECTOS DEL CONSUMO AGUDO DE ALCOHOL SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
			TEST	SIN EFECTO	
- Rango de edad: 21-35 años - N = 27 (17V, 10M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: media de 5 UBEs/semana y 5-6 UBEs ocasión, último mes ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,8 g / Kg de peso (en cápsulas) P: cápsulas (agua edulcorada) + 1% alcohol 	_____	- Memoria a corto plazo (<i>DSST-Wechsler, 1958</i>)	P = A	Holdstock y de Wit, 2001
- Rango de edad: 19-25 años - N = 72 (52V, 20M) 36 A 36 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: media de 1,11 ml etanol / kg por ocasión y 1,2 ocasiones/semana. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,62 g / Kg de peso (V) + refresco 0,54 g / Kg de peso (M) + refresco P: refresco + alcohol rociado + gotas de alcohol en superficie 	CAS: 0,64 g/L (113 min)	- Memoria de trabajo inmediata (<i>SMS</i>)	P = A	Grattan-Miscio y Vogel-Sprott, 2005
- Rango de edad: 21-39 años - N = 40 (V) 24 A 27 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: ≥ 2 UBEs/ ocasión y ≥ 1 vez por semana ▪ Consumo agudo de alcohol: A : 2 g / Kg peso + zumo P: zumo + 1g de etanol 	CAS: 0.3 g/L (4 horas) durante la prueba	<ul style="list-style-type: none"> - Memoria de trabajo (<i>Dígitos, orden inverso-WAIS-III</i>) - Memoria verbal visoespacial (<i>Símbolos y dígitos -WAIS-III</i>) - Memoria auditiva (<i>Letras y Números-WAIS-III</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> P = A P = A P = A 	Moulton y cols., 2005

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (=): sin diferencias significativas; A: tratamiento alcohol; CAS: concentración de alcohol en sangre; DSST: Digit Symbol Substitution Test; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; SMS: Sternberg Memory Scanning task; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); V: varones; WAIS-III: Weschler Adult Intelligence Scale, 3rd edition.

Tabla VI.4.a. Estudios que no muestran un efecto sobre la memoria ante un consumo agudo de alcohol en consumidores habituales.

MUESTRA	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	CAS	EFECTOS DEL <i>CONSUMO AGUDO</i> DE ALCOHOL SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
			TEST	SIN EFECTO	
- Rango de edad: 21-29 años - N = 64 (V) 32 A 32 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: media de 3,9 UBEs/ocasión y 2,3 veces / semana. ▪ Consumo agudo de alcohol: <ul style="list-style-type: none"> - A: 1ml / Kg peso. - P: placebo 	Pico CAS: 0.8 g/L (120 min)	- Memoria visual (<i>Picture recognition</i>)	P = A (codificación y recuperación)	Söderlund y cols., 2005
- Rango de edad: 19-29 años - N = 10 (6V, 4M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: entre 12 y 30 UBEs/mes. ▪ Consumo agudo de alcohol: <ul style="list-style-type: none"> A: 0,75/ 0,68 ml / Kg de peso (V/M) + refresco P: refresco 	CAS media: 0,6 g/L	- Memoria de trabajo visual (<i>Luck y Vogel, 1997</i>)	P = A	Paulus y cols., 2006
- Edad media: 21,8 años - N =20 (V) 10 A 10 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: no se menciona. ▪ Consumo agudo de alcohol: <ul style="list-style-type: none"> A: 0,65 g / Kg de peso + soda P: soda 	Pico CAS: 0,93 g/L (60 min)	- Memoria a corto plazo (<i>IMPACT</i>) - Memoria de trabajo inmediata (<i>IMPACT</i>)	P = A P = A	Schweizer y cols., 2006

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (=): sin diferencias significativas; A: tratamiento alcohol; BD: binge drinkers; C: controles; CAS: concentración de alcohol en sangre; DSST: Digit Symbol Substitution Test; IMPACT: Immediate Post Concussion Assessment and Cognitive Testing; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); V: varones.

Tabla VI.4.b. Estudios que no muestran un efecto sobre la memoria ante un consumo agudo de alcohol en consumidores habituales.

MUESTRA	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	CAS	EFECTOS DEL <i>CONSUMO AGUDO</i> DE ALCOHOL SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
			TEST	SIN EFECTO	
- Rango de edad: 21-35 años - N = 72 (36V, 36M)	<p>▪ Consumo previo de alcohol: BD light: < 6 UBEs/semana BD: > 5/4 (V/M) UBEs /ocasión durante el último mes), ≥ 10 UBEs / semana, 1-5 ocasiones /semana.</p> <p>▪ Consumo agudo de alcohol: A1: 0,4 g / Kg de peso (dosis baja) A2: 0,8 g/Kg de peso (dosis alta) P: alcohol diluido al 1%</p>	Pico CAS (g/L): BD light: A1: 0,36 (30 min) A2: 0,82 (30-45 min) BD A1: 0,42 (15 min) A2: 0,92 (45 min)	- Memoria a corto plazo (<i>DSST-WAIS-R</i>)	P = A1 (dosis baja) BD light = BD.	Brumback, Cao y King, 2007
- Rango de edad: 21-30 años - N = 72 (36V, 36M)	<p>▪ Consumo previo de alcohol: BD: 2-24 UBEs / semana (una media de 12UBEs/semana, 4,8 UBEs/ocasión durante el último mes).</p> <p>▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,75 g / Kg de peso (V) y 0,65 g / Kg de peso (M) P: alcohol diluido C: refresco</p>	Pico CAS: 0,9 g/L (40 min)	- Memoria de trabajo (<i>estímulos simultáneos visuales, VA; estímulos simultáneos auditivos, AA</i>)	P = C = A	Saults y cols., 2007

Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (=): sin diferencias significativas; A: tratamiento alcohol; BD: binge drinkers; CAS: concentración de alcohol en sangre; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); V: varones; WAIS-R: Weschler Adult Intelligence Scale-Revised.

Tabla VI.4.c. Estudios que no muestran un efecto sobre la memoria ante un consumo agudo de alcohol en consumidores habituales.

MUESTRA	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	CAS	EFECTOS DEL CONSUMO AGUDO DE ALCOHOL SOBRE LA MEMORIA		REFERENCIAS
			TEST	SIN EFECTO	
- Rango de edad: 18-30 años - N = 32 (V) 16 A 16 P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: Estudio 1: 36,3 UBEs/semana Estudio 2: 31,8 UBEs/semana ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 0,6 ml / Kg de peso + refresco P: refresco 	Pico CAS (30 min): 0,73 g/L	Estudio 1: Memoria de trabajo (SSP) Estudio 2: Memoria de trabajo (<i>Baddeley's Reasoning task</i>),	P = A P = A	Rose y Duka, 2007
- Rango de edad: 18-45 años - N = 16 (8V, 8M)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo previo de alcohol: no se menciona. ▪ Consumo agudo de alcohol: A: 3 dosis (0,035 g, 0,150 g y 0,3 g) / Kg de peso (mismo sujeto) + zumo. C: zumo 	_____	- Memoria declarativa corto-medio plazo (<i>Textos-WMS-III</i>)	C = A (0,035 g y 0,3 g) A (V) = A(M)	Briñez-Horta y Oyuela-Vargas, 2010
<p>Efectos del alcohol en la ejecución de la tarea (=): sin diferencias significativas; A: tratamiento alcohol; BD: binge drinkers; CAS: concentración de alcohol en sangre; M: mujeres; N: nº sujetos que forman la muestra; P: tratamiento placebo; SSP: Spatial Span; UBEs: Unidad de Bebida Estándar (corresponde a diferentes volúmenes de alcohol en función del país dónde se realiza cada estudio); V: varones; WMS-III: Weschler, 3ª Ed.</p>					

Tabla VI.4.d. Estudios que no muestran un efecto sobre la memoria ante un consumo agudo de alcohol en consumidores habituales.

Con el fin de poder explicar de un modo sencillo las tablas, comentaremos en primer lugar los efectos del BD sobre diferentes tipos de memoria (memoria declarativa, memoria visual, etc.) y posteriormente aquellos que estudian específicamente la memoria de trabajo. En segundo lugar los efectos del consumo agudo de alcohol siguiendo la misma estructura anterior (sobre diferentes tipos de memoria y sobre la memoria de trabajo).

Efectos del BD sobre la memoria:

En las Tablas VI.1 (a, b, c y d) podemos observar diversos estudios neuropsicológicos que revelan un deterioro de la memoria declarativa en aquellos sujetos adolescentes y jóvenes adultos que presentan un consumo BD, respecto a sujetos no BD, es decir, aquellos que consumen alcohol pero no con un patrón BD (Parada y cols., 2011b; Sneider y cols., 2013; Mota y cols., 2013). Heffernan y cols. (2010) además observan que el deterioro es dosis-dependiente ya que se produce mayor deterioro cuando el consumo semanal es mayor. Del mismo modo, otros estudios también revelan ese deterioro en la memoria episódica tanto inmediata como diferida, de aquellos consumidores con un patrón de consumo tipo BD pero en este caso respecto a sujetos control, es decir, sujetos que no consumen alcohol (Hartley, Elsabagh y File, 2004; García-Moreno y cols., 2008, 2009; Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011; Winward y cols., 2014). Otros grupos (García-Moreno y cols., 2008, 2009; Scaife y Duka, 2009; Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011; Winward y cols., 2014) observaron también un deterioro en aquellos consumidores con un patrón de consumo tipo BD respecto a sujetos control, pero en este caso de la memoria visoespacial, ya que las tareas que realizaban los sujetos se centraban en

material visual. Por otro lado, estos mismos estudios y otros muestran deterioro en memoria de trabajo en aquellos sujetos BD vs. sujetos no BD (Townshend y Duka, 2005; Parada y cols., 2012) y vs. sujetos control o no consumidores de alcohol (García-Moreno y cols., 2008, 2009; Scaife y Duka, 2009; Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011; Winward y cols., 2014).

En contraposición a los estudios mencionados anteriormente, existen otros (ver Tablas VI.2 a, b, c y d) que no observan un deterioro entre los distintos tipos de memoria episódica y el consumo habitual de alcohol tipo BD, cuando se comparan consumidores BD *versus* no consumidores (controles) (Hartley, Elsabagh y File, 2004, García-Moreno y cols., 2009, Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011 y Winward y cols., 2014). Tampoco Mota y cols. (2013) en su estudio longitudinal y Parada y cols. (2011b) encuentran diferencias en la memoria declarativa cuando establece la comparativa entre consumidores BD con consumidores de alcohol no BD. En el caso de la memoria espacial, Sneider y cols. (2013) y Hartley, Elsabagh y File (2004) se encontraron con los mismos resultados, no encontrando diferencias en la ejecución de las tareas entre sujetos BD y no BD.

En el caso de la memoria de trabajo, nos encontramos también con diversos estudios que no encuentran diferencias en la ejecución de tareas que evalúan la memoria de trabajo entre sujetos consumidores de alcohol tipo BD y aquellos controles que no consumen alcohol (Hartley, Elsabagh y File, 2004; Johnson y cols., 2008; Xiao y cols., 2009; Winward y cols., 2014; Boelena y cols., 2015) o entre sujetos consumidores tipo BD y aquellos que consumen alcohol pero con un patrón no BD (Squeglia y cols., 2011; Parada y cols., 2012; Mota y cols., 2013).

Teniendo en cuenta los estudios recogidos en las tablas podemos observar que en general no existe una tendencia clara que indique deterioro en las memorias cuando el sujeto ha desarrollado un patrón de

consumo BD. Esto podría deberse en parte a que existen diferencias en la edad, el patrón de consumo, así como la gran variedad de pruebas que se utilizan para medir las memorias entre los diferentes estudios.

Efectos del consumo agudo de alcohol sobre la memoria:

En las Tablas VI.3 (a, b, c y d) se muestran aquellos estudios que han encontrado que un consumo agudo de alcohol ejerce efectos deteriorantes sobre la memoria. En este grupo de Tablas aparecen los niveles de CAS o CAP bajo los cuales los sujetos realizan las pruebas en las unidades usadas en el país dónde se realiza cada investigación, de modo que cada grupo de investigación utiliza unidades diferentes (mg/100ml, mg/dl, g/100ml, %, etc.). Con el fin de facilitar la interpretación de los resultados se ha realizado la conversión de todas las unidades a las utilizadas en España y por tanto se representan en las tablas la CAS en g/L y la CAP en mg/L (Dubowski y Essary, 1999).

Dougherty y cols. (2000), administrando dos dosis diferentes de alcohol, observan que existe deterioro dependiente de dosis con 1 y 0,5 g etanol /Kg de peso (CAP: 0,43 y 0,18 mg/L respectivamente) en la memoria tanto inmediata como demorada en aquellos sujetos que ingieren alcohol frente a los placebo. En el caso de Weisseborn y Duka (2003) el deterioro observado bajo los efectos del alcohol (CAS de 0,59-0,52 g/L) se observó en memoria espacial. Pihl y cols. (2003) y Söderlund y cols. (2005) obtuvieron también un deterioro de la memoria de asociación bajo los efectos del alcohol con una CAS de 0,8 g/L. Söderlund y cols. (2005) también evaluaron el recuerdo de palabras y el recuerdo libre bajo una CAS de 0,3 g/L durante la codificación y recuperación de la misma y obtuvieron un deterioro en todos los test, aunque en alguno solamente en la codificación y otros en la

recuperación. En este tipo de estudios nos encontramos con algunos que evalúan la memoria bajo los efectos del alcohol en diferentes tiempos de modo que la tarea se ejecuta cuando la CAS es ascendente o descendente, es el caso de Schweizer y cols. (2006), en su estudio encuentran un deterioro de la memoria a largo plazo y declarativa en los sujetos que se encuentran bajo los efectos del alcohol durante la CAS ascendente (0,81-0,93 g/L) y de la memoria visual en este caso en aquellos sujetos que se encuentran bajo los efectos del alcohol durante la CAS descendente (0,86-0,79 g/L). Para evaluar la memoria declarativa a corto plazo Brumback, Cao y King (2007) y Cash y cols. (2015) utilizan el mismo test obteniendo el mismo resultado, los sujetos que realizan las tareas bajo los efectos del alcohol con unas CAS/CAP elevadas (0,8-0,9 g/L y 0,38 mg/L respectivamente) ejecutan peor que los placebo. Briñez-Horta y Oyuela-Vargas (2010) observan diferencias solamente entre el grupo control y la dosis de alcohol intermedia administrada (0,150 g/kg de peso) cuando evalúan la memoria declarativa a corto y medio plazo.

Por otro lado, las Tablas VI.4 (a, b, c y d) muestran aquellos estudios que no observan diferencias en la ejecución de las tareas entre aquellos sujetos que las realizan bajo los efectos del alcohol frente a los que no. Así pues, Holdstock y de Wit (2001) y Brumback, Cao y King (2007) no observan deterioro de la memoria a corto plazo realizando la misma tarea en aquellos sujetos que se encuentran bajo los efectos del alcohol (en el caso del primero no menciona la CAS o CAP y en el segundo bajo los efectos de la dosis más baja, CAS: 0,36-0,42 g/L). Moulton y cols. (2005), Söderlund y cols. (2005) y Schweizer y cols. (2006), tampoco observan un efecto deteriorante del alcohol administrándolo de forma aguda sobre diferentes subtipos de memoria (memoria verbal visoespacial, auditiva y asociativa entre otras). Cabe mencionar que en estos grupos los sujetos realizan las

tareas bajo una CAS de 0,8-0,9 g/L excepto el primer grupo que realizan las tareas bajo una CAS más baja (0,3 g/L) que el resto. Briñez-Horta y Oyuela-Vargas (2010) evaluaron la memoria declarativa a corto y medio plazo y no observan diferencias entre el grupo control y el grupo alcohol (ni con la dosis más baja administrada ni con la más elevada, 0,035 g y 0,3 g de alcohol/kg de peso respectivamente), tampoco se observan efectos dependientes del sexo.

Respecto a la memoria de trabajo, en las Tablas VI.3 (a, b, c y d) se muestran aquellos estudios que han encontrado que un consumo agudo de alcohol ejerce efectos deteriorantes sobre la memoria de trabajo cuando los sujetos se encuentran bajo la CAS máxima, Pihl y cols. (2003) y Sauls y cols. (2007) con una CAS de 0,8 g/L y de 0,9 g/L respectivamente. Grattan-Miscio y Vogel-Sprott (2005) solamente observa un deterioro en el desempeño de la tarea durante la CAS ascendente (0,68-0,86 g/L) y no al descender la CAS de nuevo hasta 0,64 g/L a diferencia de Schweizer y cols. (2006) que lo observan en la CAS descendente (0,86-0,79 g/L). A estos estudios, hay que sumar los resultados de Day y cols. (2013), ya que observan que a mayor nivel de alcohol (mayor CAP) se da una peor ejecución de la tarea, siendo la CAP media de 0,42 mg/L. Para evaluar la memoria de trabajo estos estudios mencionados utilizaron gran variedad de pruebas.

En las Tablas VI.4 (a, b, c y d) aparecen diversos autores, Moulton y cols., (2005), Paulus y cols. (2006), Sweizer y cols. (2006), Rose y Duka (2007) y Sauls y cols. (2007), que no observan diferencias en el desempeño de tareas neurocognitivas que evalúan la memoria de trabajo entre sujetos placebo y controles y los sujetos que han recibido como tratamiento alcohol. Cabe mencionar que las tareas se realizan bajo CAS muy diversas, así pues las CAS bajo las cuales se realizan las tareas son 0,3 g/L en el grupo

de Moulton y cols., (2005), 0,6 g/L en el caso de Paulus y cols. (2006), 0,93 g/L Sweizer y cols. (2006), 0,63 g/L en el caso de Saults y cols. (2007) y 0,73 g/L Rose y Duka (2007). El grupo de Saults y cols. (2007), cuando la CAS es de 0,9 g/L, no observa deterioro cuando las pruebas tratan de estímulos visuales y sí cuando se trata de secuencias, por lo que al parecer el alcohol no afectaría a la memoria de trabajo en general pero sí a las estrategias que el cerebro necesita para memorizar secuencias. El grupo de Grattan-Miscio y Vogel-Sprott (2005) observa diferencias en la ejecución de la tarea que evalúa la memoria de trabajo inmediata durante la CAS ascendente (0,68-0,86 g/L) pero no durante la CAS descendente, cuando la CAS baja hasta 0,64 g/L.

Igual que ocurre con los estudios que evalúan los efectos del consumo BD sobre la memoria, en aquellos que evalúan los efectos agudos del alcohol sobre la misma también podemos observar que no existe una tendencia clara que indique el deterioro en las memorias cuando el sujeto se encuentra bajo los efectos agudos del alcohol por lo que no podemos establecer una conclusión. Esto podría deberse a las diferencias en la selección de la muestra ya que como se puede observar existe un rango de edades muy amplio, el patrón de consumo previo de los sujetos puesto que no siempre se trata de un consumo BD y no hay un criterio uniforme, a la gran variedad niveles de CAS/CAP bajo los cuales se realizan las pruebas, este último es un dato de especial importancia a la hora de comparar estudios y por último no hay que olvidar la gran variedad de pruebas que se utilizan para medir las memorias.

1. EFECTOS NEUROCOGNITIVOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN ADULTOS.

Muchos de los sujetos adultos con problemas con el alcohol empiezan a beber cuando son adolescentes, hay estudios que relacionan la edad de inicio del consumo de alcohol con la existencia de problemas con el mismo en la edad adulta, es decir, cuanto antes se empiece a consumir alcohol mayor probabilidad existe de desarrollar una dependencia en la vida adulta (Hingson, Heeren y Winter, 2010). Harper, Kril y Holloway (1985) ya observaron, en la década de los 80, que adultos con alcoholismo crónico presentan una atrofia cerebral global o una reducción del volumen de los hemisferios cerebrales, presentando algunas estructuras como el cerebelo, el hipocampo o la corteza prefrontal un mayor deterioro respecto a otras (para una revisión ver Oscar-Berman y Marinkovic, 2007). Estudios de neuroimagen apuntan a que el consumo de alcohol produce una disminución del volumen de ambos hipocampos (De Bellis y cols., 2000) y de la corteza prefrontal (De Bellis y cols., 2005), con respecto al grupo control. Sin embargo, este menor volumen podría ser debido a otras causas ya que hay que tener en cuenta que los participantes presentaban, en general, trastornos psiquiátricos y un consumo de otras sustancias psicoactivas.

Se ha observado que estas estructuras (la corteza prefrontal y el hipocampo), tanto en animales como en humanos, están implicadas en el aprendizaje y la memoria (Zola-Morgan y Squire, 1993; Tulving y Markowitsch 1998; Baddeley, 2003; Conejo y cols., 2007; Teyler y Rudy, 2007). Además de observarse cambios morfológicos, se observa también un claro deterioro neurocognitivo en un 30-75% de alcohólicos crónicos (Corral-Varela y Cadaveira, 2002), afectando sobretodo a procesos como la

atención, la velocidad de procesamiento, las habilidades viso-espaciales, el aprendizaje, la memoria episódica o a las funciones ejecutivas (Parada y cols., 2007) entre las que se encuentra la memoria de trabajo (Goldman, 1990; Calvo-Botella, 2003). Este tipo de población (adultos alcohólicos), muestra a través de técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional (RMf), activaciones anómalas en la corteza prefrontal, en áreas parietales y cerebelares durante la realización de tareas visoespaciales, de memoria de trabajo y de reconocimiento de palabras (De Rosa y Sullivan, 2003; Desmond y cols., 2003; Pfefferbaum y cols., 2001b).

Existen diversas hipótesis que intentan dar explicación a los déficits cognitivos asociados al alcoholismo. La primera de ellas es la **Hipótesis de la vulnerabilidad del hemisferio derecho**, en ella se explica que el alcohol causa daños más pronunciados en el hemisferio derecho asociado a un mayor deterioro de aquellas funciones neuropsicológicas como por ejemplo las tareas visoespaciales, frente a las que dependen del hemisferio izquierdo, como por ejemplo las tareas verbales (Jenkins y Parsons, 1981; Tsagareli, 1995). La segunda es la **Hipótesis del daño cerebral difuso**, esta hipótesis propone que el abuso crónico de alcohol produce efectos neurotóxicos en todo el cerebro (de forma difusa) y no de forma específica, por lo se ven afectadas no solamente las tareas visoespaciales sino también las pruebas de memoria y verbales (Tivis y cols., 1995). Una tercera hipótesis es la **Hipótesis de la vulnerabilidad del lóbulo frontal**, que mantiene que el lóbulo frontal es más sensible a los efectos tóxicos del alcohol (Ratti y cols., 1999; Noel y cols., 2001). Esta hipótesis surge a partir de la observación de la existencia de similitudes en los déficits cognitivos entre pacientes con daño prefrontal y alcohólicos como por ejemplo dificultades de atención, memoria de trabajo, planificación y resolución de problemas (Oscar-Berman y Marinkovic, 2007). Recientes hallazgos con RMf

implican también a otras estructuras sensibles a los efectos del alcohol como el cerebelo (Sullivan y cols., 2000; Pfefferbaum y cols., 2001a; Desmond y cols., 2003). En los últimos años se ha observado que el cerebelo también participa en procesos cognitivos como las funciones ejecutivas, el lenguaje y la memoria (Sullivan y cols., 2003), por lo que la inclusión de estructuras cerebelares en aquellas funciones tradicionalmente asociadas a estructuras cortico-prefrontales es un hallazgo importante (para una revisión ver Scheurich, 2005). Esto nos lleva a la última de las hipótesis que intentan dar explicación a los déficits cognitivos asociados al alcoholismo, es la **Hipótesis de la implicación del circuito frontocerebelar** (Sullivan y Pfefferbaum, 2005), ésta se basa en la mayor vulnerabilidad de los lóbulos frontales y del cerebelo a los efectos neurotóxicos del alcohol. Se ha observado a través de estudios de neuroimagen funcional, que en adultos alcohólicos existe una mayor activación del circuito frontocerebelar diferente a la de los controles, mientras realizan una tarea de memoria de trabajo, esto se interpreta como un posible mecanismo que utilizaría el cerebro para compensar las estructuras o circuitos dañados por el alcohol y poder realizar las tareas utilizando estructuras como el cerebelo (Desmond y cols., 2003; Sullivan y cols., 2003).

Si tenemos en cuenta que un consumo intensivo durante la adolescencia puede llegar a interferir de manera importante en el normal desarrollo del cerebro y por tanto en un peor rendimiento en tareas neuropsicológicas en aquellos adultos que comenzaron a consumir durante la adolescencia respecto a los que lo hicieron más tarde (Tapert y cols., 2001) consideramos importante profundizar en los efectos que tiene el alcohol sobre el cerebro adolescente en el siguiente punto.

2. EFECTOS NEUROCOGNITIVOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN ADOLESCENTES.

Igual que ocurre en población adulta, en adolescentes, la mayor parte de los estudios que existen sobre los efectos que produce el alcohol en el cerebro se han realizado en animales, debido a causas metodológicas y éticas. El uso de modelos animales presenta la ventaja de poder ejercer el control sobre muchas de las variables que se escapan del control del investigador en el caso de los estudios en humanos. La mayoría de estudios en animales, sobretodo en roedores, han mostrado que el consumo intensivo e intermitente de alcohol durante la adolescencia produce déficits de memoria y de aprendizaje (Crews y cols., 2000; Pascual y cols., 2007; Crean y cols. 2010). Entre las causas que explican el origen de estos déficits se incluye el mayor daño estructural observado en roedores adolescentes comparado con los adultos expuestos a los mismos niveles de alcohol, sobretodo en regiones como la corteza prefrontal y el hipocampo (Crews y cols., 2000; Pascual y cols., 2014). García-Moreno y cols. (2001) observaron en ratas, a la edad temprana de 21 días, que la ingesta crónica de alcohol disminuía la actividad transcripcional en las neuronas del hipocampo (sobretodo en CA3), la transcripción determinaría de forma indirecta la síntesis de proteínas, moléculas esenciales en la formación de receptores como los GABA, por lo que se vería afectada la memoria a largo plazo. Otras de las explicaciones apuntan a la inhibición de la inducción de la LTP (potenciación a largo plazo) y los receptores NMDA (Loheswaran y cols., 2016), sobretodo en el hipocampo de las ratas adolescentes vs. adultas (Li, Wilson y Swartzwelder, 2002), así como el incremento de mediadores neuroinflamatorios en hipocampo, neocorteza y cerebelo (Pascual y cols., 2007). Actualmente, nuestro grupo de investigación, está evaluando si el

deterioro de memoria producido por el alcohol en patrón tipo BD se revierte administrando indometacina en ratones, un antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de la ciclooxigenasa (enzima mediadora en procesos inflamatorios).

La mayor parte de las investigaciones en humanos adolescentes, han puesto su foco en las regiones en maduración del cerebro adolescente como la corteza prefrontal, el hipocampo y más recientemente el cerebelo. Puesto que existen pocos estudios que se centren en población adolescente exclusivamente, incluiremos también aquellos con jóvenes adultos. En un reciente estudio longitudinal con adolescentes y jóvenes de entre 12 y 24 años de edad, tras 3 años de seguimiento, se muestra mediante técnicas de RM que los sujetos BD presentan un menor volumen de la sustancia gris, aunque podría parecer que es lo normal en el desarrollo del cerebro adolescente (debido al *prunning* de la sustancia gris que ocurre en esta etapa), se ha visto que se trata de una reducción más acelerada de lo que se consideraría normal, así como de un crecimiento de la sustancia blanca más lento de lo que también se consideraría normal, mostrando resultados similares a los que se pueden observar en adultos con alcoholismo crónico (Squeglia y cols., 2015). En la misma línea van otros estudios que muestran una reducción del volumen hipocampal, de la corteza prefrontal y del cerebelo de los adolescentes BD respecto a los no BD (para una revisión ver Jacobus y Tapert, 2013), o solo una reducción del hipocampo izquierdo en adolescentes BD sin problemas psiquiátricos ni policonsumo (Nagel y cols., 2005). La interrupción de la evolución normal en la maduración del cerebro adolescente podría ejercer un efecto negativo sobre la ejecución y desarrollo de habilidades cognitivas (Burgaleta y cols., 2014). Los resultados obtenidos con técnicas de neuroimagen se complementan con estudios neuropsicológicos que detallaremos en los puntos siguientes. Así pues, en

la presente investigación nos hemos centrado en los efectos que tiene el consumo de alcohol sobre la memoria de trabajo y la memoria visual inmediata por lo que nos centraremos en estas memorias. A la hora de ubicar anatómicamente estas memorias, nos encontramos por un lado diversas teorías que apuntan a que no se puede ubicar anatómicamente la memoria y el aprendizaje en una sola estructura (Tirapu-Ustárroz, Muñoz-Céspedes y Pelegrin-Valero, 2002). Con las técnicas de neuroimagen actuales, como la Tractografía o la RM con tensor de difusión, se puede ver la conectividad del cerebro como un todo y no como áreas aisladas (Wedeen y cols., 2012), no obstante, se han identificado diversas zonas del cerebro relacionadas con diferentes formas de memoria y la existencia de una organización geométrica del cerebro (Schmahmann y Pandya, 2006), así por ejemplo, el hipocampo se asocia a la memoria episódica, a la memoria visoespacial y el recuerdo consciente, mientras que la corteza prefrontal (CPF) está involucrado en las funciones ejecutivas como por ejemplo la planificación, el control atencional, la respuesta inhibitoria, la toma de decisiones o la memoria de trabajo entre otras. Así pues, desde un punto de vista funcional, se podría decir que la memoria de trabajo estaría asociada al corteza prefrontal y la memoria visual inmediata lo estaría al hipocampo, situado en el lóbulo temporal medial (Cabeza y Nyberg, 2000).

2.1. CONSUMO DE ALCOHOL Y MEMORIA VISUAL INMEDIATA.

La memoria se puede clasificar según el sistema sensorial implicado por lo que podemos hablar de memoria verbal (auditiva) o no verbal (visual), o según el tiempo que la información queda disponible, así pues podríamos hablar de memoria inmediata (memoria a corto plazo) que mantiene la información para ser utilizada de forma inmediata, o memoria

a largo plazo que permite el uso de aprendizajes anteriores, a su vez, subdividida en memoria episódica, semántica y procedural (Tulving, 1972).

Una de las memorias que nos ocupa el presente trabajo es la memoria visual inmediata (MVI), ésta describe la relación entre el procesamiento sensorial visual, la codificación, el almacenamiento y la recuperación inmediata de la información gráfica obtenida de objetos, lugares, animales, personas, etc. La MVI se ubica anatómicamente en el hipocampo (Cabeza y Nyberg, 2000), así como también la memoria espacial (Burguess, Maguire y O'Keefe, 2002). El hipocampo es una estructura esencial en el aprendizaje, la memoria declarativa y el recuerdo consciente (Zola-Morgan y Squire, 1993; Tulving y Markowitsch 1998; Teyler y Rudy, 2007) y está implicada en la formación de nuevas memorias y en el mantenimiento de las representaciones visoespaciales, también en el hipocampo se sitúa la base molecular del aprendizaje y la memoria, la LTP.

Los mecanismos a través de los cuales el alcohol produce el daño cerebral durante la adolescencia se han estudiado sobretodo en roedores y, aunque no se conocen en profundidad, se ha propuesto que la exposición con un patrón BD podría inducir daño cerebral por excitotoxicidad especialmente en neuronas piramidales del CA1 del hipocampo, sobretodo durante los períodos de abstinencia ya que es cuando se produce un aumento de los receptores NMDA del glutamato, (Nelson, Ur y Gruol, 2005; Hendricson y cols., 2007). Otra de las explicaciones apuntan a una activación de procesos neuroinflamatorios que producen muerte celular en el neocorteza, cerebelo e hipocampo tras la administración intermitente de alcohol en ratas (Blanco y cols., 2005; Fernandez-Lizarbe, Pascual y Guerri, 2009; Alfonso-Loeches y cols., 2010; Guerri y Pascual, 2010). También en primates adolescentes, el alcohol altera, en hipocampo, el nicho

neurogénico en CA1, pudiendo comprometer a largo plazo la función mnésica (Taffe y cols., 2010).

Se ha observado que el hipocampo de los adolescentes es más vulnerable a las alteraciones de memoria derivadas del consumo de alcohol respecto al adulto (Chin y cols., 2010). Estudios con ratas adolescentes muestran que tras la ingestión de dosis agudas de alcohol existe un bloqueo de la LTP en el hipocampo (Blitzer y cols., 1990), también si la ingestión es crónica (Roberto y cols., 2002) o con un patrón intermitente (Stephens y cols., 2005), siendo la inhibición de la LTP mayor en las adolescentes que en las adultas (Swartzwelder y cols., 1995 a, b). Así mismo, Crean y cols. (2010), en su estudio con monos rhesus adolescentes, observaron que la ingesta crónica de dosis elevadas de alcohol (3 gr/Kg peso de etanol diluido en refresco, 1 hora/día durante 5 meses) produce un menor rendimiento en la memoria visoespacial (situada en el hipocampo).

Si nos centramos en los estudios en humanos, aquellos que utilizan técnicas de neuroimagen, revelan una disminución bilateral del 10% del volumen hipocampal en adolescentes con trastorno de dependencia alcohólica o AUD (*Alcohol Use Disorder*) respecto a los grupos control (De Bellis y cols., 2000) o una reducción del volumen solamente del lado izquierdo del hipocampo (Nagel y cols., 2005). Los estudios neuropsicológicos no siempre reflejan el deterioro observado a través de técnicas de neuroimagen, ya que por ejemplo existen estudios en los que los sujetos no muestran diferencias en el rendimiento de una tarea de memoria de trabajo espacial a pesar de presentar menor activación en áreas frontales y cerebelo al realizar la tarea (Tapert y cols., 2004; Caldwell y cols., 2005). Diversos estudios que se centran en evaluar los efectos del alcohol, agudos o no, sobre la memoria visual y/o visoespacial nos muestran resultados contradictorios, ya que, en memoria visoespacial

algunos observan deterioro en aquellos sujetos con una historia de consumo BD (García-Moreno y cols., 2008, 2009; Scaife y Duka, 2009; Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011; Winward y cols., 2014), mientras que otros no (Hartley, Elsabagh y File, 2004; Squeglia y cols., 2011; Sneider y cols., 2013). En el caso de aquellos que miden memoria visual coinciden en no observar una relación entre el deterioro de esta y presentar un consumo de alcohol tipo BD (Hartley, Elsabagh y File, 2004; García-Moreno y cols., 2009; Parada y cols., 2011b; Mota y cols., 2013; Winward y cols., 2014). En cuanto a los efectos agudos sobre estas memorias también encontramos resultados diferentes, mientras algunos observan un deterioro bajo los efectos de una CAS elevada (Weisseborn y Duka, 2003; Schweizer y cols., 2006) otros no (Söderlund y cols., 2005). La escasez de estudios que evalúan la memoria visual (sobretudo a nivel de consumo agudo) hace que no podamos extraer conclusiones claras. Las diferencias en los resultados de estos estudios podrían tener origen en la metodología utilizada como por ejemplo la selección de la muestra (la edad, el consumo previo de alcohol o la comorbilidad de los sujetos, entre otros), o las diferentes pruebas utilizadas para medir las memorias. Sería necesario establecer un criterio de selección de las muestras y una metodología más uniforme para evitar una interpretación errónea de los resultados.

2.2. CONSUMO DE ALCOHOL Y MEMORIA DE TRABAJO.

La memoria de trabajo (MT) es parte de las funciones ejecutivas de un individuo e implica atención, concentración, control mental y razonamiento. Saults y cols. (2007) la definen como el mantenimiento temporal de una cantidad limitada de información que se encuentra disponible para usarla en tareas cognitivas, incluyendo la manipulación de

información previamente almacenada. Se trata de una combinación de almacenamiento de información nueva junto con algún tipo de manipulación cognitiva, guardada durante un breve período de tiempo en la consciencia. La MT depende de una red de conexiones muy amplia que incluye la corteza prefrontal (CPF) como “ejecutivo central” (Fuster, 2002; Baddeley, 2003). Esta región controla importantes funciones cognitivas como la planificación, la toma de decisiones, el control comportamental, los procesos de atención y la MT. Aunque sobretodo se ha estudiado la implicación del CPF en las tareas de MT visoespacial, la afección del cerebelo también se ha correlacionado con los déficits cognitivos en tareas visoespaciales y ejecutivas (Sullivan, 2003; Squeglia y cols. 2011).

El CPF, como se ha comentado en apartados anteriores, a diferencia de otras regiones cerebrales, presenta una maduración tardía y sigue madurando hasta los 18-21 años aproximadamente (Luna y cols., 2004; Blakemore y Choudhury, 2006; Casey y cols., 2008), es por esto que algunos autores apuntan a que es una diana especialmente sensible a los efectos neurotóxicos del alcohol. Los estudios en animales muestran que el CPF y el hipocampo sufren mayores daños si se inicia y mantiene un patrón de consumo de alcohol en atracón durante la adolescencia que si se hace cuando son adultos, en el caso de los animales adolescentes, estos déficits cognitivos además perduran en la adultez aunque ya no consuman alcohol (para una revisión ver Guerri y Pascual, 2010). Los mismos resultados obtuvieron White y cols. (2000), al comparar animales tratados con una dosis aguda en un modelo de consumo en atracón durante la adolescencia o durante la adultez, los primeros mostraron mayores déficits en MT que se mantuvieron aún cuando ya no estaban siendo tratados. Sin embargo, si la dosis de alcohol es moderada y no es en atracón, las ratas adultas o adolescentes tratadas no presentan estos déficits (Novier y cols., 2012).

En cuanto a las investigaciones realizadas en humanos, diversos estudios de neuroimagen observan en adolescentes con AUD un volumen del CPF reducido comparado con los controles y muestran una alteración en la activación de los patrones cerebrales normales observados a través de la RMf, mientras realizaban tareas de MT visoespacial respecto a sujetos control (De Bellis y cols., 2005; Medina y cols., 2008), siendo mayor el grado de la activación anormal cuanto más larga era la historia de consumo de alcohol. Estas alteraciones observadas en la RMf iban en consonancia con los déficits cognitivos observados en la ejecución de las tareas de MT (Tapert y cols., 2002). Caldwell y cols. (2005) y Tapert y cols. (2004) vieron, también en adolescentes con AUD, una menor activación en áreas frontales y en el cerebelo al realizar una tarea de MT espacial sin embargo no observaron un menor rendimiento de la tarea. No solamente se observan estos resultados en población clínica, ya que recientes estudios sugieren que los adolescentes humanos con patrón de consumo tipo BD muestran una activación menor del CPF, así como un menor volumen de CPF e hipocampo y como consecuencia una peor ejecución en MT visoespacial (para una revisión ver Guerri y Pascual, 2010). No está demasiado claro el origen de estos déficits, el grupo de Khurana y cols. (2012) observó que un funcionamiento pobre de la MT predecía un aumento en la frecuencia del uso del alcohol, por lo que algunos autores apuntan a que las deficiencias cognitivas podrían ser debidas al abuso de alcohol o podrían ser consecuencia de un déficit previo de los sujetos, aunque ninguno de ellos ha llegado a una conclusión definitiva al respecto (Tapert y cols., 2002; Nigg y cols., 2006; Squeglia y cols., 2009; Hanson y cols., 2011; Fernie y cols., 2013). Otros estudios muestran en adolescentes una fuerte relación entre el consumo BD y la impulsividad (White y cols., 2011; Adán, 2012; Adán, Navarro y Forero, 2016), mostrando además que aquellos sujetos con

rasgos de impulsividad elevados ejecutan peor en tareas que evalúan las funciones ejecutivas, entre las que se encuentra la MT (Goudriaan, Grekin y Sher, 2011; López-Caneda y cols., 2014).

Sin embargo, no siempre se observan déficits, Crego y cols. (2010) observaron que existía una menor activación del CPF sin mostrar déficits en la ejecución de las tareas de MT. Otros estudios tampoco observan déficits en la ejecución de tareas de MT entre sujetos con consumo BD y aquellos que no consumen (Hartley, Elsabagh y File, 2004; Johnson y cols., 2008; Xiao y cols., 2009). Boelema y cols. (2015) y Mota y cols. (2013), en sus estudios longitudinales, no observaron una peor ejecución de la MT en consumidores habituales BD, aunque cabe mencionar que incluían población consumidora de cannabis, sustancia que podría influir en los resultados. Algunos autores apuntan a que el hecho de no observar déficits en la ejecución de MT podría ser debida a la existencia de una reorganización neuronal que compensaría los efectos nocivos del alcohol en aquellos circuitos cerebrales afectados por el alcohol (Desmond y cols., 2003). Esta explicación se ve reforzada por varios estudios que muestran, a través de pruebas con RMf, que ante algunas tareas cognitivas, asociadas a estructuras corticales y prefrontales, se produce una mayor activación de circuitos cortico-cerebelares, esto sugiere una respuesta compensatoria en sujetos que abusan del alcohol (para una revisión ver Scheurich, 2005).

No solamente se estudia el efecto que tiene presentar una historia de consumo de alcohol, también se han realizado estudios que evalúan los efectos agudos del alcohol sobre la MT. Day y cols. (2013), observan que a mayor nivel de alcohol (mayor CAP) se da una peor ejecución de la tarea, siendo la CAP media de 0,42 mg/L. Otros trabajos sin embargo, como los de Moulton y cols. (2005), Paulus y cols. (2006), Sweizer y cols. (2006), y Rose y Duka (2007) no observan diferencias en el desempeño de tareas

neurocognitivas que evalúan la MT entre sujetos placebo (controles) y los sujetos que han recibido como tratamiento alcohol. Como habíamos mencionado en el punto anterior, existen estudios que evalúan la memoria durante el ascenso y el descenso de la CAS, se ha observado que las funciones ejecutivas entre las que se encuentra la MT sufren un mayor deterioro durante la CAS ascendente (Jones, 1973; Grattan-Miscio y Vogel-Sprott, 2005). Pihl y cols. (2003) y Schweizer y cols. (2006) en cambio observan este deterioro en la CAS descendente.

Estas diferencias existentes entre aquellos que observan un deterioro y los que no pueden tener explicación por la diferente metodología utilizada, así por ejemplo, Jones (1973) utiliza los mismos sujetos para evaluar durante la CAS descendente y ascendente mientras que Pihl y cols. (2003) y Schweizer y cols. (2006) utilizan sujetos diferentes, otro ejemplo podría ser la elección de las edades en las que se encuentra la muestra, Johnson y cols. (2008) realiza las pruebas con adolescentes de 16 años mientras que Townshend y Duka (2005) amplía el rango de edad hasta los 30 años. El consumo previo de los sujetos sería un factor esencial que podría influir en los resultados, Heffernan y cols. (2010) tienen en cuenta el consumo de los últimos 4 años, Sneider y cols. (2013) los últimos 6 meses y Johnson y cols. (2008) solamente el último mes. El uso de otras drogas podría también enmascarar los efectos del alcohol sobre la memoria, así pues, existen numerosos estudios en los que los sujetos son consumidores habituales y/o esporádicos de cannabis (Parada y cols., 2011b, 2012; Mota y cols., 2013; Boelema y cols., 2015) y/o otras drogas (Holdstock y de Wit, 2001). En el caso de aquellos estudios que administran alcohol es importante tener en cuenta los niveles o tasa de alcoholemia bajo la que se realizan las pruebas neuropsicológicas (CAS o CAP) para establecer comparaciones con otros (Breslin y cols., 1997).

Aunque no existe unanimidad en los resultados, muchos autores apuntan que consumir alcohol en atracción produce algún tipo de deterioro de las funciones cognitivas necesarias para realizar las tareas de MT. Es importante realizar investigaciones sobre la naturaleza y el alcance de este deterioro así como establecer un criterio unificado a la hora de seleccionar las muestras y controlar al máximo las variables que puedan llevar a error en la interpretación de los resultados, es por eso que en el presente estudio se han incluido unos criterios de selección muy estrictos con el fin de evitar posibles interferencias en los resultados (Cadaveira, 2009).

VII. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

“Imaginada la hipótesis, menester es someterla a la sanción de la experiencia, para lo cual escogemos experimentos u observaciones precisas, completas y concluyentes.”

Santiago Ramón y Cajal

A partir de la obra del fisiólogo y médico francés Claude Bernard (1813-1878) se diferencian en la investigación experimental tres etapas generales: la observación, la hipótesis y la comprobación. Ante la observación de un hecho, nos planteamos cómo y porqué ha sucedido. Así pues, para la planificación de la investigación nos hemos planteado unos objetivos que se enumeran más abajo, así como las hipótesis que harán de guía y serán contrastadas. La palabra hipótesis viene del griego “*hypothesis*” que significa suponer o poner bajo consideración, por tanto es una solución provisional al problema, que será verificada como válida o no a lo largo de la investigación permitiendo generar conocimiento científico (Hernández, Fernández y Baptista, 2010).

La observación de una mayor vulnerabilidad de los adolescentes a los efectos neurotóxicos del alcohol BD, la asociación de estos efectos con variables fisiológicas (e.g. Evans y cols., 2012; Goslawski y cols., 2013; Wellman y cols., 2016) y cognitivas (e.g. Pascual y cols., 2007; Squeglia y cols., 2009; Parada y cols., 2011a; Peeters y cols., 2014), la mayor sensibilidad de las mujeres (Witt y cols., 2007; Alfonso-Loeches y cols., 2013) y sobretodo la escasez de estudios que evalúen estos efectos, nos ha llevado a plantearnos los siguientes objetivos en la presente Tesis Doctoral.

Así pues, nuestro **objetivo principal** fue determinar, en adolescentes tardíos (18-19 años), los efectos agudos de diferentes dosis de alcohol y la historia de consumo de alcohol tipo BD sobre variables fisiológicas como la

PA y la FC y sobre variables cognitivas como la MVI y la MT, teniendo en cuenta también si estos efectos podrían ser dependientes del género. Los **objetivos específicos** se enumeran a continuación:

OBJETIVO 1. Determinar en varones y en mujeres adolescentes las consecuencias de presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD, iniciada a edad temprana y mantenida al menos durante el último año, sobre variables fisiológicas (PA y la FC) y variables cognitivas (MVI y la MT).

OBJETIVO 2. Determinar y comparar los efectos de diferentes dosis de alcohol en varones y en mujeres adolescentes consumidores habituales de alcohol tipo BD y no consumidores sobre variables fisiológicas (PA y FC) y variables cognitivas (MVI y MT).

OBJETIVO 3. Determinar si los efectos observados en las variables fisiológicas y cognitivas registradas son dependientes del sexo.

OBJETIVO 4. Estudiar si existe tolerancia a los efectos del alcohol sobre las variables fisiológicas y cognitivas registradas.

Partiendo de estos objetivos, las **hipótesis** a contrastar son las siguientes:

HIPÓTESIS 1. Si la población adolescente es sensible al patrón de consumo BD, entonces tanto en varones como en mujeres, presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD iniciada a edad temprana y mantenida al menos durante el último año de la adolescencia modulará variables fisiológicas como la PA y la FC y se asociará a un menor rendimiento en procesos cognitivos como la MVI y la MT.

HIPÓTESIS 2. Si los varones y las mujeres adolescentes son sensibles a los efectos tóxicos del alcohol, entonces una alta dosis de alcohol en consumidores habituales de alcohol tipo BD y no consumidores modulará variables fisiológicas como la PA y la FC y se asociará a un menor rendimiento en procesos cognitivos como la MVI y la MT.

HIPÓTESIS 3. Si los varones y las mujeres adolescentes son sensibles a los efectos tóxicos del alcohol, entonces una dosis de alcohol BD en consumidores habituales de alcohol tipo BD modulará variables fisiológicas como la PA y la FC y se asociará a un menor rendimiento en procesos cognitivos como la MVI y la MT.

HIPÓTESIS 4. Si los varones y mujeres adolescentes son sensibles a los efectos tóxicos del alcohol, entonces se observará ante diferentes índices alcohólicos un efecto modulador sobre las variables fisiológicas (PA y FC) y deteriorante sobre las variables cognitivas (MVI y MT) dependiente del índice alcohólico registrado.

HIPÓTESIS 5. Si los efectos cognitivos y fisiológicos observados son dependientes del sexo, entonces las mujeres serán más vulnerables que los varones a los efectos deteriorantes del alcohol por lo que mostrarán una mayor modulación de las variables fisiológicas como la PA y la FC, así como un menor rendimiento en procesos cognitivos como la MVI y la MT.

HIPÓTESIS 6. Si no se observa un deterioro de la MVI y la MT bajo los efectos agudos del alcohol en varones y en mujeres con historia de consumo, y sí que se observa cuando no hay historia de consumo BD, podremos hablar de la existencia de tolerancia, en sujetos consumidores habituales BD.

Para contrastar estas hipótesis de trabajo se llevaron a cabo cinco **experimentos**:

EXPERIMENTO 1. Se administró una dosis fija y elevada de alcohol (120ml) diluido en refresco o refresco, a varones sin y con historia de consumo BD. En el Experimento 1 se realizaron los análisis estadísticos de las variables fisiológicas y cognitivas y se contrastaron las hipótesis 1, 2 y 6.

EXPERIMENTO 2. Se administró una dosis fija y elevada de alcohol (120ml) diluido en refresco o refresco, a mujeres sin y con historia de consumo BD. Se realizaron los análisis estadísticos de las variables fisiológicas y cognitivas y se contrastaron las hipótesis 1, 2 y 6.

EXPERIMENTO 3. Se seleccionaron varones y mujeres sin y con historia de consumo BD de los Experimentos 1 y 2 a los que se les administró una dosis fija y elevada de alcohol (120ml) diluido en refresco o refresco. En el caso de aquellos sujetos que ingirieron alcohol, se seleccionaron varones y mujeres que presentaron tasas de alcoholemia similares, sin diferencias estadísticamente significativas. Los análisis estadísticos se realizaron conjuntamente con el fin de evaluar si los efectos cognitivos y fisiológicos derivados del consumo de alcohol eran dependientes del sexo. Se contrastaron las hipótesis 1, 2, 5 y 6.

EXPERIMENTO 4. Se administró una dosis BD de alcohol diluido en refresco en función del peso corporal (0,9 g de alcohol/kg en varones y 0,8 g de alcohol/kg en mujeres) en sujetos de ambos sexos con historia de consumo BD. Se administró refresco a hombres y mujeres abstemios. Al administrar estas dosis de alcohol los niveles de CAS previsiblemente alcanzarían los niveles BD, niveles iguales o superiores a 0,8 g/L (g de etanol por litro de sangre), según NIAAA (2004), equivalentes aproximadamente a una CAP de

0,4 mg/L (mg de etanol por litro de aire espirado). La CAP fue similar entre ambos sexos, de modo que se compararon hombres y mujeres (a diferencia de los Experimentos 1 y 2). Puesto que no se administró alcohol a aquellos sujetos sin historia de consumo, por motivos éticos, la variable historia de consumo no fue susceptible de estudio. Se contrastaron las hipótesis 3 y 5.

EXPERIMENTO 5. Con el fin de comparar el efecto de diferentes índices alcohólicos sobre las variables fisiológicas y cognitivas estudiadas, se seleccionaron sujetos del Experimento 3 y 4, sin tener en cuenta las pequeñas diferencias en el procedimiento (ingestión de dosis fija de alcohol o en función del peso corporal) y teniendo en cuenta únicamente el índice alcohólico generado por la ingesta de alcohol. No se administró alcohol a aquellos sujetos sin historia de consumo, por lo que la variable historia de consumo no fue susceptible de estudio. Por tanto, se administró a hombres y mujeres una dosis fija y elevada de alcohol (120ml) o una dosis BD de alcohol por peso (0,9/0,8 g de alcohol/kg en varones y mujeres respectivamente) diluida en refresco. El grupo de abstemios recibió un refresco. Se obtuvieron 3 rangos de CAP (0 mg/L; 0,15-0,26 mg/L; 0,27-0,55 mg/L) sin diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres para cada rango. Se contrastaron las hipótesis 4 y 5.

La presente investigación se ha realizado respetando los principios que se enuncian en la Declaración de Helsinki y en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos. Así mismo, se cumplen los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, contando además con la aprobación del “Comité Ético de Investigación en Humanos” de la Universitat de València.

VIII. MARCO EXPERIMENTAL

1. MATERIAL Y MÉTODOS.

1.1. MUESTRA.

La muestra estaba formada por 202 participantes (93 varones y 109 mujeres), era homogénea en cuanto a edad, nivel de estudios y otras variables que se controlaron y que formaban parte de los criterios de inclusión y exclusión. Todos ellos eran adolescentes voluntarios de 18-19 años (estudiantes universitarios y de ciclos de grado superior de la ciudad de Valencia y alrededores). Fueron reclutados mediante un autoinforme (aplicado en las aulas de la Universitat de València, Universitat Politècnica de València y en Centros de Formación Profesional de Valencia y alrededores).

En el caso de la muestra formada por mujeres se tuvo en cuenta que el ciclo menstrual es uno de los procesos donde las hormonas pueden modificar los procesos biológicos y cognitivos. Con el fin de que las diferentes variables registradas no se vieran afectadas por este factor, en todos los grupos de mujeres del presente estudio hubo representación contrabalanceada de mujeres en todas las fases del ciclo menstrual (fase lútea y fase folicular), así como de aquellas que tomaban anticonceptivos orales. Otro factor que se tuvo en cuenta fue la dependencia al alcohol en aquellos sujetos (tanto varones como en mujeres) que presentaban una historia de consumo de alcohol previa. Los sujetos del presente estudio debían presentar una puntuación en el AUDIT inferior a 16 para evitar la sospecha de la existencia de una dependencia al alcohol, se excluyeron 2 participantes (un varón y una mujer) por este motivo, de modo que los adolescentes de la presente muestra no presentaban una dependencia al alcohol. Los sujetos que presentaban puntuaciones inferiores a 16 en el test

AUDIT podían presentar un consumo problemático de alcohol, en varones la puntuación AUDIT para presentar un consumo problemático es ≥ 8 y en mujeres ≥ 6 . Con el fin de evitar que este factor pudiera influir en las variables registradas, todos los grupos con historia de consumo previa se contrabalancearon de modo que hubo una representación tanto de sujetos que presentaban un consumo problemático como de sujetos que no presentaban un consumo problemático (según la puntuación AUDIT) siendo la media de los varones de $7,71 \pm 0,45$, mientras que en las mujeres fue de $6,3 \pm 0,35$.

De un total de 1100 autoinformes cumplimentados y tras la entrega voluntaria del mismo se seleccionaron 384 autoinformes y se descartaron 716 sujetos que no cumplían los criterios de inclusión o cumplían alguno/s de los criterios de exclusión. Los criterios de inclusión y exclusión aplicados a la muestra de esta investigación fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- ✓ Tener 18-19 años de edad (la media de edad de la muestra finalmente seleccionada fue de $\bar{X} = 18,24 \pm 0,04$). La mayoría de sujetos comenzaron a consumir alcohol a edades muy tempranas, sin embargo, la legislación española vigente no permite tomar alcohol hasta cumplida la mayoría de edad por lo que se restringieron las edades de los participantes a 18 y 19 años para la realización del estudio.
- ✓ Presentar un Índice de masa corporal (IMC) saludable según las tablas de percentiles específicas para adolescentes (la media del IMC en nuestros sujetos fue de $\bar{X} = 22,91 \pm 0,97$ en varones y $\bar{X} = 21,54 \pm 0,24$ en mujeres). El IMC para niños, adolescentes y adultos se calcula de la misma manera, pero los criterios de interpretación de resultados son

distintos, así pues, en chicos/as adolescentes se usan percentiles específicos con respecto a la edad y el sexo debido a que la cantidad de grasa corporal varía con la edad y el sexo. El percentil indica la posición del IMC del sujeto en comparación con otros del mismo sexo y edad.

- ✓ No padecer o haber padecido enfermedades físicas o trastornos mentales que puedan interferir en los resultados de los experimentos (informar de estar en buen estado de salud física y psicológica).
- ✓ En el caso de los sujetos consumidores, debían presentar un patrón BD, con las características siguientes:
 - Un consumo mínimo de 5 o más UBEs en hombres y 4 o más UBEs en mujeres por ocasión.
 - Una frecuencia media de consumo de 3 fines de semana al mes.
 - Las UBEs deben consumirse en un tiempo corto (2-3 horas).
 - El Inicio del consumo de alcohol debía situarse entorno los 12-16 años (la media de edad de inicio de consumo fue de $\bar{x} = 14,7 \pm 0,11$).
 - Haber mantenido un consumo de alcohol tipo BD durante el último año.
 - No presentar problemas con la PA y la FC (sujetos normotensos y con valores de FC normales).

Criterios de exclusión:

- ✓ Sujetos con historia de consumo de alcohol previa tipo BD con una puntuación en el test AUDIT ≥ 16 (este criterio se aplicó en el momento de la realización de las pruebas).
- ✓ El consumo habitual de bebidas alcohólicas entre semana puesto que este ya no se considera patrón BD.

- ✓ Consumo habitual y/o puntual (durante los días anteriores a realización de las pruebas) de medicamentos recetados o no (en las mujeres no era criterio de exclusión el uso de anticonceptivos). Sirva como ejemplo la toma de medicamentos en forma de inhaladores como los antihistamínicos, que pueden dar resultados superiores a los reales en la medición de alcohol en aire espirado.
- ✓ Historial de enfermedades físicas o mentales diagnosticadas por un profesional de la salud y/o presentar sintomatología física o mental (e.g. ansiedad, etc.).
- ✓ Presentar parentesco de primer grado con problemas de alcoholismo.
- ✓ Presentar un historial de consumo mantenido o puntual de otras sustancias psicoactivas diferentes al alcohol (e.g. cannabis, cocaína, etc.) con la excepción del tabaco (se aceptaba el consumo de un máximo de 10 cigarrillos al día, solamente 12 de los sujetos presentaban este perfil) y café u otras bebidas estimulantes (menos de 2 consumiciones al día).
- ✓ Tener un patrón de sueño irregular o no reparador que pudiera interferir en las tareas que evalúan la memoria.

Tras la recogida de los autoinformes, aquellos sujetos que cumplían los criterios de inclusión (y no los de exclusión) y que habían confirmado su asistencia al experimento eran clasificados en función de:

- ✓ La historia de consumo: Sin historia de consumo, **SIN** vs. Con historia de consumo, **CON**
- ✓ EL sexo: Varones, **V** vs. Mujeres, **M**

- ✓ El tratamiento que iban a recibir: el tratamiento fue de Alcohol en dosis fija, **Afijo** (en los Experimentos 1, 2 y 3) o Alcohol por peso, **Apeso** (en el caso del Experimento 4), ambos vs. Refresco, **R**.
- ✓ De la CAP obtenida. En el caso del Experimento 5, la clasificación se realizó posteriormente a la administración de los tratamientos (R, Afijo o Apeso) en función de la CAP obtenida. Se distribuyeron en tres grupos y cuyos rangos se eligieron teniendo en cuenta los índices alcohólicos permitidos por la legislación española para la conducción de vehículos (conductores con más de dos años de antigüedad del permiso de conducir, CAP de 0,25 mg/L y conductores noveles CAP de 0,15 mg/L): **IA 0** (0 mg/L) vs. **IA 1** (0,15-0,25 mg/L) vs. **IA 2** (0,27-0,55 mg/L).

A continuación explicamos con más detalle las características de los sujetos clasificados en función de la historia de consumo y sus tratamientos:

Sujetos sin historia de consumo de alcohol previa:

Varones y mujeres abstemios/as o no consumidores/as que recibieron refresco o alcohol (el tratamiento alcohol solamente se administró en los Experimentos 1, 2 y 3). En el caso de los sujetos a los que se les administró alcohol, era requisito por razones éticas que hubieran consumido alcohol aunque de forma muy esporádica, como máximo una o dos veces al año, así pues, en el caso de las mujeres, su consumo esporádico era de ≤ 1 UBE/año y en el caso de los hombres se amplió a ≤ 2 UBEs/año debido a la escasez de sujetos con estas características. En el caso del Experimento 4 y 5 se decidió administrar solamente refresco a este grupo por motivos éticos, puesto que la dosis de alcohol al ser en función

del peso corporal era demasiado elevada y este grupo de sujetos nunca había ingerido tales cantidades de alcohol. El criterio “abstemio” solo se aplicó al grupo al que se le administró como tratamiento refresco.

Sujetos con historia de consumo de alcohol previa:

Sujetos (hombres y mujeres) con historia de consumo previa, es decir, que presentaban una historia de consumo previa tipo BD y que recibieron refresco o alcohol. Estos debían presentar una edad de inicio temprana en el consumo de alcohol (la media fue de $\bar{x}=14,7\pm 0,11$), con un patrón tipo BD de 5 o más UBEs en hombres y 4 o más UBEs en mujeres por ocasión, consumiendo una media de tres fines de semana al mes. Este patrón debía mantenerse durante el último año y hasta la actualidad. Este grupo de sujetos también se dividió según la puntuación AUDIT obtenida, contrabalanceando todos los grupos, en sujetos con un consumo problemático de alcohol ($\geq 8/6$ en hombres y en mujeres respectivamente) y con un consumo no problemático ($< 8/6$ en hombres y en mujeres respectivamente), recordemos que aquellos con puntuaciones AUDIT ≥ 16 fueron excluidos de las pruebas.

La muestra estaba compuesta por un total de 384 sujetos, de los cuales se redujeron a 208 (96 varones y 112 mujeres) por motivos generales de no asistencia a las pruebas (Figura. VIII.1.). A los participantes seleccionados se les realizó una entrevista telefónica para corroborar los datos del autoinforme y asegurarnos que se cumplieran los criterios de inclusión/exclusión, garantizando de este modo la fiabilidad de las respuestas. Estos sujetos acudieron a las instalaciones a realizar las pruebas y una vez allí se descartaron 6, tres varones y tres mujeres. En el caso de los

3 varones la no inclusión se realizó por presentar una tasa cardíaca elevada, una presión arterial elevada y una puntuación en el test AUDIT mayor a 16 respectivamente. Dos de las mujeres presentaban un peso inferior al reportado en el autoinforme, siendo su IMC demasiado bajo (ambas con un IMC=16), la otra mujer presentaba una puntuación en el test AUDIT superior a 16.

Finalmente, la muestra la conformaron 202 sujetos, de los cuales eran 93 varones y 109 mujeres que se distribuyeron en diferentes grupos acorde con sus hábitos de consumo y sexo.

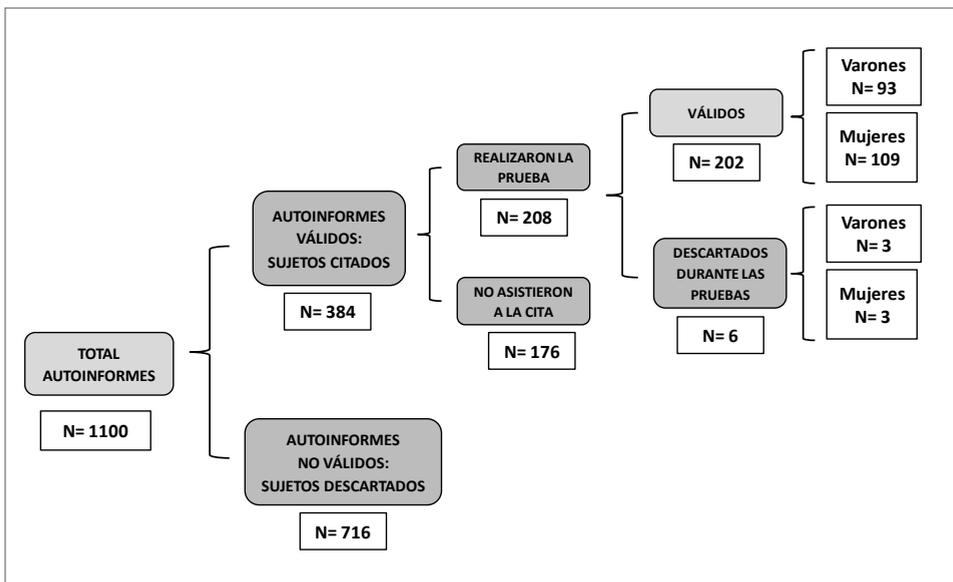


Figura VIII.1. Esquema de la muestra experimental.

1.2. MATERIALES.

Durante la realización del experimento se utilizaron diferentes materiales (Figura VIII.2). Todos estos materiales se describen con más detalle a continuación.

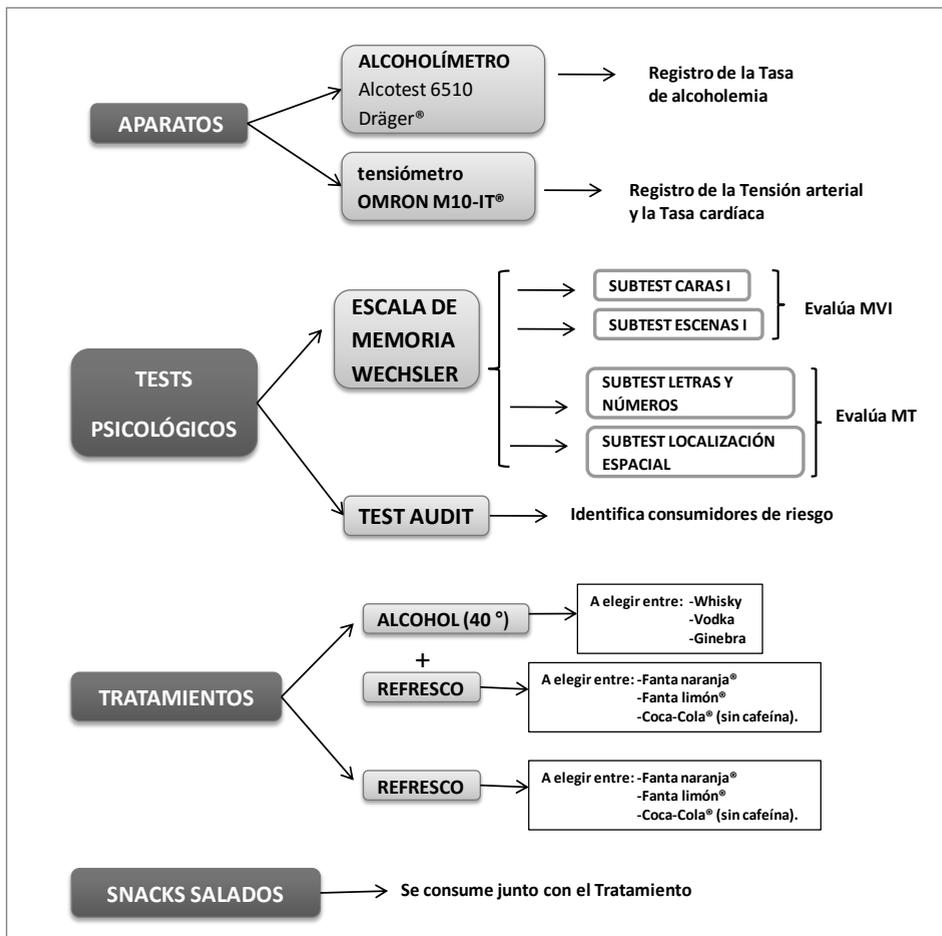


Figura VIII.2. Materiales utilizados para la realización de los experimentos.

1.2.1. APARATOS.

➤ **Alcoholímetro:**

El alcoholímetro Alcotest 6510 Dräger® se utilizó para medir la tasa de alcoholemia o concentración de alcohol por volumen de aire espirado (CAP) en mg/L. Antes de la medición se le pidió al sujeto que se enjuagara la boca con agua para eliminar los restos de alcohol de la mucosa bucal, con el fin de evitar una alteración en la lectura de resultados. Se tomaron medidas repetidas de la CAP de cada sujeto. La primera de las medidas se les tomó al principio de la prueba para verificar que no habían ingerido alcohol durante la comida (es decir, 0,0 mg/L), a los 10 minutos de iniciado el tratamiento se les midió repetidamente cada 5 minutos hasta el comienzo de las pruebas, una vez se iniciaron las pruebas se tomaron 3 medidas: al principio de las mismas, entre las pruebas de “Escenas I” y “Letras y Números” y al finalizar el experimento, con ellas se calculó la CAP media que presentaban los sujetos durante la realización de las pruebas. El motivo de realizarlo de este modo fue asegurarnos que los sujetos realizaban las pruebas mientras presentaban los niveles máximos de concentración de alcohol para cada individuo, ya que la concentración en sangre ante una misma ingesta de etanol, dependerá del metabolismo de cada sujeto, del sexo, del agua/grasa corporal, entre otras variables. En algunos casos (como ya se ha comentado anteriormente) se empezaron las pruebas antes de los 20 minutos al detectar que los niveles de alcohol empezaban a descender.

➤ **Tensiómetro OMRON M10-IT®:**

Se trata de un monitor de presión arterial digital automático de brazo que mide la PA (en mmHg) y la FC o pulso (en pulsaciones/min). El monitor

está clínicamente validado según el Protocolo Internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión (Topouchian y cols., 2011).

Las medidas de PA y FC fueron tomadas a los sujetos una vez transcurridos 20 minutos de la aplicación del tratamiento (cuando se alcanzaron los niveles máximos de alcohol en sangre). Se consideran valores de PA normales aquellos en que la PAS se sitúa por debajo de 139 mmHg y la PAD por debajo de 89 mmHg, mientras que se consideran valores de PA elevados la PAS por encima de 140 mmHg y la PAD por encima de 90 mmHg (O'Rourke y Adji, 2013). En el caso de la FC se consideran valores normales los comprendidos entre 60-100 pulsaciones/min para niños mayores de 10 años y adultos (grupo en el que se encontrarían los adolescentes). En el caso de sujetos atletas, la FC puede estar entre 40-60 pulsaciones/min (Bernstein, 2011).

1.2.2. TEST PSICOLÓGICOS.

➤ *Escala de memoria Wechsler III (WMS-III):*

La Escala de memoria Wechsler III o WMS-III (Wechsler, 2004), es un instrumento clínico de aplicación individual diseñado para medir tres tipos de memoria: inmediata, demorada y memoria de trabajo, en las modalidades auditiva y visual. La aplicación se dirige a adolescentes y adultos (de entre 16 y 89 años). El WMS-III contiene un total de 11 subtest, de los cuales se utilizaron 4: el subtest "Caras I" y el subtest "Escenas I" para evaluar la memoria visual inmediata y el subtest "Letras y Números" y el subtest "Localización Espacial" para evaluar la memoria de trabajo. Los cuatro subtest del WMS-III los realizaron todos los sujetos transcurridos 20 minutos después del tratamiento.

Evaluación de la memoria visual inmediata (MVI):

Para evaluar la MVI (la habilidad de recordar información inmediatamente después de la presentación visual) utilizamos el subtest “Caras I” (MVI-Caras) y el subtest “Escenas I” (MVI-Escenas). Estas pruebas nos proporcionaron información sobre el funcionamiento del hipocampo al ser un tipo de memoria dependiente de esta estructura:

- Subtest MVI-Caras: Se utilizó para evaluar el reconocimiento inmediato. Al sujeto se le presentaron 24 caras durante 2 segundos cada una. Al finalizar la presentación se le enseñaron 48 caras más (donde se incluyeron las 24 anteriores). En esta segunda presentación el sujeto debía reconocer las que aparecían y las que no en la primera presentación.

- Subtest MVI-Escenas: Se utilizó para evaluar el recuerdo inmediato. El sujeto debía recordar toda la información posible de 4 imágenes consecutivas (presentadas durante 10 segundos cada una) en las que aparecían distintos miembros de una familia (el abuelo, la abuela, el padre, la madre, el niño, la niña y el perro) en distintas situaciones con el nombre de “Merienda”, “Grandes almacenes”, “Jardín” y “Comida”. Al finalizar la presentación se le preguntó al sujeto qué miembros de la familia aparecían en cada una de ellas, qué hacían y en qué posición espacial se encontraban.

Evaluación de la memoria de trabajo (MT):

Para evaluar la MT (la habilidad de guardar y procesar durante un breve tiempo la información proveniente de los registros sensoriales) utilizamos el subtest “Letras y Números” (MT-LyN) y el subtest “Localización Espacial” (MT-LoEs), que se describen a continuación. Estas pruebas

proporcionaron información sobre el funcionamiento de la corteza prefrontal (Cabeza y Nyberg, 2000):

- Subtest MT-LyN: Se utilizó para evaluar MT auditivo-verbal. El sujeto debía ordenar y enunciar verbalmente secuencias de letras y números desordenados que eran leídos por el experimentador. Primero debía ordenar los números en orden creciente de menor a mayor y después las letras alfabéticamente. Por ejemplo, si la secuencia leída por el experimentador era “A-4-T-J-2” el sujeto debía contestar “2-4-A-J-T”. La prueba consta de 7 bloques de secuencias con 3 intentos cada bloque, dichas secuencias con un número creciente de ítems. Cuando el sujeto fallaba los 3 intentos de un bloque se daba por finalizada la prueba.

- Subtest MT-LocEsp: Se utilizó para evaluar la MT visoespacial. El experimentador tocaba una serie de cubos y el participante debía reproducir la misma serie y en el mismo orden, siendo el número de cubos creciente para cada serie. Este subtest se subdividía en dos pruebas a su vez, en la primera se tocaban los cubos en el mismo orden (orden directo) y en la segunda el sujeto debía tocar los cubos en orden inverso. Cada prueba estaba formada por 8 bloques de secuencias (con un número creciente de ítems) con 2 intentos por cada bloque. La suma de las puntuaciones obtenidas en el orden directo e inverso representaba la puntuación total.

En cada uno de los subtest, cada sujeto obtenía una puntuación directa que se transformaba en puntuación escalar, teniendo en cuenta el grupo de edad en el que estaban comprendidos los sujetos (en nuestro caso para el grupo de edad comprendido entre 18 y 19 años). Para obtener el CI y el Centil de la MVI y la MT se sumaron las puntuaciones escalares obtenidas en los subtest MVI-Caras y Escenas I y en los subtest MT-LyN y MT-LocEsp respectivamente.

➤ **Test AUDIT:**

El Test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test; Saunders y cols., 1993) es un cuestionario que permite identificar con fiabilidad a los consumidores de riesgo, de modo que es una herramienta para la identificación de las personas con riesgo de desarrollar problemas con el alcohol. Es la herramienta de detección mejor valorada y más utilizada, además este test es recomendado por la OMS y el Ministerio de Sanidad y Consumo español para detectar trastornos por consumo de alcohol. Su fiabilidad y validez han sido establecidas en estudios de investigación llevados a cabo en diversos ámbitos y en muchos países diferentes.

El test AUDIT presenta 10 ítems en los que se registran variables relacionadas con la ingestión de alcohol como la frecuencia, la cantidad, el patrón de consumo o la edad de inicio de consumo de alcohol, entre otras. Los resultados se sitúan en un rango de 0 a 40 puntos. La puntuación total del cuestionario establece para cada individuo el nivel de riesgo relacionado con el alcohol, cuando las puntuaciones en hombres son ≥ 8 y en mujeres ≥ 6 indica un consumo de riesgo o perjudicial (Pérula de Torres y cols., 2005) y por tanto la presencia de un riesgo de desarrollar problemas con el alcohol. Cuando las puntuaciones son mayores a 16, independientemente del sexo, se relaciona con la existencia de una dependencia al alcohol (Miller y cols., 1992).

Este test se consideró apropiado para este estudio puesto que toma como referencia 1UBE = 10 g de alcohol (valor en España, a diferencia de otros países). Se utilizó la versión en castellano (Contel-Guillamón y cols., 1999). En nuestro estudio el test AUDIT solo lo cumplimentaron los grupos que presentaban un historial de consumo de alcohol.

1.2.3. TRATAMIENTO.

➤ ***Tratamiento refresco:***

Los refrescos se administraron en envases de 330 ml de Fanta naranja[®], Fanta limón[®] o Coca-Cola[®] (sin cafeína). El tratamiento se administró a varones y mujeres con y sin historia de consumo. El refresco lo debían beber en su totalidad y en el plazo máximo de 20 minutos.

Dos fueron los motivos por los que se eligió ofrecer Coca-Cola[®] sin cafeína, el primero fue que también se analizaron otras variables relacionadas con la respuesta de estrés del individuo y que no aparecen en el presente estudio pero forman parte de la investigación y el segundo motivo fue para descartar las posibles interacciones de la cafeína con los efectos del alcohol. Existen algunos estudios que relacionan un enmascaramiento de los efectos sedativos del alcohol cuando éste se ingiere junto con bebidas energéticas que llevan cafeína debido a los efectos estimulantes de esta (Attwood y cols., 2012; Ferreira y cols., 2006).

➤ ***Tratamiento alcohol (alcohol etílico o etanol):***

El alcohol etílico o etanol se administró contenido en bebidas destiladas de 40^o (Whisky, Vodka o Ginebra) junto con 330 ml de refresco. Los sujetos podían elegir libremente, según sus preferencias, una de las tres bebidas destiladas, así como también los tres refrescos mencionados. Aunque existen diferentes procedimientos a la hora de administrar el etanol (e.g. en comprimidos o vía intravenosa), decidimos seguir en línea con otras investigaciones y se optó por administrarlo reproduciendo las condiciones en las que los sujetos lo consumen de manera habitual, es

decir, en su forma líquida y vía oral, ya que creemos que es el método más adecuado para evaluar los efectos del consumo de alcohol en esta población de riesgo (Hindmarch y cols., 2000). La ingesta de la bebida se realizó en un periodo de tiempo corto (entre 20-30 minutos como máximo) por lo que se alcanzó en poco tiempo una concentración elevada de alcohol en sangre. El sujeto además debía comer, mientras bebía, un pequeño snack salado. El tratamiento alcohol se administró dependiendo del experimento:

- **Experimento 1, Experimento 2 y Experimento 3:** una dosis fija de 120 ml de alcohol (equivalente a 38,4 g) junto con 330 ml de refresco.

- **Experimento 4:** una dosis de BD de alcohol para varones de 0,9 g de alcohol/kg de peso corporal y para mujeres de 0,8 g de alcohol/kg de peso corporal. El alcohol se tomaba junto con 330 ml de refresco.

- **Experimento 5:** puesto que en este experimento se seleccionaron sujetos del Experimento 3 y 4, el tratamiento administrado fue el mencionado antes para los mencionados experimentos.

➤ ***Snacks salados:***

Todos los sujetos comieron la misma cantidad de un pequeño snack salado (patatas fritas y cacahuetes) durante la ingesta del tratamiento, con el objetivo de evitar que tuvieran el estómago vacío y reducir las náuseas que puede producir la ingesta de alcohol, así como los efectos del hambre en el humor del sujeto.

1.3. PROCEDIMIENTO.

La presente Tesis Doctoral: “Efectos del *Binge Drinking* sobre variables fisiológicas y cognitivas (memoria visual inmediata y memoria de trabajo) en adolescentes”, forma parte de un Proyecto de Investigación del Plan Nacional de I+D+I del Ministerio de Economía y Competitividad (Código PSI2013-44491-P) titulado “Consecuencias del consumo de alcohol tipo *Binge Drinking* y del estrés social crónico sobre la memoria durante la adolescencia” y cuyos investigadores principales son el Dr. Santiago Monleón Verdú y la Dra. Concepción Vinader-Caerols.

Los participantes de la investigación se seleccionaron a través de un Autoinforme cumplimentado en las aulas por los mismos (Anexo II) y que recogía información sobre los hábitos y el patrón de consumo de alcohol, e.g. cantidad de bebidas (UBEs) tomadas por ocasión, frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas (fines de semana que consume por mes), tiempo que tardan en consumirlas (horas) o consumo de bebidas alcohólicas entre semana (durante las comidas, etc...). También se registraron datos epidemiológicos de interés: edad de inicio en el consumo de alcohol, policonsumo (cannabis, cocaína, etc.), historial de enfermedades físicas y/o psicológicas, familiares de primer grado con problemas de alcoholismo y administración de medicamentos y entre otros.

Tras la recogida de los autoinformes, aquellos sujetos que cumplían los criterios de inclusión (y no los de exclusión) y que habían confirmado su asistencia al experimento eran clasificados en función de la historia de consumo (Sin historia de consumo vs. Con historia de consumo), el sexo (Varones vs. Mujeres) y el tratamiento que iban a recibir (Alcohol en dosis fija o Alcohol por peso vs. Refresco). En el caso del Experimento 5, la

clasificación fue posterior a la administración de los tratamientos (R, Afijo o Apeso) en función de la CAP obtenida: IA 0 vs. IA 1 vs. IA 2.

Antes de la realización del experimento, con la finalidad de corroborar los datos del autoinforme y asegurarnos de que se cumplieran los criterios de inclusión/exclusión, a cada participante se le realizó una pequeña entrevista telefónica garantizando de este modo la fiabilidad de las respuestas. Todos los sujetos seleccionados para el estudio cumplían las características anteriores. Se les citó en franja horaria de tarde para realizar el experimento (se confirmó la cita el día antes de la prueba). Así mismo, se les informó de una serie de pautas que debían seguir 24 horas antes de la realización de la prueba (dormir las horas habituales, abstenerse de tomar bebidas alcohólicas y/o estimulantes 24 horas antes de la sesión, no realizar ejercicio físico intenso las 24 horas anteriores a la prueba e ingerir algún alimento sólido no azucarado en las 2-3 horas previas al experimento).

El protocolo experimental (ver Figura. VIII.3. al final de este punto) fue aplicado en sesiones individuales y siempre en horario de tarde (16:00-20:00h) en los laboratorios de conducta humana de la facultad de Psicología asignadas a tal efecto. Tras la llegada del sujeto a las instalaciones se verificaron de nuevo los datos, a continuación firmaron un "Consentimiento informado" en el que se describía el objetivo del estudio y un "Acuerdo de confidencialidad de los datos personales" (ver Anexo II). Seguidamente, se registró la tasa de alcohol en aire espirado para comprobar que el sujeto no había ingerido alcohol las horas previas (siendo condición para comenzar que fuese de 0,0 mg/L), ningún sujeto fue excluido por este motivo. Se anotó el tipo y hora de la última comida (debían transcurrir al menos dos horas desde la misma). A continuación cumplimentaron el cuestionario AUDIT solo los sujetos con historia previa y

una vez cumplimentado se les administró el tratamiento (alcohol o refresco) según el grupo al que hubiesen sido asignados.

Una vez entregado el vaso vacío los sujetos que bebieron alcohol se enjuagaron la boca con agua (para evitar que el alcohol presente en la mucosa bucal interfiriera en la lectura de la CAP). Se dejaron transcurrir 20 minutos tras ingerir el tratamiento, nuestro grupo de investigación y otros (Mitchell y cols., 2014) han observado que es entonces cuando se detecta el pico máximo de alcohol en sangre comenzando el descenso a partir de este momento. Durante este tiempo de espera se tomaron diversos registros de la tasa alcohólica en aire espirado con el alcoholímetro, con el fin de asegurarnos que las pruebas se realizaban mientras el sujeto presentaba su concentración máxima de alcohol. Tras los 20 minutos se registró la percepción subjetiva (si se sentían mareados o no) y se les midió con el tensiómetro digital en el brazo izquierdo la PA y la FC. Posteriormente se procedió a la realización de las pruebas neuropsicológicas con la Escala de memoria Wechsler, registro de la MVI (subtest MVI-Caras y subtest MVI-Escenas), se tomó una nueva medida con el alcoholímetro y por último la MT (subtest MT-LyN y subtest MT-LocEsp), por este orden. Al finalizar las mismas se registró de nuevo la tasa alcohólica. Se registraron otras medidas relacionadas con la respuesta de estrés pero que no aparecen aquí puesto que no formaban parte de la presente Tesis Doctoral.

Los sujetos que consumieron alcohol firmaron un “Compromiso de permanencia en las instalaciones” (Anexo II) y solo en el caso de que la tasa de alcoholemia fuera superior al mínimo establecido por la ley, los sujetos debían permanecer en las instalaciones hasta que dicha tasa descendiera hasta límites permitidos. Los sujetos que permanecían en las instalaciones por superar el índice de alcoholemia legal permitido para la conducción de vehículos alargaron su estancia en las dependencias considerablemente. En

España no se permite la conducción de vehículos si la tasa de alcoholemia supera los 0,5 gramos por litro en sangre (0,25 mg/L en aire espirado); en el caso de conductores noveles la cifra es de 0,3 g/L de alcohol en sangre (0,15 mg/L en aire espirado).

La duración aproximada de la sesión experimental fue de 2-3 horas. Al finalizar la sesión se gratificó al sujeto con un *pendrive* por su participación en el experimento.

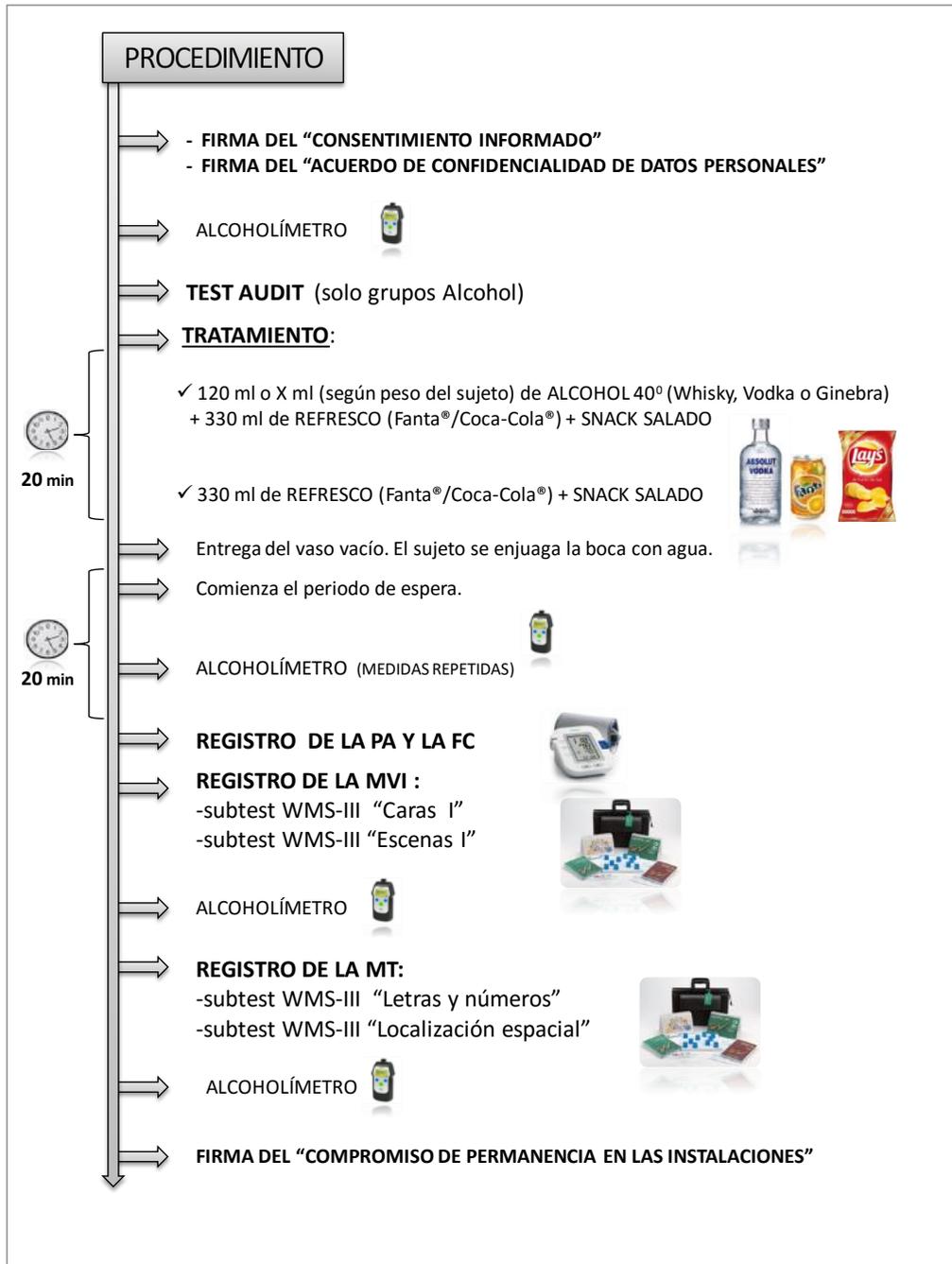


Figura VIII.3. Diseño del protocolo experimental.

1.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.

Para cuantificar los resultados se analizaron todas las variables con el paquete estadístico "SPSS", versión 22 para Windows (IBM Corp, 2013). Los datos cumplieron los requisitos de homogeneidad y homocedasticidad para la realización de pruebas paramétricas, para ello se tuvo en cuenta el test de Levene para la igualdad de varianzas, que en ningún caso resultó significativo. Se realizaron ANOVAs para cada una de las variables dependientes:

- Experimento 1:** 2 factores (Historia; Tratamiento), con 2 niveles cada uno.
- Experimento 2:** 2 factores (Historia; Tratamiento), con 2 niveles cada uno.
- Experimento 3:** 3 factores (Historia; Tratamiento; Sexo), con 2 niveles cada uno.
- Experimento 4:** 2 factores (Tratamiento; Sexo), con 2 niveles cada uno.
- Experimento 5:** 2 factores (Índice alcohólico; Sexo), con 3 y 2 niveles respectivamente.

Por último se realizaron ANOVAs en el caso de aquellas interacciones estadísticamente significativas en los Experimentos 1, 2, 3 y 4. En el caso del Experimento 5 se realizaron pruebas *post hoc* (Tukey). Se incluyó el peso como co-variable en cada uno de los análisis realizados. Los resultados obtenidos (Anexo I) se expresaron como la media \pm ETM (Error Típico de la Media) y se expresó la significación del valor F para cada ANOVA.

Los resultados de los ANOVAs así como las pruebas *post hoc* se realizaron en los experimentos para las variables fisiológicas PAS, PAD y FC y las variables cognitivas MVI-Caras, MVI-Escenas, CI-MVI, Centil-MVI, MT-LyN, MT-LocEsp, CI-MT y Centil-MT se muestran en el ANEXO I.

El índice de alcoholemia en hombres y en mujeres adolescentes:

Para determinar si los análisis estadísticos se debían realizar o no de manera conjunta en varones y en mujeres era importante tener en cuenta el índice de alcoholemia en aire espirado que obtuvieron los sujetos tras ingerir la dosis correspondiente de alcohol (en dosis fija o según el peso corporal) y bajo la cual realizaron las pruebas neurocognitivas y se tomaron las medidas fisiológicas, ya que ésta influye en el efecto que tiene el alcohol sobre las diferentes variables que medimos (Breslin y cols., 1997).

Se calculó la CAP media con las diferentes lecturas que se obtuvieron con el alcoholímetro, entre el comienzo y final de las pruebas, es decir, entre los 20 y 50 min aproximadamente.

Para evaluar las diferencias existentes entre la CAP de hombres y mujeres se realizaron ANOVAs con las diferentes tasas de alcoholemia obtenidas en cada uno de los experimentos. Estos análisis fueron concluyentes para determinar la formación de los grupos experimentales así como para la realización de los análisis estadísticos de los experimentos conjuntamente o por separado en varones y mujeres. Esto es importante puesto que se pudieron establecer comparaciones entre ambos sexos cuando las diferencias en la CAP no resultaron significativas.

A continuación se muestran las gráficas de distribución de datos para cada experimento, en el que se muestran también las líneas de tendencia que nos facilitarán la comparación:

- **Experimento 1 y 2:** Tras ingerir 120 ml de alcohol diluido en refresco, los sujetos sin y con historia de consumo BD obtuvieron una CAP de $\bar{x}=0,165\pm 0,004$ mg/L en hombres y de $\bar{x}=0,25\pm 0,01$ mg/L en mujeres. Se realizó un ANOVA que mostró diferencias estadísticamente significativas en la CAP entre hombres y mujeres [F (1, 67)=41,500; $p=0,000$]. Así pues, los análisis estadísticos de las variables fisiológicas y cognitivas se realizaron por separado en hombres (**Experimento 1**) y en mujeres (**Experimento 2**), puesto que sus tasas de alcoholemia, ingiriendo la misma cantidad de alcohol, eran significativamente diferentes (Figura VIII.4).

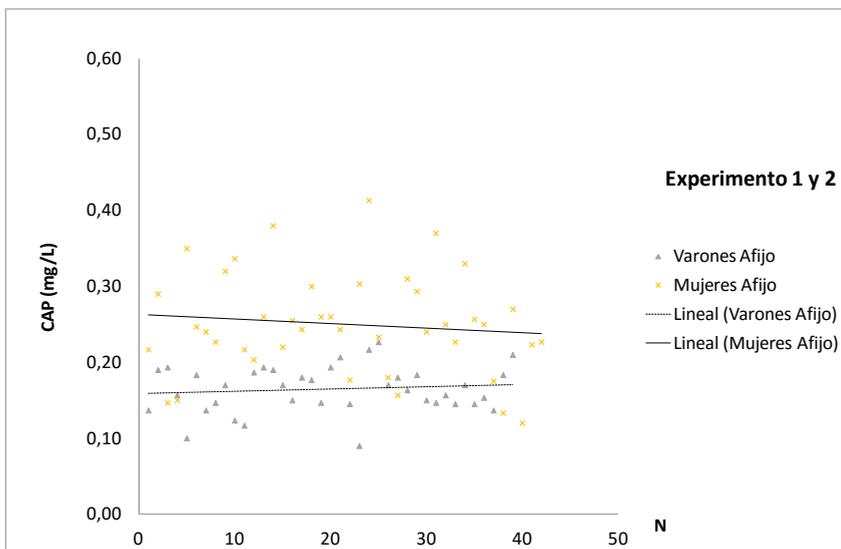


Figura VIII.4. Dispersión y media de la tasa alcohólica del Experimento 1 y 2.

- **Experimento 3:** Se seleccionaron hombres y mujeres, que habían ingerido 120 ml de alcohol, con una CAP similar ($\bar{X}=0,19\pm 0,04$ mg/L) hasta obtener un grupo de varones y mujeres contrabalanceando los niveles de la CAP. Al no existir diferencias estadísticamente significativas en la CAP de varones y mujeres [$F(1, 42)=3,542$; $p>0,05$] los análisis estadísticos se realizaron de manera conjunta, siendo el sexo una variable más a tener en cuenta (Figura VIII.5).

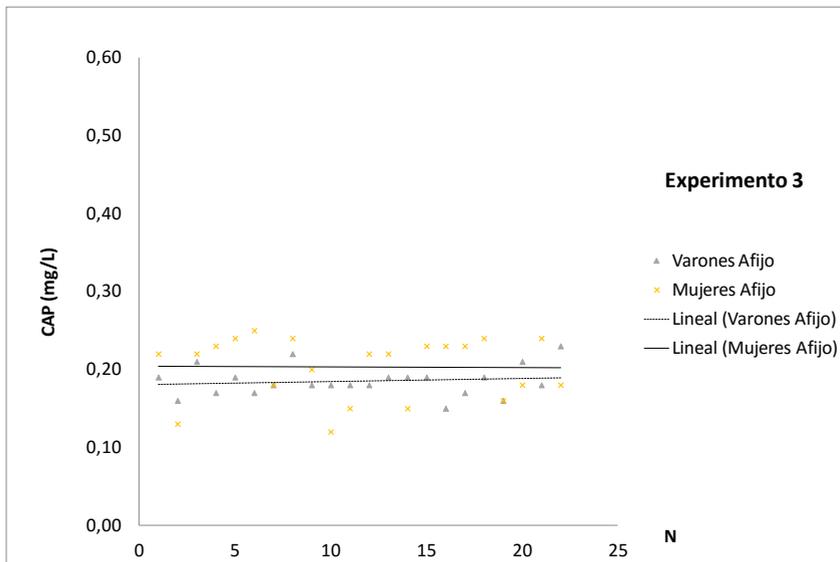


Figura VIII.5. Dispersión y media de la tasa alcohólica del Experimento 3.

- **Experimento 4:** Los varones y mujeres con historia de consumo BD de este experimento ingirieron una dosis BD de alcohol diluida en refresco en función de su peso corporal (0,9 g de alcohol/kg y 0,8 g de alcohol/kg respectivamente), obtuvieron una CAP de $\bar{x}=0,40\pm0,019$ mg/L en hombres y de $\bar{x}=0,38\pm0,018$ mg/L en mujeres. Tras realizar un ANOVA con la CAP de todos ellos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres $F [(1, 28)=0,304; p>0,05]$, por lo que los análisis estadísticos se realizaron de manera conjunta, siendo el sexo una variable más a tener en cuenta (Figura VIII.6).

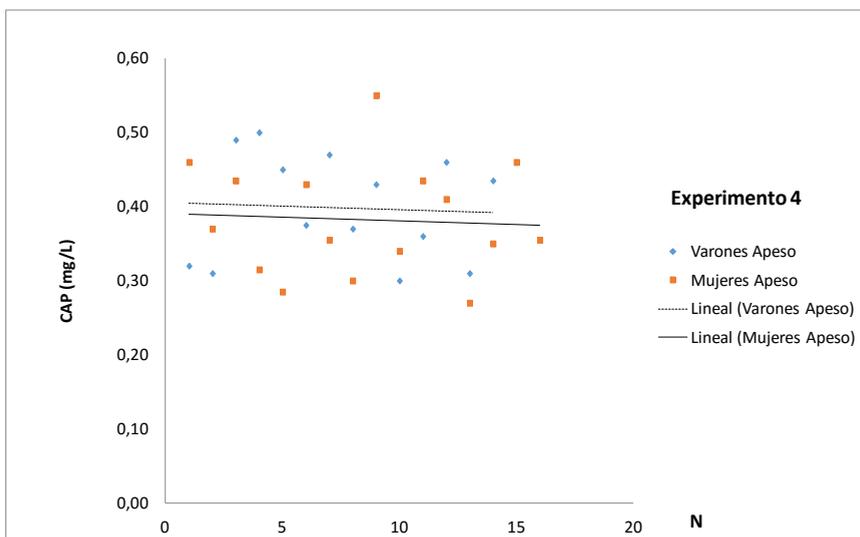


Figura VIII.6. Dispersión y media de la tasa alcohólica del Experimento 4.

- **Experimento 5:** Los varones y mujeres con historia de consumo BD de este experimento ingirieron una dosis fija y elevada de alcohol (120 ml) o una dosis de alcohol BD diluida en refresco en función del peso corporal (0,9/0,8 g de alcohol/kg respectivamente). Los abstemios recibieron refresco. Se diferenciaron 3 rangos de CAP (IA0: 0 mg/L; IA1: 0,15-0,25 mg/L; IA2: 0,27-0,55 mg/L) y se realizaron ANOVAs para la variable sexo con el IA1 y el IA2, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres dentro de cada rango, por lo que, el sexo fue una variable más (Figura VIII.10):

- IA0: CAP = 0 mg/L en hombres y mujeres abstemios.
- IA1: CAP media de $\bar{X}=0,19\pm0,006$ mg/L en hombres y de $\bar{X}=0,21\pm0,009$ mg/L en mujeres, [F (1, 22)=3,472; $p>0,05$].
- IA2: CAP media de $\bar{X}=0,40\pm0,018$ mg/L en hombres y de $\bar{X}=0,37\pm0,013$ mg/L en mujeres, [F (1, 28)=0,304; $p>0,05$].

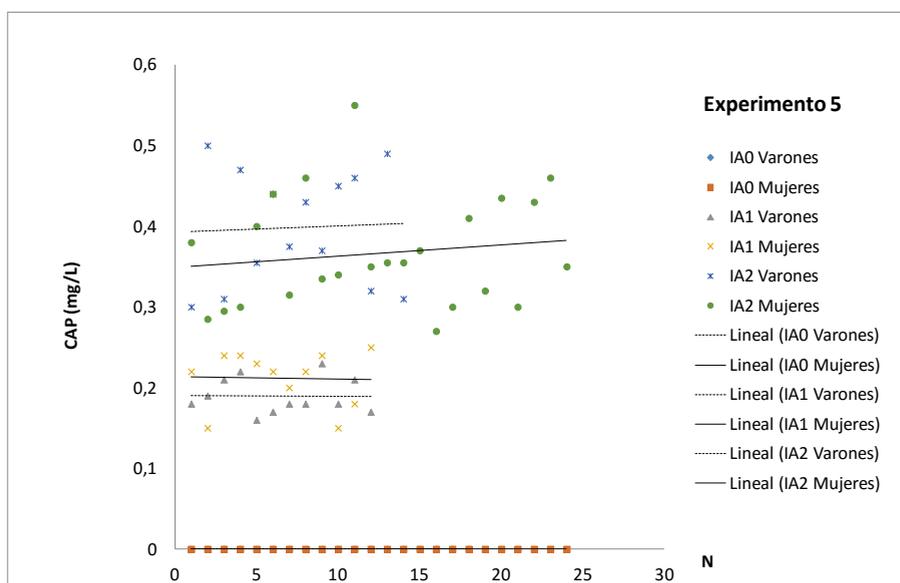


Figura VIII.7. Dispersión y media de la tasa alcohólica del Experimento 5.

2. EXPERIMENTOS.

2.1. EXPERIMENTO 1: EFECTOS DE UNA ALTA DOSIS DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN VARONES ADOLESCENTES SIN Y CON HISTORIA DE CONSUMO BD.

2.1.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.

En el presente experimento se estudiaron los efectos del alcohol sobre variables fisiológicas y cognitivas en hombres sin y con historia previa de consumo y que se les administró el tratamiento alcohol (120 ml equivalente a 38,4 g) y obtuvieron una CAP media de $\bar{x} = 0,165 \pm 0,004$ mg/L o refresco. Se trata de un diseño transversal con las siguientes variables:

- VARIABLES INDEPENDIENTES: Historia de consumo de alcohol BD (Sin historia, SIN *versus* Con historia, CON) y Tratamiento (Refresco, R *versus* Alcohol dosis fija, Afijo).
- VARIABLES DEPENDIENTES: Las variables fisiológicas PAS, PAD y FC y las variables cognitivas que miden la MVI (MVI-Caras, MVI-Escenas, CI-MVI, y Centil-MVI) y la MT (MT-LyN, MT-LocEsp, CI-MT y Centil-MT).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura VIII.8):

- Sin historia de consumo - Refresco (SIN-R): abstemios que tomaron un refresco.
- Sin historia de consumo - Alcohol dosis fija (SIN-Afijo): bebedores muy ocasionales, que tomaron una dosis de alcohol de 40° (38,4g) diluida en un refresco.

- Con historia de consumo - Refresco (CON-R): bebedores sociales, con un patrón de consumo tipo BD que tomaron un refresco.
- Con historia de consumo - Alcohol dosis fija (CON-Afijo): bebedores sociales, con un patrón de consumo tipo BD que tomaron una dosis de alcohol de 40° (38,4 g) diluida en un refresco.

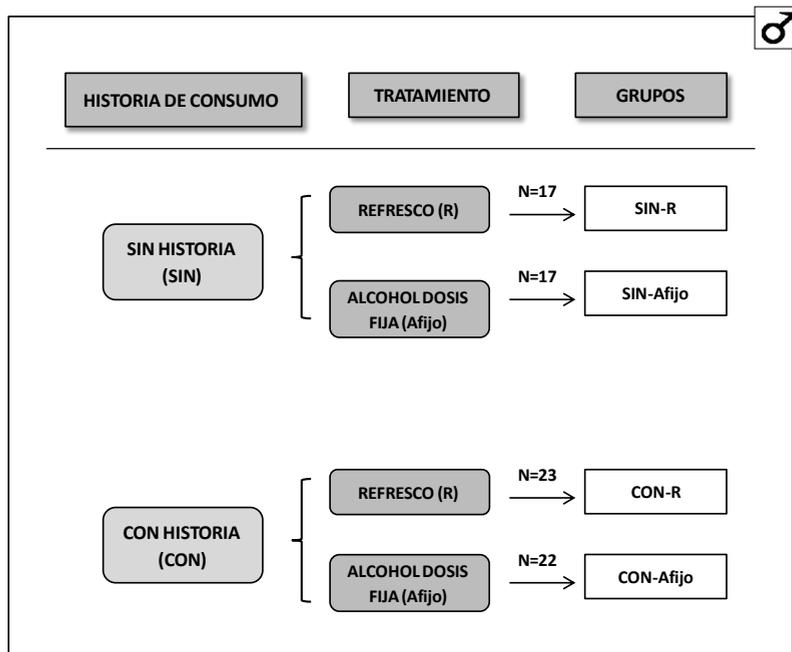


Figura VIII.8. Diseño experimental del experimento 1.

2.1.2. RESULTADOS.

Los resultados de los ANOVAs realizados en el Experimento 1 para las variables fisiológicas PAS, PAD y FC y las variables cognitivas MVI-Caras, MVI-Escenas, CI-MVI, Centil-MVI, MT-LyN, MT-LocEsp, CI-MT y Centil-MT se

muestran en la Tabla VIII.1, así como en el ANEXO I. A continuación expondremos de manera detallada los resultados obtenidos en cada variable representando gráficamente aquellos resultados significativos.

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas están representados a continuación en la Tabla VIII.2.

EXPERIMENTO 1				
GRUPOS	N	PAS	PAD	FC
SIN-R	17	122,11±3,01	68,82±2,32	69,82±3,27
SIN-Afijo	17	118,70±2,24	69,58±1,79	78,00±2,91
CON-R	23	123,60±2,37	70,43±1,41	72,00±2,07
CON-Afijo	22	124,22±2,3	70,95±2,2	71,45±2,27

Tabla VIII.2. Estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas del Experimento 1 en varones, se refleja la Media (\pm ETM) de los valores obtenidos en mmHg para la PAS y la PAD y en pulsaciones/min para la FC.

- Presión Arterial Sistólica:

El ANOVA realizado para la PAS mostró que no fue significativa ni la variable Historia [F (1, 74)=2,780; $p=0,100$], ni el Tratamiento [F (1, 74)=1,318; $p=0,255$], ni tampoco la interacción entre ambas variables [F (1, 74)=0,946; $p=0,334$].

- Presión Arterial Diastólica:

Para la PAD el ANOVA realizado tampoco mostró diferencias en la variable Historia [F (1, 74)=0,798; $p=0,374$] así como tampoco lo fue el

Tratamiento [F (1, 74)=0,001; $p=0,980$], ni la interacción Historia x Tratamiento [F (1, 74)=0,000; $p=0,985$].

- Frecuencia cardíaca:

El análisis de la FC para la variable Historia no fue significativo [F (1, 74)=0,643; $p=0,425$], tampoco la variable Tratamiento mostró diferencias significativas [F (1, 74)=1,797; $p=0,184$] ni la interacción de ambas variables [F (1, 74)=2,716; $p=0,104$].

VARIABLES COGNITIVAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas MVI y MT están representados en la Tabla VIII.3 y en la Tabla VIII.4 respectivamente.

EXPERIMENTO 1					
GRUPOS	N	MVI-Caras	MVI-Escenas	CI-MVI	Centil-MVI
SIN-R	17	8,05±0,63	10,00±0,81	95,58±3,03	40,75±6,79
SIN-Afijo	17	7,58±0,58	8,76±1,02	90,70±4,13	30,62±7,58
CON-R	23	7,52±0,53	11,04±0,69	96,95±2,94	44,73±5,66
CON-Afijo	22	7,00±0,44	8,22±0,76	87,22±2,62	24,75±4,72

Tabla VIII.3. Estadísticos descriptivos para la MVI del Experimento 1 en varones, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MVI-Caras y MVI-Escenas, el CI-MVI y el Centil-MVI.

EXPERIMENTO 1					
GRUPOS	N	MT-LyN	MT-LocEsp	CI-MT	Centil-MT
SIN-R	17	10,64±0,71	11,00±0,49	103,23±2,84	58,24±5,75
SIN-Afijo	17	9,82±0,75	10,52±0,56	99,76±3,11	48,00±6,99
CON-R	23	9,82±0,52	10,82±0,38	100,30±2,28	51,37±4,99
CON-Afijo	22	9,31±0,62	10,63±0,43	98,72±2,23	46,74±5,09

Tabla VIII.4. Estadísticos descriptivos para la MT del Experimento 1 en varones, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MT-LyN y MT-LocEsp, el CI-MT y el Centil-MT.

MEMORIA VISUAL INMEDIATA:**- MVI-Caras:**

El ANOVA realizado de las puntuaciones obtenidas en varones en el subtest MVI-Caras no reveló diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 74)=0,946$; $p=0,334$], en la variable Tratamiento [$F(1, 74)=0,959$; $p=0,331$], ni tampoco en la interacción entre ambas variables [$F(1, 74)=0,000$; $p=0,983$].

- MVI-Escenas:

El ANOVA realizado para el subtest MVI-Escenas no reveló diferencias significativas para la variable Historia [$F(1, 74)=0,217$; $p=0,643$]. La variable Tratamiento resultó significativa [$F(1, 74)=8,239$; $p=0,05$], los varones que tomaron alcohol ejecutaron peor las tareas (Figura VIII.9).

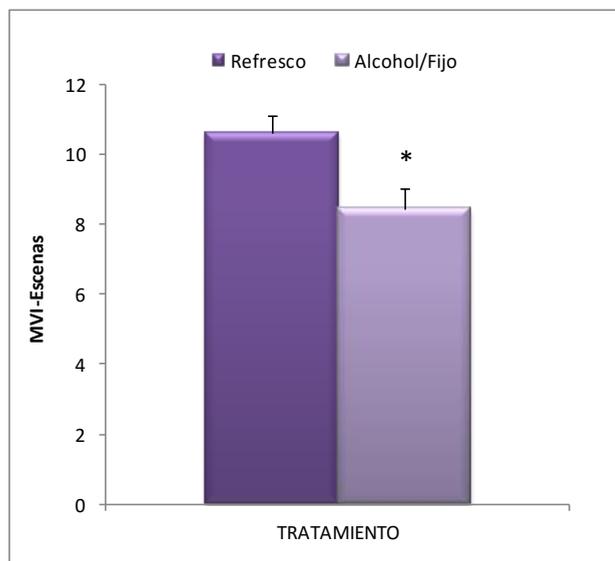


Figura VIII.9. Media (+ETM) de las puntuaciones obtenidas en el subtest MVI-Escenas en varones que recibieron refresco o alcohol. * $p \leq 0,05$ versus Refresco.

La interacción entre las dos variables anteriores (Historia x Tratamiento) no resultó significativa [$F(1, 74)=0,773$; $p=0,382$].

- CI-MVI:

El ANOVA realizado de las puntuaciones del CI-MVI no fue significativo para la variable Historia [$F(1, 74)=0,039$; $p=0,844$], en cambio, sí se observaron diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 74)=7,049$; $p=0,010$] (Figura VIII.10), es decir, aquellos sujetos que recibieron refresco de aquellos que recibieron alcohol, siendo estos últimos los que ejecutaron peor la tarea.

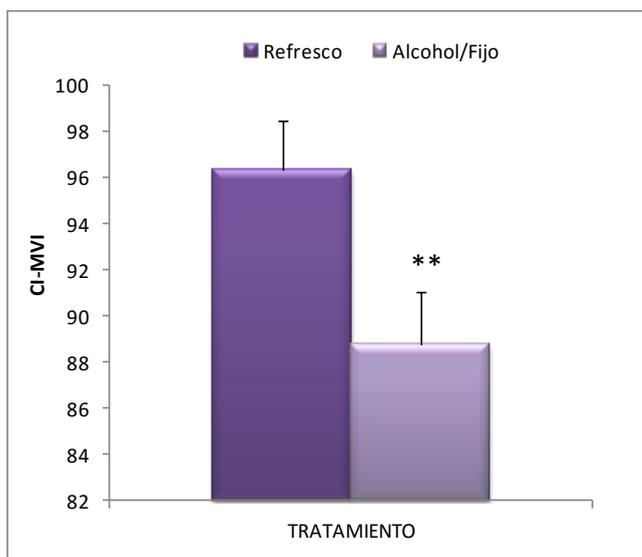


Figura VIII.10. Media (+ETM) de las puntuaciones obtenidas en el CI-MVI en varones que recibieron refresco o alcohol. ** $p \leq 0,01$ versus Refresco.

La interacción Historia x Tratamiento no fue significativa [$F(1, 74)=0,468$; $p=0,496$].

- Centil-MVI:

Los análisis realizados para las puntuaciones del Centil-MVI para el factor Historia no resultaron significativos [$F(1, 74)=0,002$; $p=0,969$]. Sin embargo, sí fueron significativas las diferencias en la variable Tratamiento [$F(1, 74)=7,491$; $p=0,008$], aquellos sujetos que recibieron alcohol ejecutaron peor la tarea que los que recibieron refresco (Figura VIII.11).

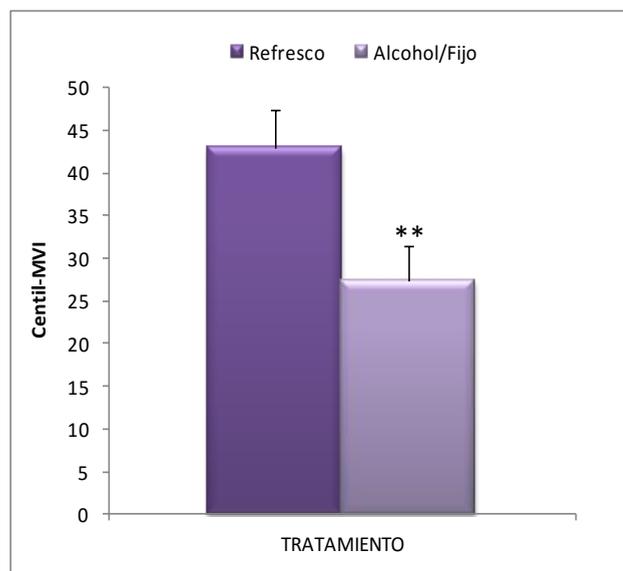


Figura VIII.11. Media (+ETM) de las puntuaciones obtenidas en el Centil-MVI en varones que recibieron refresco o alcohol. ** $p < 0,01$ versus Refresco.

La interacción Historia x Tratamiento no fue significativa [$F(1, 74)=0,540$; $p=0,465$].

*MEMORIA DE TRABAJO:**- MT-LyN:*

El ANOVA realizado para las puntuaciones del subtest MT-LyN mostró que la variable Historia no resultó significativa [$F(1, 74)=1,156; p=0,286$], ni el Tratamiento [$F(1, 74)=0,693; p=0,408$], ni la interacción entre ambas variables [$F(1, 74)=0,041; p=0,840$].

- MT-LocEsp:

El ANOVA de las puntuaciones en varones para el subtest MT-LocEsp no mostró diferencias en la variable Historia [$F(1, 74)=0,000; p=1,000$], ni en la variable Tratamiento [$F(1, 74)=0,769; p=0,383$], ni en la interacción de ambas variables [$F(1, 74)=0,117; p=0,733$].

- CI-MT:

El ANOVA realizado para las puntuaciones del CI-MT no reveló diferencias en la variable Historia [$F(1, 74)=0,592; p=0,444$], tampoco en la variable Tratamiento [$F(1, 74)=0,827; p=0,366$], ni en la interacción entre ambas variables [$F(1, 74)=0,125; p=0,725$].

- Centil-MT:

Los análisis de las puntuaciones del Centil-MT mostraron que la historia de consumo no influyó [$F(1, 74)=0,515; p=0,475$], ni la variable Tratamiento [$F(1, 74)=1,548; p=0,217$], ni la interacción Historia x Tratamiento [$F(1, 74)=0,234; p=0,630$].

2.1.3. DISCUSIÓN.

En el Experimento 1 se contrastaron las Hipótesis 1, 2 y 6 (ver Apartado VII). Las Hipótesis 1 y 6 no se confirmaron en ninguna de las variables registradas tanto fisiológicas como cognitivas. Con respecto a la Hipótesis 2, tampoco se confirmó la hipótesis en ninguna de las variables fisiológicas registradas (PA o FC), sin embargo, en las variables cognitivas se confirmó en la MVI pero no en la MT.

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

- **Presión arterial:** Con los resultados obtenidos en nuestro estudio no pudimos confirmar la existencia de una relación entre presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD y/o el consumo agudo (de 120 ml de alcohol) con la modulación de la PA en varones. Estudios previos realizados en nuestro laboratorio (Vinader-Caerols y cols., 2012; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014), así como otros (Golawski y cols., 2013; Hering y cols., 2011) obtuvieron estos mismos resultados, sin embargo, la literatura en general, muestra en sujetos con historia de consumo una modulación al alza de la PAS pero no de la PAD (Minami y cols., 2002; Brummet y cols., 2011; Wellman y cols., 2016), mientras que tras el consumo agudo los resultados son variables, algunos observan una disminución de PAS y PAD (Wakabayashi y cols., 2016) o variaciones transitorias (aumentos o disminuciones) que desaparecen tras un tiempo (Fazio y cols., 2004; Kirkpatrick y de Wit, 2013).

Aunque nuestros resultados no lo confirmaron, se ha observado que es la PAS la presión que se ve comprometida, tanto si existe historia de

consumo como ante un consumo agudo de alcohol, mientras que la PAD se ve afectada tras el consumo agudo de alcohol pero no ante una historia de consumo. La PAS se ha considerado siempre el componente más importante de la PA y la que se ve modificada con la edad, el sexo o la hipertensión (para una revisión ver Strandberg y Pitkala, 2003).

Las discrepancias observadas entre nuestros resultados y otros estudios en la PAS y en PAD podrían ser debidas, entre otros motivos, a las diferencias en las dosis de alcohol administradas en el caso del consumo agudo, así como a los diferentes rangos de edades en los que se centran los otros estudios llegando en algún caso hasta los 40 años. En este último caso se trataría de una población no adolescente, por lo que tendrían historias de consumo más largas, lo cual podría, sin duda, interferir en los resultados. Tampoco se establece, en muchos casos, el patrón de consumo BD de los sujetos o cuál ha sido el consumo previo de alcohol, a excepción de Fazio y cols. (2004), Kirpatrick y de Wit (2013) y los realizados por nuestro grupo (Vinader-Caerols y cols., 2012; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014). Todos estos son aspectos importantes que podrían interferir en la interpretación de los resultados.

- **Frecuencia cardíaca:** No pudimos confirmar la existencia de una relación entre presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD y la modulación de la FC en varones. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Golawski y cols. (2013), sin embargo, difieren de un estudio de nuestro mismo grupo (Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014) en el que encontraron una FC superior en aquellos varones consumidores BD respecto a los controles.

Tampoco una dosis aguda de alcohol (38,4 g de alcohol), en adolescentes varones consumidores habituales de alcohol tipo BD y no

consumidores, se asoció a una modulación de la FC. Nuestros resultados van en la línea de los que obtuvieron Fazio y cols. (2004), Hering y cols. (2011), Vinader-Caerols y cols. (2012), Fratini y cols. (2013) y Vinader-Caerols, Monleón y Parra (2014) ya que no observaron diferencias en la FC entre aquellos sujetos que se encontraron bajo los efectos del alcohol y los que no. Cabe mencionar que en el grupo de Fratini y el de Vinader-Caerols (2012) la dosis administrada fue más baja respecto al resto de estudios, lo que podría explicar la ausencia de resultados. Otros estudios observaron, sin embargo, una FC superior en aquellos sujetos que se encontraban bajo los efectos del alcohol respecto a los que no (Potter y cols., 1986; Holdstock y de Wit, 2001; Kirkpatrick y de Wit, 2013) aumentando además de forma paralela al aumento de la CAS. La FC cuando aparece modulada en muchos casos es al alza y creemos que la ausencia de modulación de la FC en nuestros resultados podría ser debida a que, en la mayoría de los artículos mencionados anteriormente a excepción de nuestro grupo y el grupo de Kirkpatrick y de Wit (2013), los sujetos que formaron parte de cada estudio no eran exclusivamente adolescentes, ni tampoco población BD. Cabe añadir que, tal y como se ha comentado en el punto anterior, en algunos casos tampoco se hace mención al patrón previo de los sujetos. Otro factor a tener en cuenta, en el caso de estudios que administran una dosis aguda, es la dosis de alcohol utilizada, en nuestro caso muy inferior al resto por lo que posiblemente aumentando la misma se podría observar un aumento de la FC.

No observamos tampoco ningún fenómeno de tolerancia de la PA ni la FC a los efectos agudos del alcohol, así como tampoco encontramos literatura que nos muestre esta relación. La mayoría de estudios se han realizado con pacientes alcohólicos crónicos y/o hipertensos, por lo que resulta muy difícil diferenciar si la modulación de estas variables se debe a

los efectos agudos del alcohol sobre el sistema vascular o a la presencia de alguna miocardiopatía, generalmente asintomática, que acompaña a estos sujetos y que se pondría de manifiesto al ingerir de forma aguda el alcohol (Greenberg, 1982). Es por ello que en el presente estudio se eligieron sujetos sanos (normotensos), con el fin de evitar obtener resultados confusos causados por la manifestación de una enfermedad previa asintomática.

VARIABLES COGNITIVAS:

- **Memoria visual inmediata:** Presentar una historia de consumo no se asoció en nuestro estudio a un menor rendimiento en la MVI, ya que no observamos un deterioro de ésta en aquellos varones que presentaban un consumo habitual de alcohol tipo BD puesto que ejecutaban igual que los abstemios. Nuestros resultados van en la misma dirección que investigaciones anteriores con características similares a la nuestra, éstas mostraron que no existen diferencias en la ejecución de tareas que evalúan memoria visual entre jóvenes que presentan un consumo de alcohol tipo BD *versus* controles o consumidores no BD (Hartley, Elsabagh y File, 2004; García-Moreno y cols., 2009; Sanhuenza y cols., 2011; Parada y cols., 2011b; Mota y cols. 2013). No hemos encontrado estudios con características similares al nuestro que observen un deterioro en memoria visual en consumidores BD.

Existen muy pocos estudios que midan la memoria visual, por lo que se podrían establecer comparaciones con otros estudios que evalúen memoria visoespacial puesto que ésta es dependiente también del hipocampo (Burguess, Maguire y O'Keefe, 2002; Conejo y cols., 2007). Por un lado existen algunos estudios que tampoco observan un deterioro

(Hartley, Elsabagh y File, 2004; Squeglia y cols., 2011; Sneider y cols., 2013) y por otro aquellos que sí lo observan (García-Moreno y cols., 2008; Scaife y Duka, 2009; Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011; Winward y cols., 2014). Los diferentes resultados encontrados en el caso de la memoria visoespacial, en los que algunos observan un deterioro y otros no, pueden ser debidos a diferencias metodológicas como la utilización de diversos test neuropsicológicos o la selección de la muestra (e.g. no tener en cuenta el policonsumo).

En cuanto al consumo agudo, pudimos comprobar cómo una dosis aguda de alcohol (38,4 g), en varones adolescentes consumidores habituales de alcohol tipo BD y no consumidores, se asoció a un menor rendimiento en la MVI bajo una CAP media de 0,16 mg/L. Solamente se han encontrado dos estudios que evalúen memoria visual, con resultados diferentes, Schweizer cols. (2006) observaron, en la línea de nuestros resultados, un deterioro en memoria visual a corto plazo en varones durante la CAS descendente (0,86-0,79 g/L), mientras que Söderlund y cols. (2005) no observaron un deterioro bajo los efectos del alcohol en memoria visual con una CAS de 0,8 g/L. El hecho de que en nuestro estudio apareciera el deterioro con una CAS mucho menor que la de Schweizer podría poner de manifiesto que la MVI es una memoria sensible a los efectos deteriorantes del alcohol. Las diferencias entre los estudios de Söderlund y el de Schweizer o el nuestro podrían ser debidas tanto a la diferente metodología utilizada como al momento de la realización de las pruebas ya que se diversos estudios han observado diferencias en la ejecución de las tareas cuando se realizan bajo los efectos del alcohol durante la CAS ascendente y/o descendente (para una revisión ver Schweizer y Vogel-Sprott, 2008).

Si hacemos mención a los estudios que evalúan memoria visoespacial, por su estrecha relación con la MVI (ambas situadas anatómicamente en el hipocampo), Weissenborn y Duka (2003) observaron, igual que nosotros, un deterioro en sujetos que ingirieron alcohol, aunque con una CAS más elevada (0,59-0,52 g/L), mientras que el grupo de Moulton y cols. (2005) no observaron deterioro con una CAS de 0,3 g/L (equivalente a una CAP de 0,15 mg/L), similar a la nuestra. Que el grupo de Moulton no observe diferencias en memoria visoespacial con un índice alcohólico similar al nuestro podría deberse a que medimos memorias diferentes y se evalúan con test diferentes, aunque ambas se sitúen en el hipocampo.

- **Memoria de trabajo:** En cuanto a la MT, observamos que presentar una historia de consumo BD no se asoció a un menor rendimiento. Los mismos resultados obtuvieron otras investigaciones similares a la nuestra que compararon sujetos con una historia BD *versus* controles (Hartley, Elsabagh y File, 2004; Johnson y cols., 2008; Xiao y cols., 2009; Winward y cols., 2014; Boelena y cols., 2015) o *versus* aquellos que consumían alcohol pero con un patrón no BD (Squeglia y cols., 2011; Parada y cols., 2012; Mota y cols., 2013). Otros resultados apuntan en otra dirección, mostrando un deterioro en MT en aquellos sujetos BD, respecto a sujetos no BD (Townshend y Duka, 2005; Parada y cols., 2012) o sujetos no consumidores de alcohol (García-Moreno y cols., 2008; Scaife y Duka, 2009; Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011; Winward y cols., 2014).

Nuestros resultados en cuanto a la ingesta aguda de alcohol tampoco mostraron diferencias entre los varones que ingirieron una dosis alta de alcohol y los que ingirieron refresco en la ejecución de la MT, coincidiendo con los obtenidos por otros grupos de investigación (Grattan-Miscio y

Vogel-Sprott, 2005; Moulton y cols., 2005; Paulus y cols., 2006, Sweizer y cols., 2006; Sauls y cols., 2007; Rose y Duka, 2007). Las CAS bajo las cuales se obtuvieron estos resultados eran muy variadas, así por ejemplo, nuestros sujetos y los del grupo de Moulton obtuvieron una CAP media de 0,16 mg/L (equivalente a una CAS aproximada de 0,32 g/L) muy inferior al resto de grupos y cuya CAS oscilaba entre 0,6 g/L y 0,93 g/L. Otros estudios con CAS superiores a 0,6 g/L, sin embargo, sí que observaron que un consumo agudo de alcohol ejercía efectos deteriorantes sobre la MT (Pihl y cols., 2003; Sauls y cols., 2007). Schweizer y cols. (2006) y Grattan-Miscio y Vogel-Sprott (2005) observaron el deterioro durante la CAS descendente (0,86-0,79 g/L) y durante la CAS ascendente (0,68-0,86 g/L) respectivamente.

Las diferencias en los resultados entre aquellos que mostraron un deterioro y los que no (tanto en la historia de consumo, como en el consumo agudo), pueden debidas, entre otras causas metodológicas, a los diferentes test que se utilizaron para evaluar la MT ya que estos son muy diversos y en algún caso no solamente se mide la MT de forma global sino que se miden aspectos más específicos como los diversos componentes de la MT (verbal, espacial o ejecutivo) (e.g. Parada y cols., 2012). Diversos autores creen también que, en tareas como la MT, el hecho de no observar un deterioro podría deberse a que el cerebro utilizaría zonas cerebrales, diferentes a las dañadas por el consumo habitual de alcohol. Así pues, el cerebro utilizaría “vías alternativas” que compensarían el daño producido por el alcohol, no observándose un deterioro en la ejecución de la tarea (Caldwell y cols., 2005; Tapert y cols., 2001; Tapert y cols., 2004). Desmond y cols. (2003) observaron con imágenes de RM que en aquellos sujetos con un consumo intensivo de alcohol se activaron en mayor grado zonas frontales y cerebelares respecto a los controles durante la realización de

diversas tareas de MT, en lugar de las estructuras corticales y prefrontales como era de esperar. Estos mecanismos compensatorios solo se han observado en memorias relacionadas con las funciones ejecutivas, entre las que se encuentra la MT, y podrían justificar también que no se observe un deterioro en MT en el caso del consumo agudo. En este caso, otro aspecto a tener en cuenta también, y que podría influir en los resultados, es el fenómeno de tolerancia aguda llamado el “Efecto Mellanby” (Moskowitz y cols., 1979; Vogel-Sprott y Fillmore, 1993), en el que se observa que ante la misma CAS se da una peor ejecución de la tarea durante la CAS ascendente y una tolerancia durante la CAS descendente.

No pudimos confirmar el fenómeno de tolerancia en varones, probablemente debido a que la CAP era demasiado baja o a que los varones no son tan sensibles a los efectos deteriorantes del alcohol, aunque como se ha explicado al inicio de este experimento, no pudimos establecer la comparativa con las mujeres debido a la diferencia de CAPs obtenidas entre los dos sexos (ver Experimento 3).

Si comparamos los resultados obtenidos en MVI y en MT, podríamos decir que la MVI es más sensible que la MT a los efectos neurotóxicos del alcohol, ya que observamos un deterioro de la MVI ante un consumo agudo de alcohol (con una CAP media de 0,16 mg/L), pero no de la MT. Posiblemente se pueda observar el deterioro en MT administrando dosis de alcohol superiores (ver Experimento 4).

Sería importante que futuras investigaciones establecieran criterios más o menos uniformes a la hora de seleccionar la muestra, en la presente Tesis se ha cuidado mucho este aspecto, ya que hay factores como, la comorbilidad, la edad de los sujetos o el policonsumo entre otros factores, que como ya se ha mencionado, podrían interferir en la interpretación de los resultados (Cadaveira, 2009).

2.2. EXPERIMENTO 2: EFECTOS DE UNA ALTA DOSIS DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN MUJERES ADOLESCENTES SIN Y CON HISTORIA DE CONSUMO.

2.2.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.

En el presente experimento se estudiaron los efectos del alcohol sobre variables fisiológicas y cognitivas en mujeres sin y con historia previa de consumo y que se les administró el tratamiento de alcohol (120 ml) y obtuvieron una CAP media de $\bar{x}=0,25\pm 0,01$ mg/L. Se trata de un diseño transversal con las siguientes variables:

- VARIABLES INDEPENDIENTES: Historia de consumo de alcohol BD (Sin historia, SIN *versus* Con historia, CON) y Tratamiento (Refresco, R *versus* Alcohol dosis fija, Afijo).
- VARIABLES DEPENDIENTES: Las variables fisiológicas PAS, PAD y FC y las variables cognitivas que miden la MVI (MVI-Caras, MVI-Escenas, CI-MVI, y Centil-MVI) y la MT (MT-LyN, MT-LocEsp, CI-MT y Centil-MT).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura VIII. 12).

- Sin historia de consumo - Refresco (SIN-R): abstemias que tomaron un refresco
- Sin historia de consumo - Alcohol dosis fija (SIN-Afijo): bebedoras muy ocasionales, que tomaron una dosis de alcohol de 40^o (38,4gr) diluida en un refresco.
- Con historia de consumo - Refresco (CON-R): bebedoras sociales, con un patrón de consumo tipo BD que tomaron un refresco.

- Con historia de consumo - Alcohol dosis fija (CON-Afijo): bebedoras sociales, con un patrón de consumo tipo BD que tomaron una dosis de alcohol de 40º (38,4 g) diluida en un refresco.

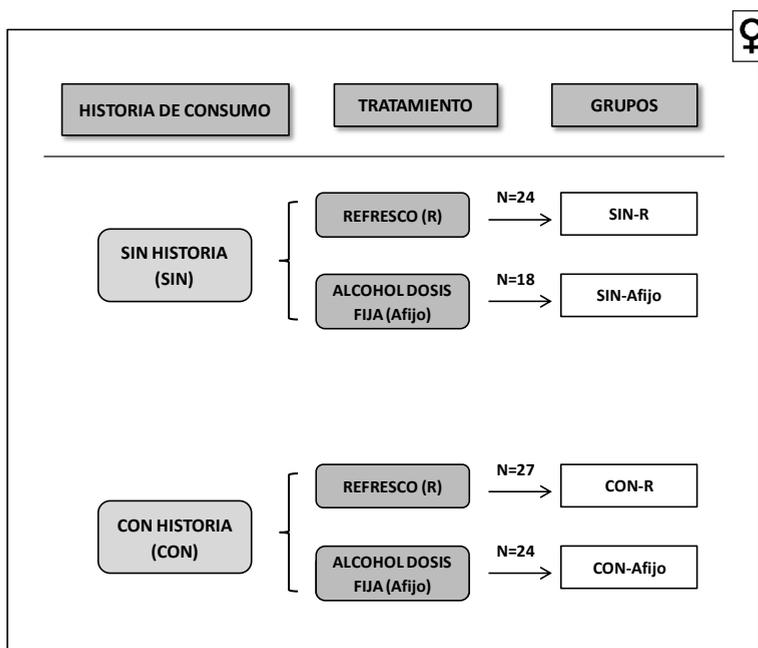


Figura VIII.12. Diseño experimental del experimento 2.

2.2.2. RESULTADOS.

Los resultados de los ANOVAs del Experimento 2 para las variables fisiológicas PAS, PAD y FC y las variables cognitivas MVI-Caras, MVI-Escenas, CI-MVI, Centil-MVI, MT-LyN, MT-LocEsp, CI-MT y Centil-MT se muestran en la Tabla VIII.5, así como los ANOVAs realizados para las interacciones significativas en la Tabla VIII.6, ambas en el ANEXO I. A continuación

expondremos de manera detallada los resultados obtenidos en cada variable representando gráficamente aquellos resultados significativos.

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas están representados a continuación en la Tabla VIII.7.

EXPERIMENTO 2				
GRUPOS	N	PAS	PAD	FC
SIN-R	24	107,83±2,26	69,3±1,65	70,29±1,69
SIN-Afijo	18	105,22±2,58	66,77±1,9	74,44±2,46
CON-R	27	104,40±1,74	69,44±1,32	76,40±1,62
CON-Afijo	24	106,41±2,07	66,08±1,57	81,08±2,5

Tabla VIII.7. Estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas del Experimento 2 en mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los valores obtenidos en mmHg para la PAS y la PAD y en pulsaciones/min para la FC.

- Presión Arterial Sistólica:

El ANOVA de la PA en mujeres no mostró diferencias en la variable Historia [F (1, 88)=0,064; $p=0,801$], tampoco en la variable Tratamiento [F (1, 88)=0,065; $p=0,800$], ni en la interacción Historia x Tratamiento [F (1, 88)=1,930; $p=0,168$].

- Presión Arterial Diastólica:

El ANOVA realizado mostró que la variable Historia no influyó [F (1, 88)=0,009; $p=0,924$], sin embargo sí se observó una tendencia en la variable Tratamiento [F (1, 88)=3,498; $p=0,065$], siendo los valores de PAD menores en aquellas mujeres que recibieron alcohol respecto a las que recibieron

refresco. La interacción Historia x Tratamiento no resultó significativa para la PAD [$F(1, 88)=0,025$; $p=0,874$].

- *Frecuencia cardíaca:*

En el caso de la FC, el ANOVA realizado reveló diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 88)=8,584$; $p=0,004$] siendo mayor el valor de la FC de las mujeres que presentaban una historia de consumo (Figura VIII.13).

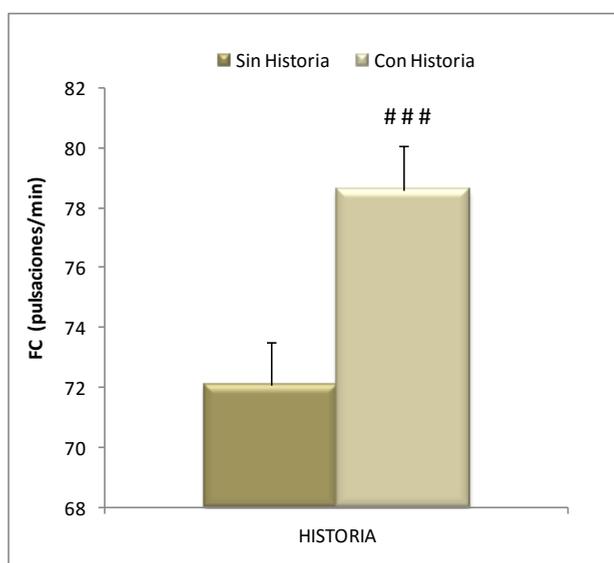


Figura VIII.13. Media (+ETM) de los valores obtenidos para la FC en mujeres sin y con historia de consumo. ### $p < 0,005$ vs. Sin historia.

También resultó significativo el Tratamiento [$F(1, 88)=4,698$; $p=0,033$] con unos valores mayores de la FC en aquellas mujeres que recibieron alcohol durante el experimento (Figura VIII.14).

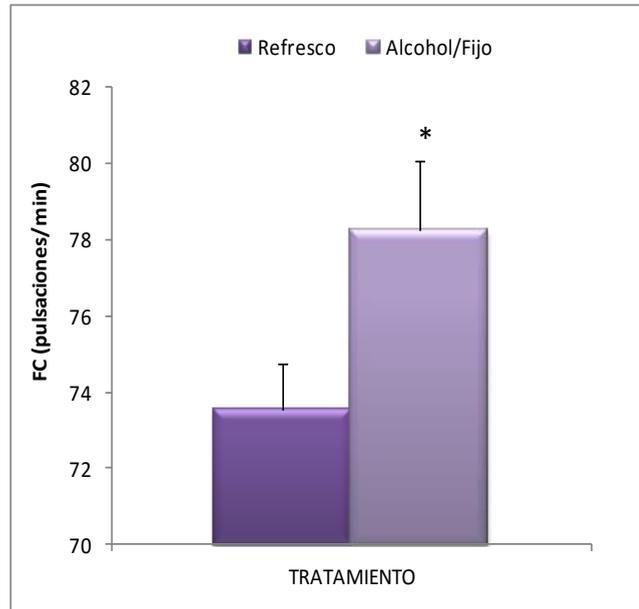


Figura VIII.14. Media (+ETM) de los valores obtenidos para la FC en mujeres que recibieron refresco o alcohol. * $p < 0,05$ vs. Refresco.

La interacción Historia x Tratamiento para la FC no resultó significativa [$F(1, 88)=0,000$; $p=1,000$].

VARIABLES COGNITIVAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas MVI y MT están representados a continuación en la Tabla VIII.8 y en la Tabla VIII.9 respectivamente.

EXPERIMENTO 2					
GRUPOS	N	MVI-Caras	MVI-Escenas	CI-MVI	Centil-MVI
SIN-R	24	10,41±0,53	10,08±0,66	102,50±3,02	55,62±5,49
SIN-Afijo	18	7,11±0,57	6,72±0,47	83,44±2,32	17,52±3,69
CON-R	27	9,07±0,54	9,03±0,63	95,77±2,49	40,51±5,43
CON-Afijo	24	7,87±0,66	8,20±0,73	90,00±3,34	31,65±5,79

Tabla VIII.8. Estadísticos descriptivos para la MVI del Experimento 2 en mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MVI-Caras y MVI-Escenas, el CI-MVI y el Centil-MVI.

EXPERIMENTO 2					
GRUPOS	N	MT-LyN	MT-LocEsp	CI-MT	Centil-MT
SIN-R	24	9,04±0,41	10,00±0,49	95,58±1,92	40,41±4,05
SIN-Afijo	18	9,11±0,59	8,77±0,62	92,66±2,90	34,98±5,07
CON-R	27	8,74±0,33	9,77±0,38	94,11±1,45	36,05±3,26
CON-Afijo	24	8,08±0,45	9,20±0,45	90,87±2,04	30,37±4,04

Tabla VIII.9. Estadísticos descriptivos para la MT del Experimento 2 en mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MT-LyN y MT-LocEsp, el CI-MT y el Centil-MT.

MEMORIA VISUAL INMEDIATA

- MVI-Caras:

El ANOVA realizado para el subtest MVI-Caras no reveló diferencias en la variable Historia [$F(1, 88)=0,089$; $p=0,766$], sin embargo la variable Tratamiento sí resultó significativa observándose una peor ejecución en aquellas mujeres que recibieron alcohol [$F(1, 88)=15,471$; $p=0,000$] (Figura VIII.15).

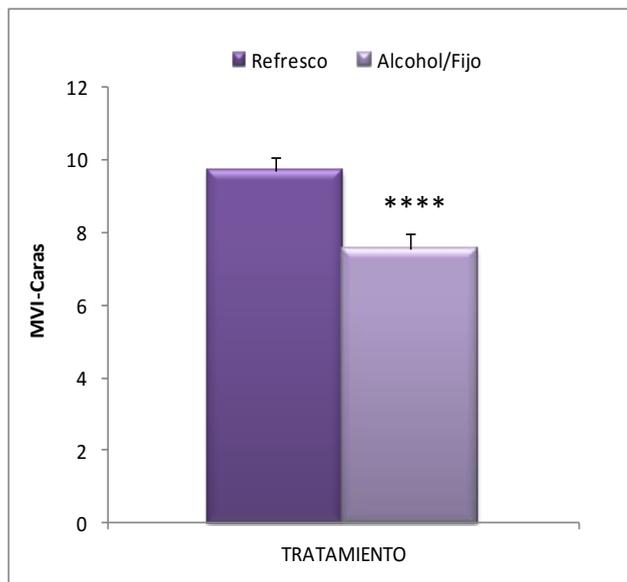


Figura VIII.15. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Caras en mujeres que recibieron refresco o tratamiento alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

La interacción Historia x Tratamiento también resultó significativa para el subtest MVI-Caras [F (1, 88)=3,992; $p=0,049$]. Para verificar entre qué grupos existían estas diferencias, se realizaron ANOVAs (Tabla VIII.12, del Anexo I) cuyos resultados mostraron que ejecutaron peor la tarea aquellas mujeres sin historia de consumo que consumieron alcohol respecto a las que consumieron refresco [F (1, 39)=20,214; $p=0,000$]. No se observaron diferencias significativas entre el resto de grupos (Figura VIII.16).

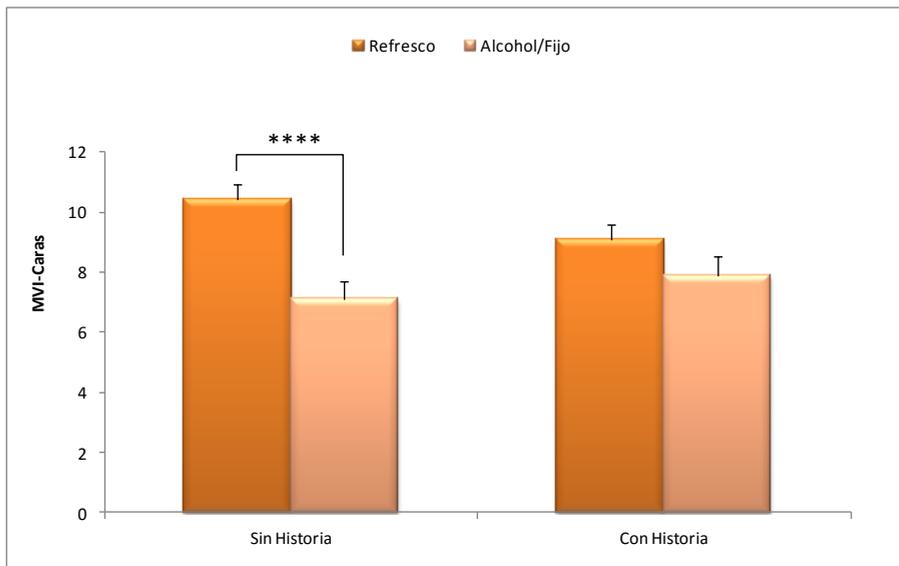


Figura VIII.16. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Caras para la interacción Historia x Tratamiento en mujeres. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

- *MVI-Escenas:*

En el caso del subtest MVI-Escenas, no se observaron diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 88) = 0,132$; $p = 0,717$], en cambio, sí se observaron diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 88) = 9,944$; $p = 0,002$], siendo las mujeres que tomaron alcohol las que ejecutaron peor la tarea (Figura VIII.17).

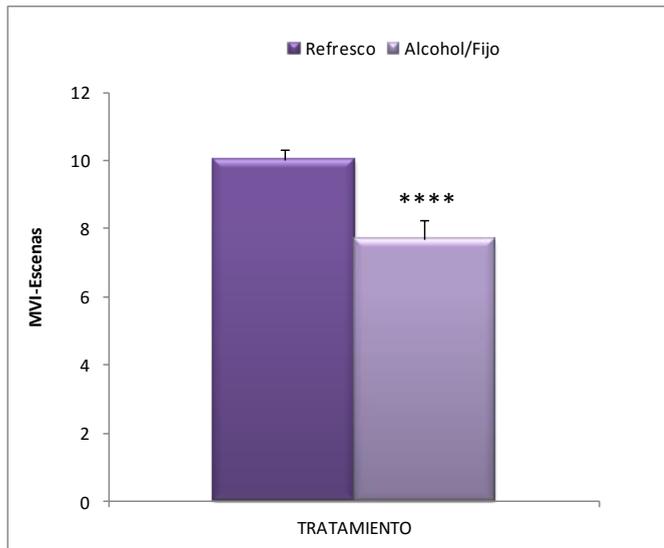


Figura VIII.17. Media (+ETM) de los valores obtenidos en MVI-Escenas en mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,01$ vs. Refresco.

También en el caso de la interacción Historia x Tratamiento para el subtest MVI-Escenas se observó una tendencia hacia la significación [F (1, 88)=3,702; $p=0,058$] siendo el grupo de mujeres sin historia de consumo las que ejecutaron peor si tomaban alcohol que si tomaban refresco.

- CI-MVI:

El ANOVA realizado para el CI-MVI no reveló diferencias estadísticamente significativas en la variable Historia [F (1, 88)=0,011; $p=0,915$], en cambio sí fueron significativas las diferencias para la variable Tratamiento [F (1, 88)=18,625; $p=0,000$], aquellas mujeres que tomaron alcohol obtuvieron menor puntuación que las que tomaron refresco (Figura VIII.18).

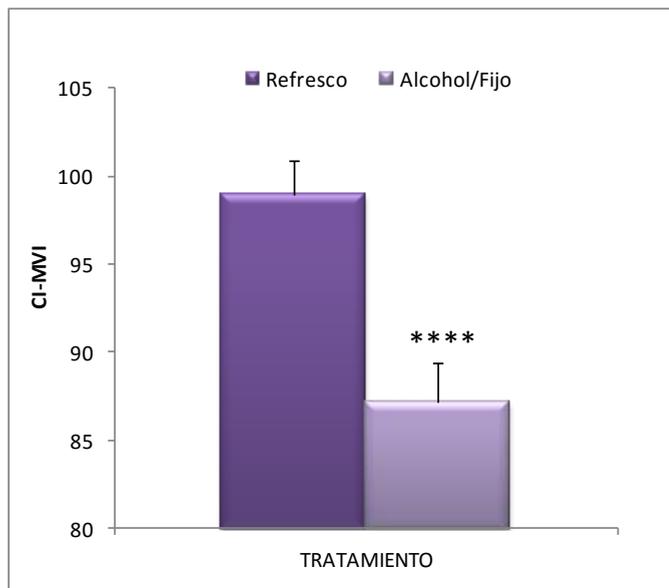


Figura VIII.18. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI en mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs.Refresco.

La interacción Historia x Tratamiento para el CI-MVI fue también significativa [$F(1, 88)=5,801$; $p=0,018$]. Los ANOVAs realizados para las interacciones significativas mostraron la existencia de diferencias significativas entre aquellas mujeres sin historia de consumo que consumieron alcohol respecto a las que consumieron refresco ejecutando peor las tareas las primeras [$F(1, 39)=23,638$; $p=0,000$] (Figura VIII.19). No se obtuvieron diferencias significativas entre el resto de grupos.

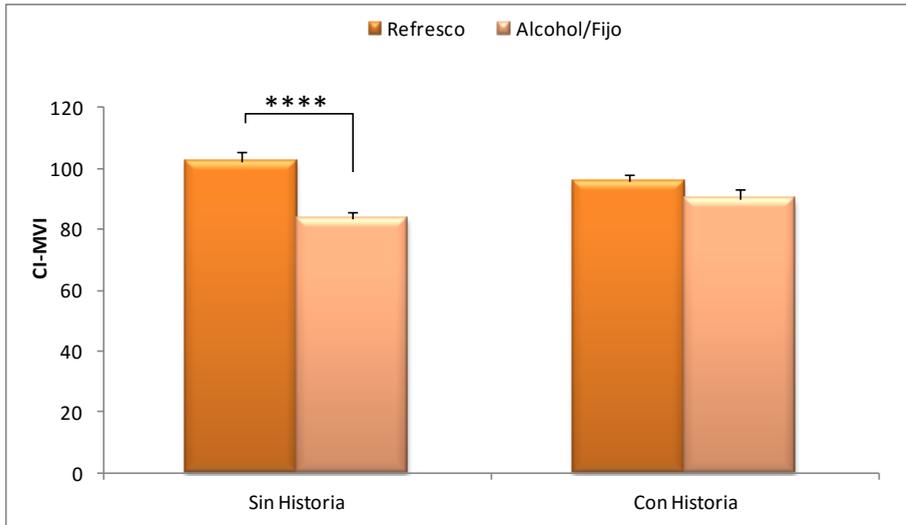


Figura VIII.19. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI en mujeres para la interacción Historia x Tratamiento. **** $p < 0,01$ vs. Refresco.

- Centil-MVI:

El ANOVA realizado para el Centil-MVI no reveló diferencias estadísticamente significativas en la variable Historia [F (1, 88)=0,001; $p=0,970$], en cambio sí pudieron observarse estas diferencias para la variable Tratamiento, siendo las mujeres que tomaron alcohol las que obtuvieron peores puntuaciones respecto a las que tomaron refresco [F (1, 88)=19,045; $p=0,000$] (Figura VIII.20).

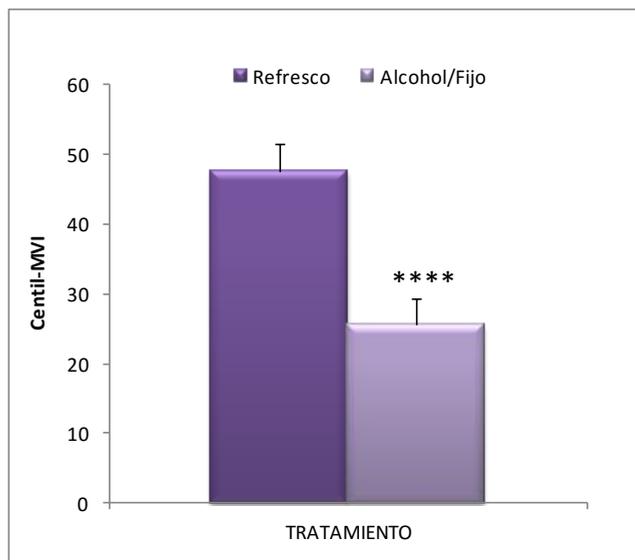


Figura VIII.20. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el Centil-MVI en mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

La interacción Historia x Tratamiento para el Centil-MVI [F (1, 88)=7,865; $p=0,006$] fue también significativa (Figura VIII.24). Los ANOVAs realizados para las interacciones significativas mostraron que las mujeres sin historia de consumo que consumieron alcohol ejecutan peor las tareas que las que consumieron refresco [F (1, 39)=30,557; $p=0,000$]. Así mismo, los análisis estadísticos mostraron diferencias significativas entre aquellas mujeres que tomaron alcohol, siendo las mujeres con historia las que ejecutaron mejor bajo los efectos del alcohol que las mujeres sin historia [F (1, 39)=4,680; $p=0,037$]. Se observó además una tendencia hacia la significación en el caso de aquellas mujeres que tomaron refresco en función de su historia de consumo, es decir, se observó una menor

puntuación en aquellas mujeres con historia respecto a aquellas mujeres sin historia [F (1, 48)=3,733; $p=0,059$].

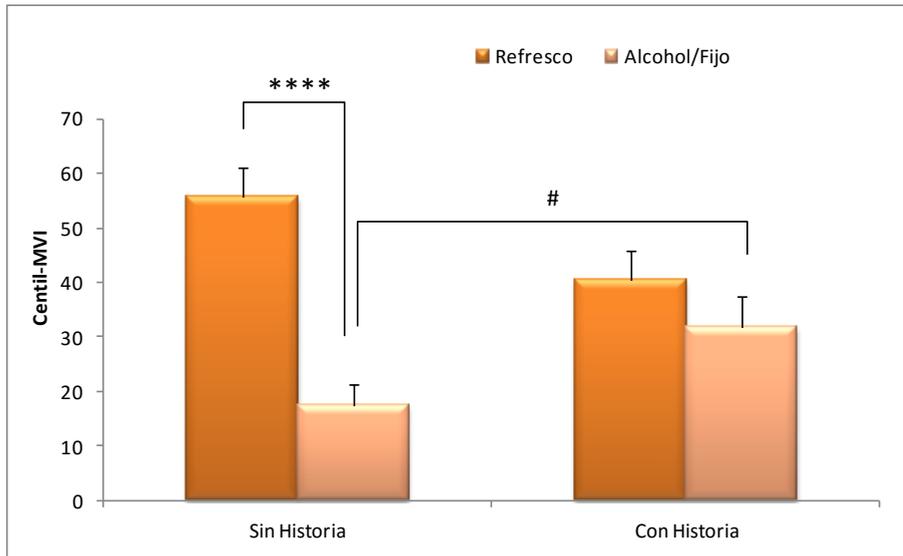


Figura VIII.24. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI en mujeres para la interacción para Historia x Tratamiento. **** $p < 0,001$ vs. Refresco y # $p < 0,05$ vs. Sin historia.

MEMORIA DE TRABAJO

- MT-LyN:

El ANOVA realizado con las puntuaciones obtenidas en el subtest MT-LyN no reveló diferencias significativas en la variable Historia [F (1, 88)=1,996; $p=0,164$]. Tampoco fueron significativas las diferencias para la variable Tratamiento [F (1, 88)=0,493; $p=0,485$] ni la interacción entre ambas variables [F (1, 88)=0,517; $p=0,474$].

- MT-LocEsp:

El ANOVA realizado en el caso del subtest MT-LocEsp no reveló diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 88)=0,154; p=0,696$]. En el caso de la variable Tratamiento se observa una tendencia [$F(1, 88)=3,810; p=0,054$], siendo las mujeres que tomaron refresco las que obtuvieron puntuaciones mayores respecto a las que tomaron alcohol.

Tampoco fue significativa la interacción Historia x Tratamiento [$F(1, 88)=0,751; p=0,389$].

- CI-MT:

En la misma línea se mostraron los resultados en el CI-MT, no fueron significativos los resultados de los análisis estadísticos para la variable Historia [$F(1, 88)=0,389; p=0,534$], ni para el Tratamiento [$F(1, 88)=2,531; p=0,115$], así como tampoco lo fue la interacción entre ambas variables [$F(1, 88)=0,012; p=0,913$].

- Centil-MT:

El ANOVA realizado el caso del Centil-MT tampoco reveló diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 88)=0,838; p=0,362$], ni tampoco en la variable Tratamiento [$F(1, 88)=1,938; p=0,167$], ni en la interacción Historia x Tratamiento [$F(1, 88)=0,017; p=0,896$].

2.2.3. DISCUSIÓN.

En el experimento 2 se contrastaron las Hipótesis 1, 2 y 6 (ver Apartado VII). Con respecto a la Hipótesis 1, esta hipótesis se confirmó solamente para la variable FC, no confirmándose en ninguna de las otras variables registradas. Con respecto a la Hipótesis 2 pudimos confirmar la hipótesis para la variable fisiológica FC y para la variable cognitiva MVI, no se confirmó la hipótesis para la PA y la MT. Con respecto a la Hipótesis 6 pudimos confirmar la hipótesis en el caso de la variable cognitiva MVI, no se confirmó en ninguna de las otras variables.

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

- **Presión arterial:** Nuestros resultados no nos permitieron confirmar la existencia de una relación entre presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD y/o el consumo agudo de alcohol con la modulación de la PA en mujeres. Estos resultados coincidieron con los obtenidos en varones en el Experimento 1, así como también la discusión de los mismos, aunque en este caso se trata de mujeres, por lo que se debería tener en cuenta que, aunque al parecer éstas son más sensibles a los efectos del alcohol, en el caso de las variables fisiológicas los estrógenos podrían jugar un papel “compensatorio” evitando una elevación de la PA debido a su efecto vasodilatador (Corrao y cols., 2002).

- **Frecuencia cardíaca:** Pudimos confirmar una relación entre presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD con la modulación de la FC en mujeres. En nuestro estudio las consumidoras habituales BD mostraron un mayor número de pulsaciones/min respecto a las que no presentaban una

historia. Nuestros resultados difieren de los obtenidos en otras investigaciones en las que no se han observado diferencias (Golawski y cols., 2013; Vinader-Caerols y cols., 2014). También observamos un aumento de la FC en aquellas mujeres que ingirieron una alta dosis de alcohol vs. refresco, en la línea de lo obtenido por Holdstock y de Wit (2001) y Kirkpatrick y de Wit (2013). Sin embargo, no coinciden con otros estudios en los que no se encontraron diferencias, dos de ellos de nuestro grupo (Vinader-Caerols y cols., 2012; Fratini y cols., 2013; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014). Las diferencias obtenidas entre nuestro experimento con respecto a otros grupos podrían ser explicadas por la elevada sensibilidad de la FC a los estresores, de modo que la situación experimental podría provocar un aumento de la misma, a pesar de que se tomaron las medidas a los 40 minutos aproximadamente de encontrarse los sujetos en las instalaciones, el aumento podría haber sido producido por este motivo y no por el consumo habitual o agudo de alcohol.

No observamos ningún fenómeno de tolerancia en la PA o en la FC a los efectos agudos del alcohol en mujeres, igual que ocurrió en varones en el Experimento 1. No encontramos estudios que investiguen la relación entre la tolerancia al alcohol y la PA o FC, la mayoría de ellos se realizan generalmente con pacientes alcohólicos crónicos y/o hipertensos, así como sobretodo en varones ya que son más susceptibles a padecer enfermedades cardiovasculares, como ya discutimos en el Experimento 1.

VARIABLES COGNITIVAS:

- **Memoria visual inmediata:** Presentar una historia de consumo no se asoció a un menor rendimiento en procesos cognitivos como la MVI en mujeres. Estos resultados coinciden con los resultados obtenidos en

varones en el Experimento 1, así como también va en la misma línea la discusión de resultados, a ésta añadiremos el estudio llevado a cabo por García-Moreno y cols. (2009) en el que midieron memoria visual y memoria espacial (situada al igual que la MVI en el hipocampo) en mujeres adolescentes de 18 años. El grupo de García-Moreno concluyó que no existían diferencias en el rendimiento en memoria visual de mujeres jóvenes que presentaban un consumo de alcohol tipo BD y el grupo control, sin embargo, sí observaron estas diferencias en memoria espacial.

En cuanto al consumo agudo, los datos del presente estudio corroboraron un deterioro en la MVI de las mujeres adolescentes que se encontraban bajo los efectos del alcohol con una CAP media de 0,25 mg/L (equivalente a una CAS de 0,5 g/L aproximadamente), puesto que se obtiene una peor ejecución tanto de los subtest (MVI-Caras y MVI-Escenas) como en los resultados globales del CI-MVI y del Centil-MVI. No hemos encontrado estudios que evalúen en mujeres el efecto del alcohol agudo sobre la memoria visual, tan solo se ha encontrado un estudio en el que se obtienen los mismos resultados, aunque en este caso se trata de memoria de localización espacial (situada también en el hipocampo) y bajo una CAS similar a la de nuestras participantes, entre 0,59-0,52 g/L (Weissenborn y Duka, 2003).

Nuestros resultados mostraron que bajo los efectos de una alta dosis de alcohol (CAP media de 0,25 mg/L), eran las mujeres sin historia de consumo de alcohol las que ejecutaron peor que aquellas que presentaban una historia de consumo BD previa. Pudimos comprobar también que las que presentaban historia de consumo no mostraron diferencias entre ejecutar la tarea tomando refresco o alcohol, mientras que las “sin historia” presentaban un evidente deterioro en la ejecución de las tareas bajo los

efectos del alcohol vs. refresco, esto muestra que las primeras habían desarrollado tolerancia a los efectos agudos del alcohol.

No hemos podido encontrar estudios similares al nuestro que observen tolerancia cognitiva en adolescentes humanos con patrón BD, sin embargo, se sabe que la tolerancia se puede desarrollar tempranamente, incluso en adolescentes y jóvenes que no presentan trastornos de dependencia alcohólica (Bucholz y cols., 1996; Saha, Chou y Grant, 2006; Schuckit y cols., 2009), como sería nuestro caso. Esto, junto con el hecho de que las mujeres adolescentes son más vulnerables a los efectos nocivos del alcohol (Caldwell y cols., 2005; Guerri y Pascual, 2010; Diaz y cols., 2011; Squeglia y cols., 2011), explicaría que se desarrolle tolerancia a los efectos tóxicos del alcohol, en este caso en la MVI.

- **Memoria de trabajo:** Según nuestros resultados, presentar una historia de consumo no se asoció a un menor rendimiento en la MT. Estos resultados van en la misma dirección que otras investigaciones en mujeres jóvenes que presentan una historia de consumo de alcohol tipo BD *versus* abstemias, que no observan diferencias en MT espacial (Hartley, Elsabagh y File, 2004; Johnson y cols., 2008; Xiao y cols., 2009; Winward y cols., 2014; Boelena y cols., 2015). Así mismo, también van en la línea de los obtenidos en varones en el Experimento 1, coincidiendo con la discusión del mismo, en el que la ausencia de deterioro podría explicarse por la existencia de mecanismos cerebrales compensatorios en sujetos BD a la hora de realizar tareas de MT.

Tampoco se observó un menor rendimiento en la MT bajo los efectos de una dosis aguda de alcohol (38,4 g), ejecutaron igual las mujeres que ingirieron refresco y las que ingirieron alcohol. También coincidieron los resultados con los obtenidos en el Experimento 1, a pesar de que la CAP en

las mujeres (CAP media de 0,25 mg/L) resultó superior a la de los varones (CAP media de 0,16 mg/L). En la línea de la discusión del Experimento 1, estos resultados sugieren que existe un deterioro en la MVI ante un consumo agudo de alcohol que no existe en la MT, mostrando una mayor sensibilidad de la MVI a los efectos neurotóxicos del alcohol respecto a la MT. Como ya comentamos en el experimento anterior, es probable que con una CAP superior a la obtenida en este experimento se manifieste ese deterioro en la MT (ver Experimento 4). No hay que olvidar aspectos metodológicos que podrían influir en los resultados como los test utilizados para medir la MT, o características de la muestra como el policonsumo, el consumo previo de alcohol o la edad de los participantes, entre otros.

A diferencia de la MVI, en la MT no pudimos confirmar la existencia de tolerancia aguda, a los efectos del alcohol. No se han encontrado estudios que hagan referencia a este fenómeno en MT por lo que no podemos establecer conclusiones al respecto.

2.3. EXPERIMENTO 3: EFECTOS DE UNA ALTA DOSIS DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN VARONES *vs.* MUJERES ADOLESCENTES SIN Y CON HISTORIA DE CONSUMO.

2.3.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Formaron parte del presente experimento hombres y mujeres sin y con historia previa de consumo de alcohol tipo BD a los que se les administró refresco o alcohol. Se seleccionaron aquellos hombres y mujeres que presentaban una CAP similar (la CAP media fue de $\bar{X} = 0,19 \pm 0,04$ mg/L) sin diferencias estadísticamente significativas [$F(1, 42) = 3,542$; $p > 0,05$]. Se trata de un diseño transversal en el que las variables fueron las siguientes:

- VARIABLES INDEPENDIENTES: Historia de consumo de alcohol (sin historia, SIN, *versus* con historia, CON), Tratamiento (Refresco, R *versus* Alcohol dosis fija, Afijo) y Sexo (Varones, V *versus* Mujeres, M).

- VARIABLES DEPENDIENTES: Las variables fisiológicas PAS, PAD y FC y las variables cognitivas que miden la MVI (MVI-Caras, MVI-Escenas, CI-MVI, y Centil-MVI) y la MT (MT-LyN, MT-LocEsp, CI-MT y Centil-MT).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura VIII.22):

- Sin historia de consumo - Refresco - Varón (SIN-R-V): varones abstemios que tomaron un refresco.
- Sin historia de consumo - Refresco - Mujer (SIN-R-M): mujeres abstemias que tomaron un refresco.
- Sin historia de consumo - Alcohol dosis fija - Varón (SIN-Afijo-V): varones, bebedores muy ocasionales, que tomaron una dosis de alcohol de 40° (38,4gr) diluida en refresco.

- Sin historia de consumo - Alcohol dosis fija - Mujer (SIN-Afijo-M): mujeres, bebedoras muy ocasionales, que tomaron una dosis de alcohol de 40° (38,4gr) diluida en refresco.
- Con historia de consumo - Refresco - Varón (CON-R-V): varones, bebedores sociales, con patrón de consumo BD, que tomaron un refresco.
- Con historia de consumo - Refresco - Mujer (CON-R-M): mujeres, bebedoras sociales, con patrón de consumo BD que tomaron un refresco.
- Con historia de consumo - Alcohol dosis fija - Varón (CON-Afijo-V): varones, bebedores sociales, con patrón de consumo BD, que tomaron una dosis de alcohol de 40° (38,4 g) diluida en refresco.
- Con historia de consumo - Alcohol dosis fija - Mujer (CON-Afijo-M): mujeres, bebedoras sociales, con patrón de consumo BD, que tomaron una dosis de alcohol de 40° (38,4 g) diluida en refresco.

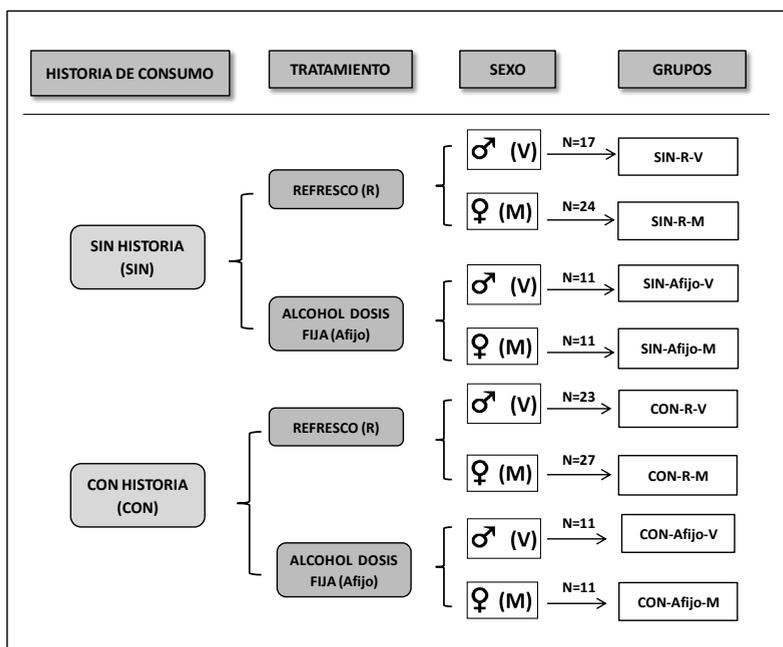


Figura VIII.22. Diseño experimental del Experimento 3.

2.3.2. RESULTADOS.

Los resultados de los ANOVAs realizados para el Experimento 3 (Tabla VIII.10 y Tabla VIII.11) así como también los ANOVAs realizados para las interacciones significativas (Tabla VIII.12) se muestran en el ANEXO I. A continuación expondremos de manera detallada los resultados obtenidos en cada variable representando gráficamente aquellos resultados significativos.

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas del Experimento 3 están representados en la Tabla VIII.13 que se muestra a continuación.

EXPERIMENTO 3				
GRUPOS	N	PAS	PAD	FC
SIN-R-V	17	122,11±3,01	68,82±2,32	69,82±3,27
SIN-R-M	24	107,83±2,26	69,33±1,65	70,29±1,67
SIN-Afijo-V	11	121,00±2,64	69,36±1,36	75,90±2,58
SIN-Afijo-M	11	108,54±3,08	69,00±1,62	74,36±3,17
CON-R-V	23	123,60±2,37	70,43±1,41	72,00±2,07
CON-R-M	27	104,40±1,74	69,44±1,32	76,40±1,62
CON-Afijo-V	11	118,81±2,76	69,09±3,1	73,81±3,84
CON-Afijo-M	11	107,00±2,94	66,63±2,31	77,36±2,58

Tabla VIII.13. Estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas del Experimento 3 en varones y mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los valores obtenidos en mmHg para la PAS y la PAD y en pulsaciones/min para la FC

- Presión Arterial Sistólica:

Los ANOVAs realizados para la PAS no mostraron diferencias en la variable Historia [$F(1, 126)=0,164$; $p=0,0687$], ni tampoco se observaron diferencias en la variable Tratamiento [$F(1, 126)=0,667$; $p=0,416$]. En el caso de la variable Sexo las diferencias entre varones y mujeres para la PAS sí resultaron significativas [$F(1, 126)=25,934$; $p=0,000$] siendo las mujeres las que presentaron menor PAS que los varones (Figura VIII.23).

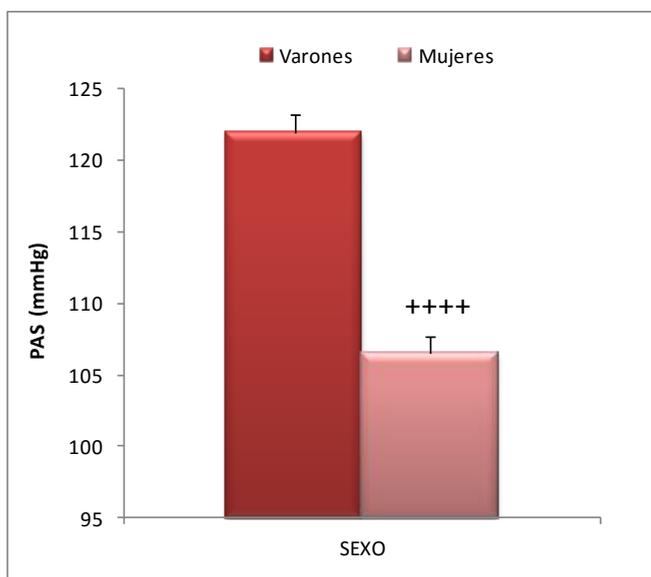


Figura VIII.23. Media (+ETM) de los valores obtenidos para la PAS en función del sexo. **** $p < 0,001$ vs. Varones.

Ninguna de las interacciones resultó significativa: la Historia x Tratamiento [$F(1, 126)=0,004$; $p=0,947$], la Historia x Sexo [$F(1, 126)=0,434$; $p=0,511$], el Tratamiento x Sexo [$F(1, 126)=0,939$; $p=0,334$] y la Historia x Tratamiento x Sexo [$F(1, 126)=0,496$; $p=0,483$].

- Presión Arterial Diastólica:

Los análisis estadísticos realizados para la PAD no mostraron diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 126)=0,001$; $p=0,975$], no se observaron diferencias en la variable Tratamiento [$F(1, 126)=0,933$; $p=0,336$] ni tampoco en la variable Sexo [$F(1, 126)=0,110$; $p=0,741$].

Ninguna de las interacciones de las variables anteriores resultó significativa: la Historia x Tratamiento [$F(1, 126)=0,364$; $p=0,547$], la Historia x Sexo [$F(1, 126)=0,481$; $p=0,489$], el Tratamiento x Sexo [$F(1, 126)=0,313$; $p=0,577$] y la Historia x Tratamiento x Sexo [$F(1, 126)=0,016$; $p=0,901$].

- Frecuencia cardíaca:

En el caso de la FC, el ANOVA realizado no reveló diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 126)=1,522$; $p=0,220$], ni en la variable Tratamiento [$F(1, 126)=2,941$; $p=0,089$], ni tampoco la variable Sexo fue significativa [$F(1, 126)=0,646$; $p=0,423$]. Tampoco las interacciones entre las variables anteriores para la FC resultaron significativas: la Historia x Tratamiento [$F(1, 126)=0,974$; $p=0,326$], la Historia x Sexo [$F(1, 126)=1,478$; $p=0,226$], el Tratamiento x Sexo [$F(1, 126)=0,150$; $p=0,699$] y la Historia x Tratamiento x Sexo [$F(1, 126)=0,024$; $p=0,877$].

VARIABLES COGNITIVAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas MVI y MT se representan a continuación en las Tablas VIII.14 y VIII.15 respectivamente.

EXPERIMENTO 3					
GRUPOS	N	MVI-Caras	MVI-Escenas	CI-MVI	Centil-MVI
SIN-R-V	17	8,05±0,63	10,00±0,81	95,58±3,03	40,75±6,78
SIN-R-M	24	10,41±0,53	10,08±0,66	102,5±3,02	55,62±5,49
SIN-Afijo-V	11	7,90±0,86	8,90±1,53	92,27±6,12	34,05±10,95
SIN-Afijo-M	11	7,54±0,60	6,36±0,59	83,36±3,21	18,05±5,50
CON-R-V	23	7,52±0,53	11,04±0,67	96,95±2,94	44,73±5,65
CON-R-M	27	9,07±0,54	9,03±0,63	95,77±2,49	40,51±5,43
CON-Afijo-V	11	7,00±0,68	7,36±0,99	84,36±4,30	21,32±7,44
CON-Afijo-M	11	7,72±1,09	8,09±1,25	89,27±6,60	33,08±10,94

Tabla VIII.14. Estadísticos descriptivos para la MVI del Experimento 3 en varones y mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MVI-Caras y MVI-Escenas, el CI-MVI y el Centil-MVI.

EXPERIMENTO 3					
GRUPOS	N	MT-LyN	MT-LocEsp	CI-MT	Centil-MT
SIN-R-V	17	10,64±0,71	11,00±0,49	103,23±2,84	58,24±5,75
SIN-R-M	24	9,04±0,41	10,00±0,49	95,58±1,92	40,41±4,05
SIN-Afijo-V	11	10,63±0,92	10,81±0,75	103,09±4,10	57,54±8,90
SIN-Afijo-M	11	9,81±0,65	9,27±0,78	96,00±3,44	41,12±7,58
CON-R-V	23	9,82±0,52	10,82±0,38	100,30±2,28	51,37±4,99
CON-R-M	27	8,74±0,33	9,77±0,37	94,11±1,45	36,05±3,26
CON-Afijo-V	11	8,90±0,60	10,09±0,74	96,36±3,12	42,20±7,17
CON-Afijo-M	11	8,45±0,65	9,45±0,81	93,00±3,56	35,33±7,21

Tabla VIII.15. Estadísticos descriptivos para la MT del Experimento 3 en varones y mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MT-LyN y MT-LocEsp, el CI-MT y el Centil-MT

MEMORIA VISUAL INMEDIATA

- MVI-Caras:

El ANOVA realizado para el subtest MVI-Caras no reveló diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 126)=1,302$; $p=0,256$]. Sin embargo sí observamos diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 126)=7,053$; $p=0,009$], siendo los sujetos que recibieron alcohol los que ejecutaron peor las tareas (Figura VIII.24).

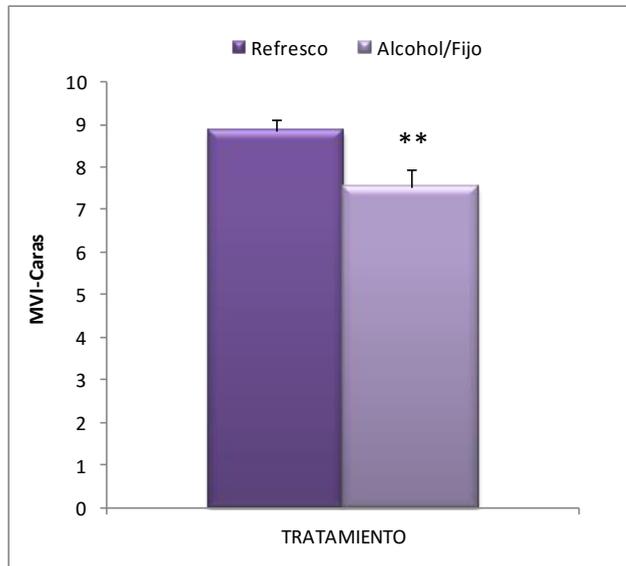


Figura VIII.24. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Caras en varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. ** $p < 0,01$ vs. Refresco.

También se observaron diferencias significativas en los resultados del subtest MVI-Caras para la variable Sexo [$F(1, 126)=6,476$; $p=0,012$] siendo las mujeres las que ejecutaron mejor la tarea (Figura VIII.25).

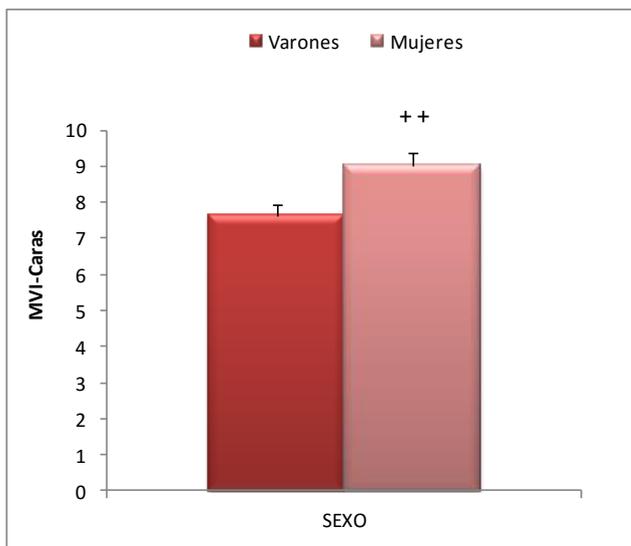


Figura VIII.25. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Caras en función del sexo. ++ $p \leq 0,01$ vs. Varones.

Las interacciones entre las variables anteriores para el subtest MVI-Caras no resultaron significativas, ni la Historia x Tratamiento [F (1, 126)=0,521; $p=0,472$], ni la Historia x Sexo [F (1, 126)=0,010; $p=0,920$], ni la Historia x Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=0,882; $p=0,349$], aunque sí se mostró una tendencia en la interacción Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=3,610; $p=0,060$].

- *MVI-Escenas:*

El ANOVA realizado para el subtest MVI-Escenas no reveló diferencias significativas en la variable Historia [F (1, 126)=0,097; $p=0,756$] sin embargo, sí se observaron diferencias significativas en la variable

Tratamiento [F (1, 126)=16,086; $p=0,000$] obteniendo peores puntuaciones los sujetos que recibieron alcohol (Figura VIII.26).

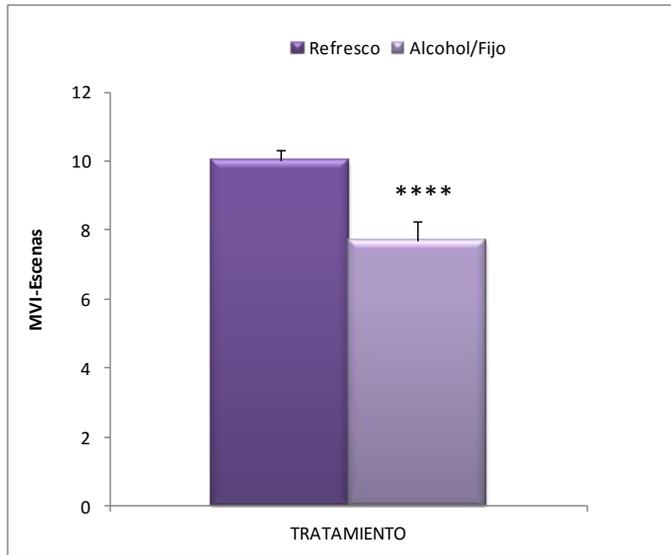


Figura VIII.26: Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Escenas en varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

No se observaron diferencias significativas en la variable Sexo [F (1, 126)=0,052; $p=0,821$].

Los resultados de los ANOVAs para las interacciones entre las variables Historia, Tratamiento y Sexo del subtest MVI-Escenas no resultaron significativas, ni la Historia x Tratamiento [F (1, 126)=0,082; $p=0,775$], ni la Historia x Sexo [F (1, 126)=0,163; $p=0,687$], ni el Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=0,018; $p=0,893$]. Sí se observaron diferencias significativas en la interacción Historia x Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=4,388; $p=0,038$]. Los ANOVAs realizados para las interacciones

significativas (Tabla VIII.12 del Anexo I) mostraron que los varones con historia de consumo que consumieron alcohol ejecutan peor las tareas que los que consumieron refresco [$F(1, 31)=9,076; p=0,005$] y que las mujeres sin historia de consumo que tomaron de tratamiento alcohol ejecutan peor que aquellas que tomaron refresco [$F(1, 32)=15,377; p=0,000$] (Figura VIII.27).

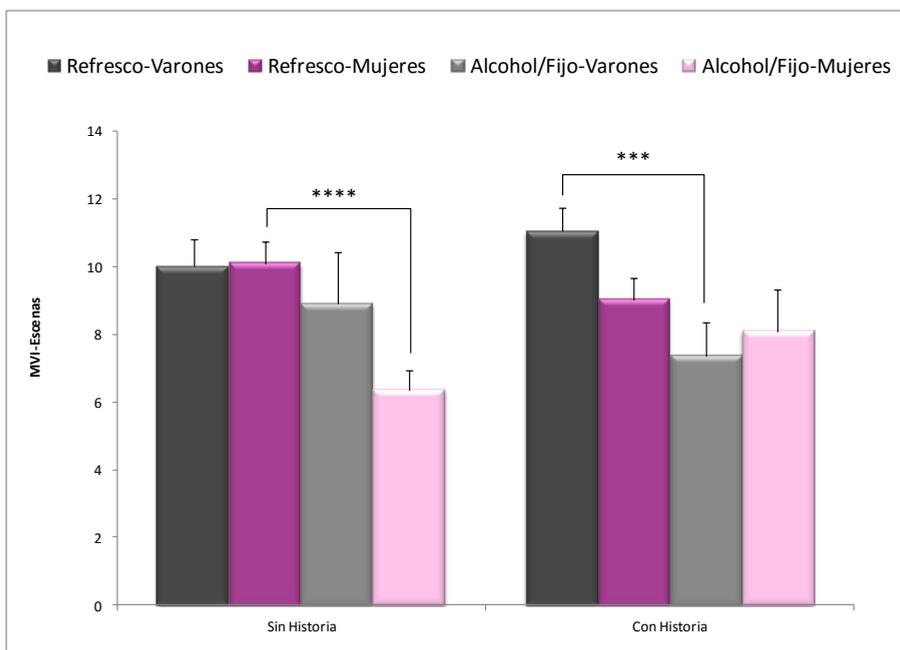


Figura VIII.27. Media (+ETM) de los valores obtenidos para el subtest MVI-Escenas en varones y mujeres en la interacción Historia x Tratamiento x Sexo. **** $p < 0,001$ vs. Refresco y *** $p \leq 0,005$ vs. Refresco.

- CI-MVI:

Los análisis estadísticos de los valores del CI-MVI no mostraron diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 126)=0,173; p=0,678$].

Sí se observaron diferencias significativas en la variable Tratamiento [F (1, 126)=16,911; $p=0,000$], siendo los sujetos que tomaron alcohol los que obtuvieron menor puntuación respecto los a que tomaron refresco (Figura VIII.28).

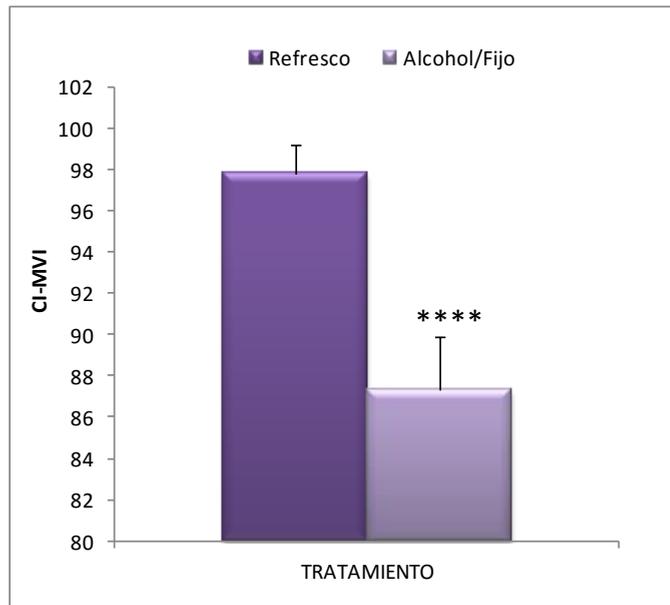


Figura VIII.28. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI para varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

No se observaron diferencias significativas en la variable Sexo [F (1, 126)=1,513; $p=0,221$].

En el caso de las interacciones del CI-MVI, no resultaron significativas ni la Historia x Tratamiento [F (1, 126)=0,282; $p=0,596$], ni la Historia x Sexo [F (1, 126)=0,211; $p=0,647$], ni tampoco el Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=1,158; $p=0,284$]. Sí resultó significativa la interacción Historia x Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=3,941; $p=0,049$]. Los ANOVAs realizados para

las interacciones significativas (Tabla VIII.12 del Anexo I) mostraron menor puntuación en varones con historia de consumo que consumieron alcohol *versus* los que consumieron refresco [F (1, 31)=6,024; $p=0,020$] y que las mujeres sin historia de consumo que tomaron de tratamiento alcohol obtuvieron menor puntuación que aquellas que tomaron refresco [F (1, 32)=16,239; $p=0,000$] (Figura VIII.29).

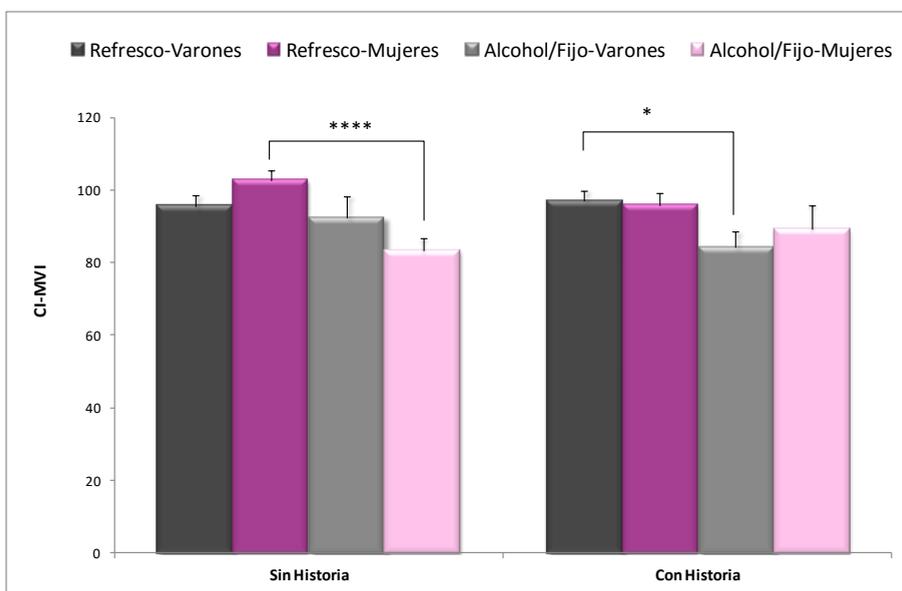


Figura VIII.29. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI en varones y mujeres, para la interacción Historia x Tratamiento x Sexo . **** $p < 0,001$ vs. Refresco y * $p < 0,05$ vs. Refresco.

- Centil-MVI:

El ANOVA realizado para el Centil-MVI no reveló diferencias significativas en la variable Historia [F (1, 126)=0,042; $p=0,839$], sí fueron

significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 126)=15,041$; $p=0,000$], los sujetos que tomaron alcohol obtuvieron menor puntuación que los que tomaron refresco (Figura VIII.30).

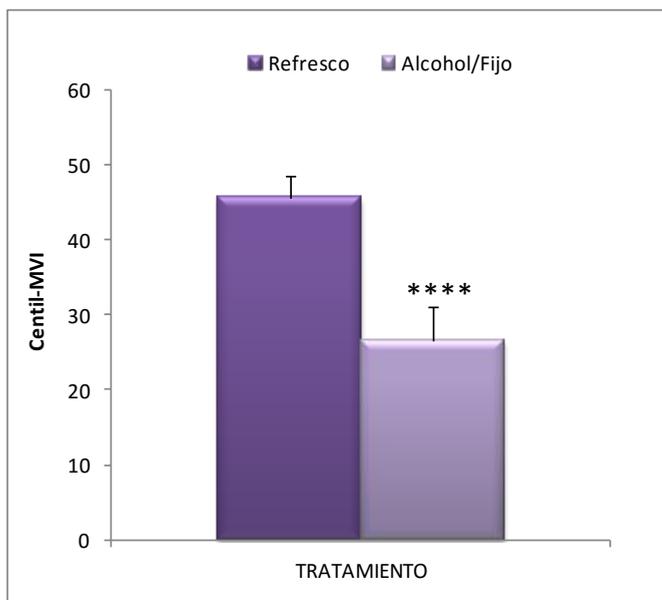


Figura VIII.30. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI obtenidos en varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

No se observaron diferencias significativas en la variable Sexo [$F(1, 126)=1,458$; $p=0,229$]. En el caso de las interacciones, no resultaron significativas: Historia x Tratamiento [$F(1, 126)=0,704$; $p=0,403$], Historia x Sexo [$F(1, 126)=0,130$; $p=0,719$], Tratamiento x Sexo [$F(1, 126)=0,768$; $p=0,382$]. Sí resultó significativa la interacción Historia x Tratamiento x Sexo [$F(1, 126)=5,011$; $p=0,027$]. Los ANOVAs realizados para las interacciones significativas (Tabla VIII.12 del Anexo I) mostraron que las mujeres sin

historia de consumo que consumieron alcohol ejecutaron peor que aquellas que consumieron refresco [F (1, 32)=19,073; $p=0,000$] y los varones con historia de consumo que consumieron alcohol ejecutaron peor las tareas que los que consumieron refresco [F (1, 31)=5,831; $p=0,022$]. Entre los grupos de mujeres que tomaron refresco se observó una tendencia [F (1, 48)=3,733; $p=0,059$], las que presentaban historia de consumo obtuvieron puntuaciones peores que las que no tenían historia (Figura VIII.31).

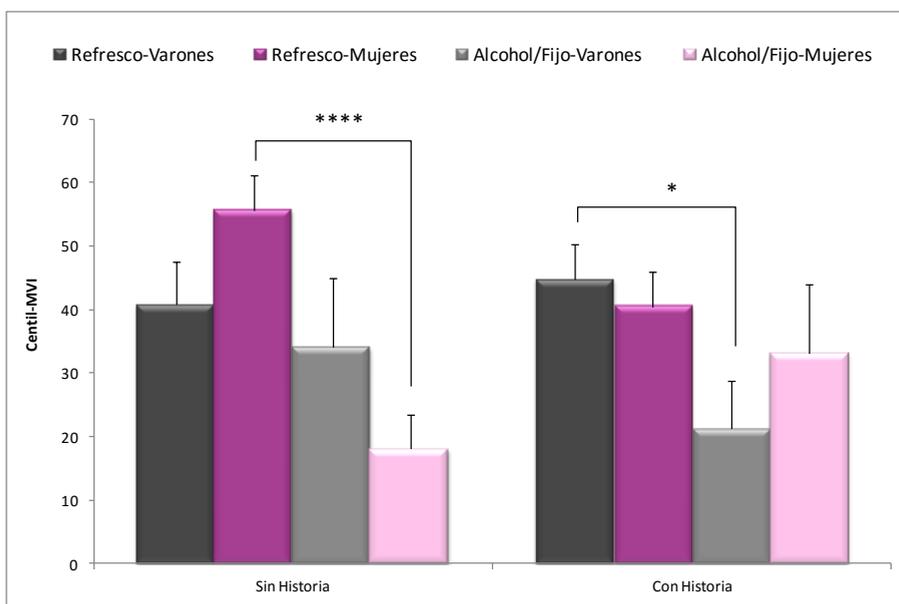


Figura VIII.31. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el Centil-MVI en varones y mujeres para la interacción Historia x Tratamiento x Sexo. **** $p < 0,001$ vs. Refresco y * $p < 0,05$ vs. Refresco.

MEMORIA DE TRABAJO

- MT-LyN:

El ANOVA realizado para las puntuaciones del subtest MT-LyN reveló diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 126)=6,504$; $p=0,012$], los sujetos con historia de consumo obtuvieron menores puntuaciones que los que no tenían historia de consumo (Figura VIII.32).

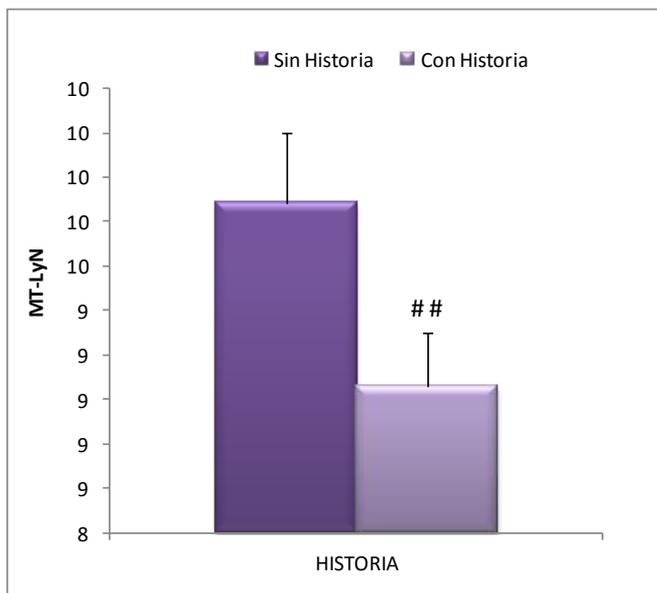


Figura VIII.32. Media (+ETM) de los valores obtenidos para el subtest MT-LyN en los varones y mujeres sin y con historia de consumo. ## $p \leq 0,01$ vs. Sin Historia.

La variable Tratamiento no resultó significativa [$F(1, 126)=0,013$; $p=0,908$], sin embargo sí lo fue la variable Sexo [$F(1, 126)=5,827$; $p=0,017$], siendo las mujeres las que ejecutaron peor que los varones obteniendo menores puntuaciones en este subtest (Figura VIII.33).

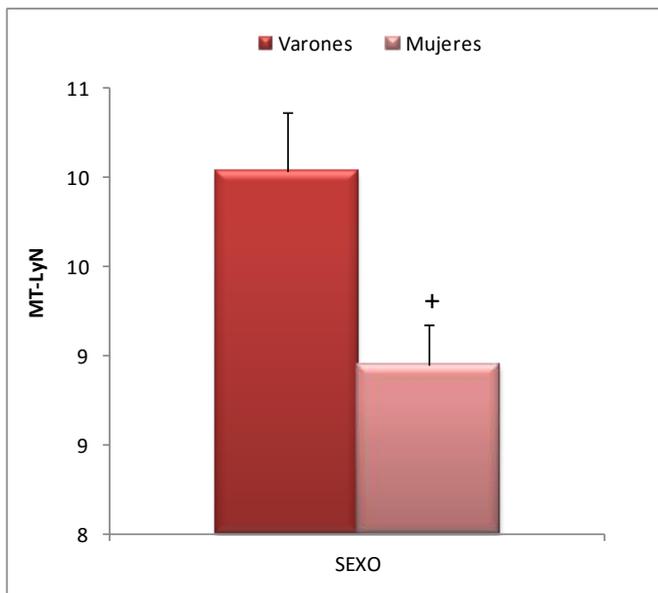


Figura VIII.33. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MT-LyN en función del sexo. ⁺ $p < 0,05$ vs. Varones.

En el caso de las interacciones, los análisis estadísticos no revelaron diferencias significativas en ninguna de las interacciones: ni la Historia x Tratamiento [$F(1, 126) = 1,526$; $p = 0,219$], ni la Historia x Sexo [$F(1, 126) = 0,296$; $p = 0,588$], ni el Tratamiento x Sexo [$F(1, 126) = 0,811$; $p = 0,370$], ni tampoco la interacción Historia x Tratamiento x Sexo [$F(1, 126) = 0,007$; $p = 0,935$].

- *MT-LocEsp*:

El ANOVA realizado para el subtest MT-LocEsp, no reveló diferencias significativas en la variable Historia [$F(1, 126) = 0,237$; $p = 0,627$], ni en la variable Tratamiento [$F(1, 126) = 1,607$; $p = 0,207$]. Sí se observó una tendencia en la variable Sexo [$F(1, 126) = 3,436$; $p = 0,066$], los varones obtuvieron mayores puntuaciones en el subtest MT-LocEsp que las mujeres.

No se observaron diferencias significativas en las interacciones Historia x Tratamiento [F (1, 126)=0,001; $p=0,981$], Historia x Sexo [F (1, 126)=0,247; $p=0,620$], Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=0,018; $p=0,893$], ni tampoco en la Historia x Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=0,322; $p=0,571$].

- CI-MT:

Los resultados del ANOVA realizado para el CI-MT no revelaron diferencias estadísticamente significativas en la variable Historia [F (1, 126)=3,296; $p=0,072$], tampoco para la variable Tratamiento [F (1, 126)=0,344; $p=0,559$].

Sí resultó significativa la variable Sexo [F (1, 126)=7,445; $p=0,007$], obteniendo una menor puntuación las mujeres respecto a los varones en el CI-MT (Figura VIII.34).

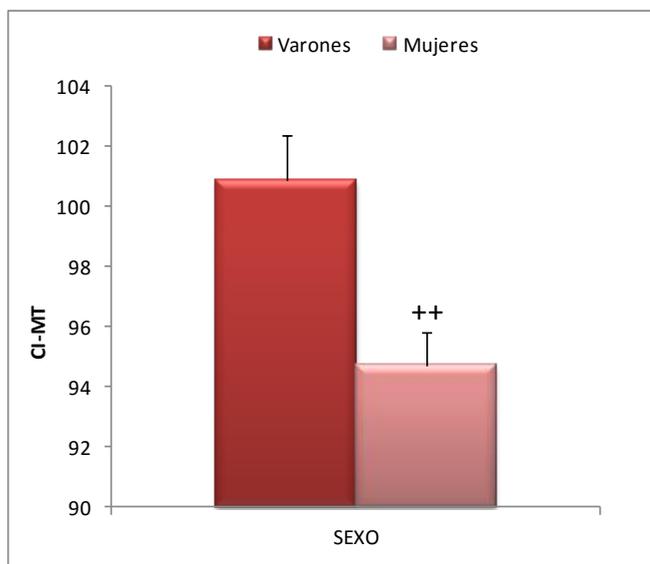


Figura VIII.34. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MT en función del sexo. ++ $p < 0,01$ vs. Varones.

No se observaron diferencias significativas en las interacciones entre las variables anteriores para el CI-MT: Historia x Tratamiento [F (1, 126)=0,479; $p=0,490$], Historia x Sexo [F (1, 126)=0,448; $p=0,505$], Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=0,197; $p=0,658$], ni en la Historia x Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=0,086; $p=0,770$].

- *Centil-MT:*

Los resultados del ANOVA realizado para el Centil-MT mostraron una fuerte tendencia hacia la significación en la variable Historia [F (1, 126)=3,787; $p=0,054$]. En la variable Tratamiento no se observaron diferencias significativas [F (1, 126)=0,302; $p=0,583$], en cambio sí para la variable Sexo [F (1, 126)=8,941; $p=0,003$] siendo las mujeres las que peor puntuaciones obtuvieron en el Centil-MT (Figura VIII.35).

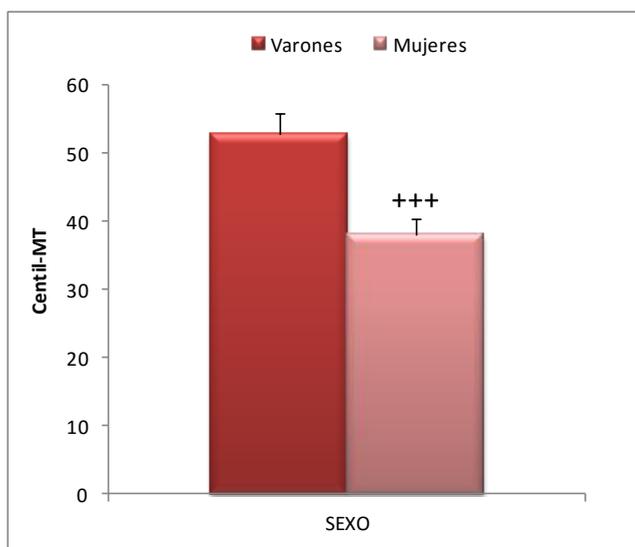


Figura VIII.35: Media (+ETM) de los valores obtenidos en el Centil-MT en función del Sexo. $+++ p < 0,005$ vs. Varones.

Los ANOVAs de las interacciones de las variables anteriores no revelaron diferencias significativas: ni en la Historia x Tratamiento [F (1, 126)=0,373; $p=0,543$], ni en la Historia x Sexo [F (1, 126)=0,530; $p=0,468$], ni en el Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=0,366; $p=0,546$], ni tampoco en la Historia x Tratamiento x Sexo [F (1, 126)=0,179; $p=0,673$].

2.3.3. DISCUSIÓN.

En el experimento 3 se contrastaron las Hipótesis 1, 2, 5 y 6 (ver Apartado VII). La Hipótesis 1 no se pudo confirmar para ninguna de las variables fisiológicas registradas ni cognitivas excepto el subtest MT-LyN. Con respecto a la Hipótesis 2 y 6, ambas se confirmaron para la variable cognitiva MVI, no se confirmó en ninguna de las otras variables (ni las variables fisiológicas ni la variable cognitiva MT). La Hipótesis 5 no se pudo confirmar para las variables fisiológicas, PA y FC, ni para la cognitiva MT, tan solo se confirmó para la MVI.

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

- **Presión arterial:** Al igual que en los Experimentos 1 (en hombres) y 2 (en mujeres), en el actual (comparando hombres y mujeres adolescentes) tampoco encontramos relación entre presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD y/o el consumo agudo de alcohol con la modulación de la PA. Nuestros resultados son coincidentes con los resultados previos obtenidos, teniendo en cuenta que los sujetos (varones y mujeres) de este experimento se encontraban bajo una CAP media de 0,19 mg/L, a diferencia de los varones del Experimento 1 cuya CAP media fue de 0,165 mg/L y de

las mujeres del Experimento 2 de 0,25 mg/L (ver discusión de los Experimentos 1 y 2).

También pudimos observar la existencia de diferencias de género en los valores de la PA entre hombres y mujeres, siendo los varones los que presentaron valores más elevados de la PAS pero no de la PAD. Esta modulación de la PAS es un fenómeno bien conocido (para una revisión ver Reckelhoff, 2001) debido en gran parte a la acción de las hormonas gonadales (Mendelsohn y Kara, 1999; Corrao y cols., 2002). Nuestros resultados y los de otros grupos (Stoney y cols., 1987; Wellman y cols., 2016) han mostrado que solo la PAS es dependiente del sexo. Sin embargo, no pudimos confirmar la mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos deteriorantes del alcohol, ni bajo un consumo agudo ni por presentar una historia de consumo BD en la variable fisiológica PA. No encontramos muchos estudios que evalúen si los efectos del alcohol son dependientes de género, sin embargo, los realizados por nuestro grupo y otro van en la misma línea (Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014; Wellman y cols. 2016).

- **Frecuencia cardíaca:** No pudimos confirmar la existencia de una relación entre presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD y/o el consumo agudo de alcohol con la modulación de la FC en mujeres y hombres. Nuestros resultados son coincidentes, en ambos casos, con los obtenidos en el Experimento 1 en hombres, pero no con los obtenidos en el Experimento 2 en mujeres. Esto último puede ser debido en parte a la reducción en el número de sujetos de la muestra y en el caso del consumo agudo probablemente a que la CAP media del presente experimento (0,19 mg/L) resultó inferior a la de la muestra del Experimento 2 (0,25 mg/L) en mujeres.

No se observaron diferencias en las lecturas de la FC entre hombres y mujeres, es decir la FC no es dependiente de género. Tampoco pudimos confirmar la mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos deteriorantes del alcohol, coincidiendo con otros estudios (Brummet y cols., 2011; Evans y cols., 2012; Golawski y cols., 2013 Vinader-Caerols y cols., 2012). Sin embargo, en un estudio previo de nuestro grupo (Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014) se pudo observar que una historia de consumo previa tipo BD modulaba a la baja la FC de varones.

No observamos tolerancia al alcohol en las variables fisiológicas (PA y FC), así como tampoco se encontraron estudios similares en población sana adolescente (como se hizo mención ya en los Experimentos 1 y 2), puesto que la mayoría de estudios se realizan con pacientes alcohólicos crónicos y/o hipertensos.

VARIABLES COGNITIVAS:

- **Memoria visual inmediata:** La historia de consumo BD no influyó en la MVI. La discusión de este resultado va en la misma dirección que las discusiones de los Experimentos 1 y 2, en las que se resaltan sobretodo las diferencias metodológicas para dar explicación a la variedad de resultados obtenidos por diferentes grupos de investigación.

Los resultados obtenidos en la ejecución de la MVI en sujetos que tomaron alcohol bajo una CAP media de 0,19 mg/L (equivalente a una CAS de 0,38 g/L) mostraron un deterioro evidente respecto a los que tomaron refresco, siguiendo también la línea de los resultados obtenidos en los Experimentos 1 y 2 (ver las discusiones en las págs. 162 y 182 respectivamente).

Formaron parte del presente experimento hombres y mujeres por lo que se pudo estudiar la variable sexo. Los resultados mostraron puntuaciones más elevadas en las mujeres en el subtest MVI-Caras (mientras que las puntuaciones de los hombres fueron superiores en las tareas de MT, ver la siguiente discusión). Estos resultados también se recogen en la literatura, se ha observado que las mujeres ejecutan mejor que los hombres en tareas de reconocimiento de caras (Herlitz, Nilsson y Bäckman, 1997; Rehnman y Herlitz, 2007). Se sabe que el cerebro presenta receptores de estrógenos concentrados en zonas como el hipocampo (Kuiper y cols., 1996), por lo que la presencia de hormonas gonadales como los estrógenos podrían explicar las diferencias de género existentes, mostrando una correlación positiva entre los niveles de estradiol y la ejecución de la tarea de reconocimiento de caras (Yonker y cols., 2003). Aunque los mecanismos subyacentes todavía se desconocen, se ha observado en roedores que los estrógenos ejercen un efecto modulador sobre el metabolismo oxidativo neuronal en el hipocampo (Arias y cols., 2013).

Las interacciones Historia x Tratamiento x Sexo en los valores que miden la MVI (excepto MVI-Caras) resultaron significativas, revelando que con la misma tasa de alcoholemia en ambos sexos (CAP media de 0,19 mg/L), solamente las mujeres generaron tolerancia. Esto se pudo observar en aquellas que presentaban una historia de consumo de alcohol y que desempeñaban igual las tareas cuando consumían refresco que cuando consumían alcohol, mientras que aquellas que no presentaban historia de consumo sí desempeñaban peor las tareas bajo los efectos del alcohol (ya observado y discutido en el Experimento 2). En varones, en cambio, observamos que aquellos que presentaban una historia de consumo y consumían alcohol obtuvieron menores puntuaciones en MVI, que los

sujetos que consumieron refresco. Los resultados obtenidos en el presente experimento concuerdan con los obtenidos en los dos experimentos anteriores en los que no se observa tolerancia en varones (Experimento 1) y sí en mujeres (Experimento 2).

El hecho de no observar una tolerancia en los varones y sí en las mujeres, podría parecer una contradicción con lo que muestra la literatura, dónde se observa que son los varones los que necesitan de mayores dosis de alcohol para manifestar un deterioro, a causa de la diferente metabolización que hacen éstos del etanol respecto a las mujeres (Thomasson, 1995; Li y cols., 2000). Sin embargo, nuestros resultados ponen de manifiesto un fenómeno ya observado en mujeres adultas alcohólicas, el llamado “Efecto telescópico”, en el que la mayor vulnerabilidad de las mujeres haría que aparecieran más temprano las consecuencias adversas del alcoholismo, mostrando éstas un progreso más rápido del desarrollo de la dependencia y manifestando antes que los varones los síntomas, en este caso la aparición de tolerancia (Piazza, Vrbka y Yeager, 1989; Sugarman De Martini y Carey, 2009).

Aunque el efecto telescópico no se ha observado en población joven (Johnson y cols., 2005), la literatura muestra que la tolerancia se puede desarrollar tempranamente, incluso como en el caso de nuestra muestra, en adolescentes que no presentan trastornos de dependencia alcohólica (Bucholz y cols., 1996; Saha, Chou y Grant, 2006; Schuckit y cols., 2009). Así pues, las mujeres presentarían mayor vulnerabilidad a los efectos agudos del alcohol ya que, además de verse más afectadas por el alcohol que los varones (Alfonso-Loeches y cols., 2013; Squeglia y cols., 2011), desarrollaron antes tolerancia. Todo esto junto con la tendencia de las mujeres a consumir como los varones (ESTUDES, 2014/2015) las convierte en una población de riesgo.

- **Memoria de trabajo:** Una historia de consumo de alcohol tipo BD se asoció “parcialmente” a un menor rendimiento en procesos cognitivos como la MT, sin embargo, solo pudimos observar ese deterioro en uno de los subtest, MT-LyN, aunque se observó una tendencia en el CI-MT y el Centil-MT. Otras investigaciones ponen de manifiesto un deterioro en la ejecución de tareas de MT en sujetos con historia de consumo BD frente a no consumidores (Hartley, Elsabagh y File, 2004; Johnson y cols., 2008; Xiao y cols., 2009; Winward y cols., 2014; Boelena y cols., 2015), o frente a consumidores con un patrón no BD (Squeglia y cols., 2011; Parada y cols., 2012; Mota y cols., 2013). Sin embargo, en la literatura también existen estudios que no observan diferencias en la ejecución de tareas de MT en consumidores BD (Townshend y Duka, 2005; García-Moreno y cols., 2008; Scaife y Duka, 2009; Sanhueza, García-Moreno y Expósito, 2011; Parada y cols., 2012; Winward y cols., 2014).

En el caso del consumo agudo, los varones y las mujeres que ejecutaron las tareas bajo una CAP media de 0,19 mg/L, no manifestaron un deterioro entre los que bebieron una dosis alta de alcohol respecto a los que bebieron refresco (igual que ocurrió en los Experimentos 1 y 2). Este deterioro sí se observó en la MVI, por lo que, tal y como ya se ha hecho mención en discusiones anteriores, la MVI parece ser más sensible a los efectos neurotóxicos del alcohol respecto a la MT y posiblemente se manifieste un deterioro en MT administrando dosis superiores (ver el Experimento 4). Una de las posibles explicaciones a por qué no se observan en MT efectos deteriorantes en sujetos con historia y/o bajo el consumo agudo sería por la existencia de mecanismos compensatorios que “enmascararían” los daños producidos por el alcohol en zonas como la corteza prefrontal (ver discusión del Experimento 1). Las diferencias

metodológicas entre este tipo de experimentos, tanto los que evalúan el consumo agudo como la historia de consumo de alcohol tipo BD, dificulta en gran medida las comparaciones entre estudios y por tanto la obtención de conclusiones claras. Debemos tomar estos datos con cautela puesto que aspectos como incluir el consumo de otras drogas o los criterios de selección de la muestra, entre otros, podría influir en los resultados. Así por ejemplo, Parada y cols. (2012) observaron que los varones obtuvieron peores resultados que las mujeres BD en la ejecución de “Dígitos orden inverso” del WMS-III, sin embargo algunos sujetos de esta muestra eran consumidores de cannabis, por lo que realizaron un segundo análisis excluyendo a estos sujetos no observando en este caso diferencias.

No pudimos confirmar la mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos deteriorantes del alcohol en la ejecución de la MT, ni bajo un consumo agudo ni por presentar una historia de consumo BD, resultados que van en la línea de otros estudios existentes (Grattan-Miscio y Vogel-Sprott, 2005; Paulus y cols. 2006; Sauls y cols., 2007; Day y cols., 2013).

También en MT se pudo evaluar el efecto del sexo en la ejecución de las tareas al incluir varones y mujeres en la muestra de este experimento, observándose que los hombres ejecutan en general mejor que las mujeres en las tareas de MT (a excepción de la tarea de localización espacial en la que observamos una fuerte tendencia). Los estudios en humanos respecto a las diferencias de género en la ejecución de tareas de MT muestran resultados muy diversos, aunque en algún caso se ha observado que la administración de testosterona mejoró la ejecución de la tarea en varones (Janowsky, Chavez y Orwoll, 2000). Se cree que ambos sexos adoptan estrategias neurales diferentes a la hora de realizar la tarea posiblemente a causa de los efectos organizadores de las hormonas gonadales.

2.4. EXPERIMENTO 4: EFECTOS DE UNA DOSIS DE ALCOHOL BD SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN VARONES vs. MUJERES ADOLESCENTES.

2.4.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.

En el Experimento 4 la muestra estaba formada por varones y mujeres sin historia previa de consumo, a los que se les administró el tratamiento refresco, y varones y mujeres con historia previa de consumo de alcohol tipo BD a los que se les administró el tratamiento alcohol. En el caso de aquellos sujetos que recibieron como tratamiento alcohol, éste fue administrado en función del peso corporal de los sujetos (0,9 g de etanol/kg de peso corporal para los varones y 0,8 g de etanol/kg de peso corporal en el caso de las mujeres). A diferencia de los Experimentos 1, 2 y 3 en el que se administraba una cantidad fija de alcohol, en el Experimento 4 se optó por administrar el tratamiento alcohol en función del peso corporal con el fin de alcanzar la CAP considerada BD (igual o superior a 0,8 gr de etanol/L, NIAA, 2004).

Se decidió, por motivos éticos, no incluir el grupo de sujetos sin historia de consumo (tanto de varones como de mujeres), que solamente habían ingerido alcohol de forma muy esporádica (como máximo una o dos veces al año) al que se le administrara alcohol en función del peso corporal, ya que nunca habían ingerido tales cantidades de alcohol. El hecho de prescindir de este grupo no nos permitió el análisis de la variable Historia.

Se obtuvieron, por tanto, grupos contrabalanceados de varones y mujeres con similar tasa de alcoholemia (cuya media finalmente fue de $\bar{x}=0,39\pm 0,13$ mg/L), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre la CAP de varones y mujeres [F (1, 28)=0,304; $p > 0,05$].

Se trata de un diseño transversal en el que las variables fueron las siguientes:

- VARIABLES INDEPENDIENTES: Tratamiento (Refresco, R versus Alcohol por peso, Apeso) y Sexo (Varones, V versus Mujeres, M).
- VARIABLES DEPENDIENTES: Las variables fisiológicas PAS, PAD y FC y las variables cognitivas que miden la MVI (MVI-Caras, MVI-Escenas, CI-MVI, y Centil-MVI) y la MT (MT-LyN, MT-LocEsp, CI-MT y Centil-MT).

Los grupos experimentales se muestran en la Figura VIII.36:

- Refresco - Varón (R-V): varones abstemios que tomaron un refresco.
- Refresco - Mujer (R-M): mujeres abstemias que tomaron un refresco.
- Alcohol - Varón (Apeso-V): varones, bebedores sociales, con patrón de consumo tipo BD, que tomaron una dosis de alcohol de 40° en función del peso corporal (0,9 g /kg de peso corporal) diluida en refresco.
- Alcohol - Mujer (Apeso-M): mujeres, bebedoras sociales, con patrón de consumo tipo BD, que tomaron una dosis de alcohol de 40° en función del peso corporal (0,8 g /kg de peso corporal) diluida en refresco.

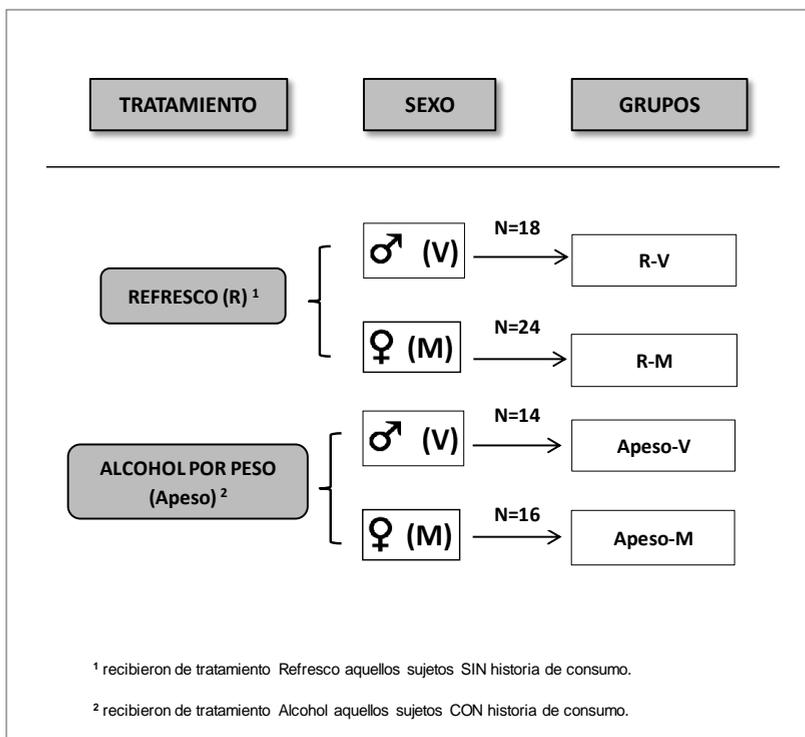


Figura VIII.36. Diseño experimental del Experimento 4.

2.4.2. RESULTADOS.

Los resultados de los ANOVAs realizados para el Experimento 4 (Tabla VIII.16) se muestran en el ANEXO I.

A continuación expondremos de manera detallada los resultados obtenidos en cada variable representando gráficamente aquellos resultados que resultaron significativos.

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas del Experimento 4 están representados a continuación en la Tabla VIII.17.

EXPERIMENTO 4				
GRUPOS	N	PAS	PAD	FC
SIN-R-V	18	122,11±2,80	67,83±2,40	70,05±3,09
SIN-R-M	24	107,83±2,26	69,33±1,65	70,29±1,67
CON-Apeso-V	14	120,00±3,41	67,07±1,84	76,07±2,82
CON-Apeso-M	16	106,31±1,98	70,87±2,05	81,87±2,05

Tabla VIII.17. Estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas del Experimento 4 en varones y mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los valores obtenidos en mmHg para la PAS y la PAD y en pulsaciones/min para la FC.

- Presión Arterial Sistólica:

El ANOVA realizados para la PAS no mostró diferencias en la variable Tratamiento [$F(1, 67)=1,017$; $p=0,317$]. En el caso de la variable Sexo las diferencias entre varones y mujeres para la PAS sí resultaron significativas [$F(1, 67)=6,788$; $p=0,011$] siendo las mujeres las que presentaron menor PAS que los varones (Figura VIII.37).

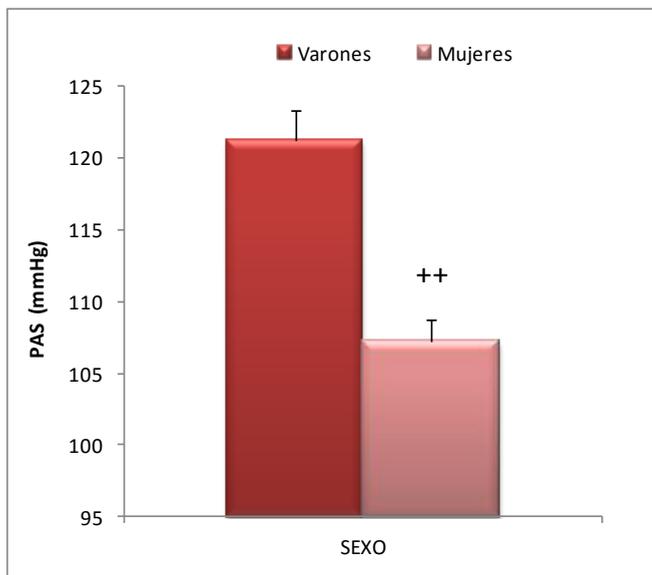


Figura VIII.37. Media (+ETM) de los valores obtenidos para la PAS en función del sexo. $+++ p \leq 0,01$ vs. Varones.

La interacción Tratamiento x Sexo [F (1, 67)=0,228; $p=0,635$] no resultó significativa.

- Presión Arterial Diastólica:

Los análisis estadísticos realizados para la PAD no mostraron diferencias significativas en la variable Tratamiento [F (1, 67)=0,001; $p=0,975$]. En la variable Sexo, aunque no resultó significativa, sí se observó una tendencia hacia la significación [F (1, 67)=3,610; $p=0,062$].

La interacción Tratamiento x Sexo [F (1, 67)=0,653; $p=0,422$] no resultó significativa.

- Frecuencia cardíaca:

En el caso de la FC, el ANOVA realizado reveló diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 67)=11,372$; $p=0,001$], siendo los que consumieron alcohol los que obtuvieron valores más bajos (Figura VIII.38).

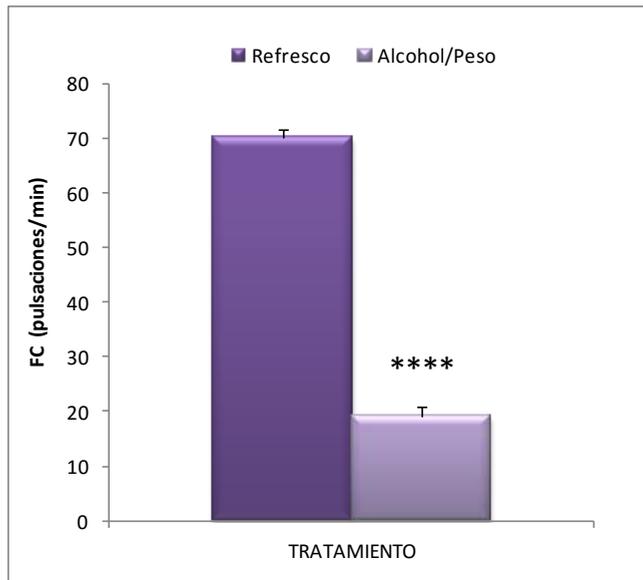


Figura VIII.38. Media (+ETM) de los valores obtenidos en la FC en varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p \leq 0,001$ vs. Refresco.

En el caso de la variable Sexo las diferencias entre varones y mujeres para la FC no resultaron significativas [$F(1, 67)=3,335$; $p=0,072$].

La interacción Tratamiento x Sexo no reveló diferencias significativas [$F(1, 67)=1,885$; $p=0,174$].

VARIABLES COGNITIVAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas MVI y MT están representados a continuación en la Tabla VIII.18 y en la Tabla VIII.19 respectivamente.

EXPERIMENTO 4					
GRUPOS	N	MVI-Caras	MVI-Escenas	CI-MVI	Centil-MVI
SIN-R-V	18	8,05±0,6	9,07±0,80	94,88±2,94	39,24±6,57
SIN-R-M	24	10,41±0,53	10,08±0,66	102,5±3,02	55,62±5,49
CON-Apeso-V	14	5,87±0,47	5,64±0,96	76,42±3,11	10,89±4,49
CON-Apeso-M	16	7,68±0,70	7,12±0,86	86,12±3,33	24,17±5,67

Tabla VIII.18. Estadísticos descriptivos para la MVI del Experimento 4 en varones y mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MVI-Caras y MVI-Escenas, el CI-MVI y el Centil-MVI.

EXPERIMENTO 4					
GRUPOS	N	MT-LyN	MT-LocEsp	CI-MT	Centil-MT
SIN-R-V	18	10,50±0,68	10,88±0,48	102,44±2,8	56,34±5,74
SIN-R-M	24	9,04±0,41	10,00±0,49	95,58±1,92	40,41±4,05
CON-Apeso-V	14	7,50±0,67	8,64±0,60	87,28±2,65	23,80±4,40
CON-Apeso-M	16	6,56±0,56	9,20±0,52	86,50±2,49	22,16±4,23

Tabla VIII.19. Estadísticos descriptivos para la MT del Experimento 4 en varones y mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MT-LyN y MT-LocEsp, el CI-MT y el Centil-MT.

MEMORIA VISUAL INMEDIATA**- MVI-Caras:**

Los análisis estadísticos realizados para la MVI mostraron que en el ANOVA realizado para el subtest MVI-Caras existían diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 67)=15,091$; $p=0,000$] siendo

los sujetos que recibieron alcohol los que ejecutaron peor las tareas (Figura VIII.39).

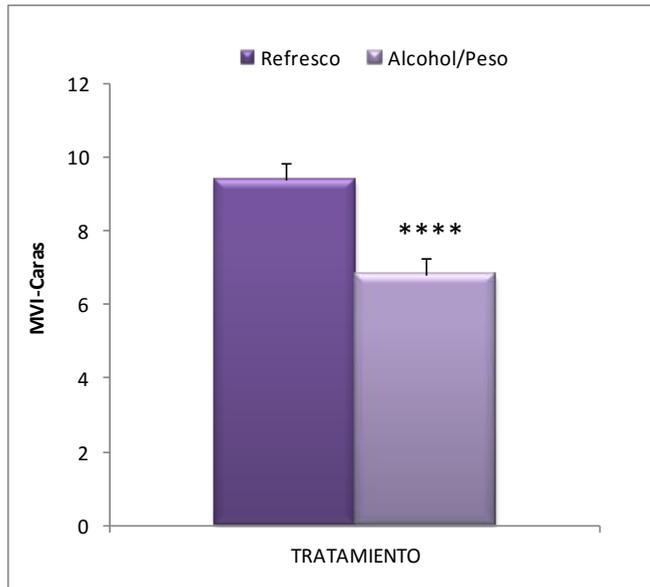


Figura VIII.39. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Caras en varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

No se observaron diferencias significativas en los resultados del subtest MVI-Caras para la variable Sexo aunque sí una fuerte tendencia hacia la significación [$F(1, 67) = 3,860$; $p = 0,054$].

La interacción entre las variables anteriores (Tratamiento x Sexo) para el subtest MVI-Caras no resultó significativa [$F(1, 67) = 0,354$; $p = 0,554$].

- *MVI-Escenas*:

En el ANOVA realizado para el subtest MVI-Escenas se observaron diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 67)=17,113$; $p=0,000$] siendo los sujetos que consumieron alcohol los que ejecutaron peor la tarea (Figura VIII.40).

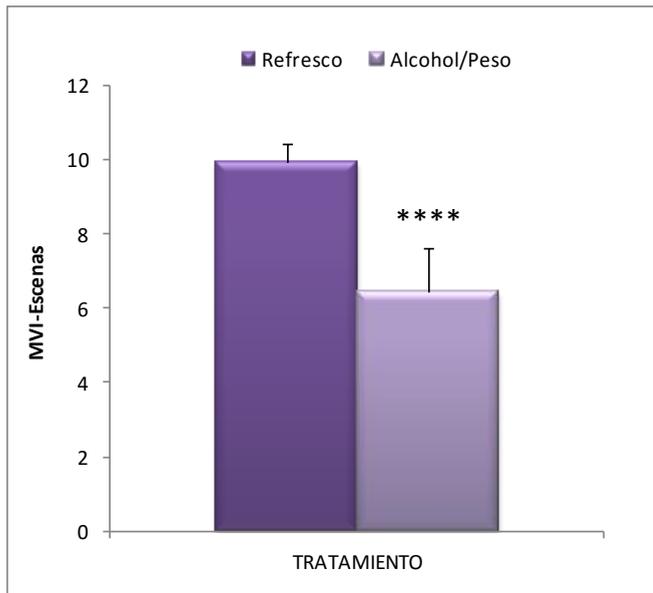


Figura VIII.40. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Escenas en varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

No se observaron diferencias significativas en la variable Sexo [$F(1, 67)=0,077$; $p=0,782$].

El resultado del ANOVA para las interacciones entre las variables Historia x Sexo no resultó significativa [$F(1, 67)=0,316$; $p=0,576$].

- CI-MVI:

Los análisis estadísticos de los valores del CI-MVI mostraron diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 67)=26,842$; $p=0,000$], siendo los sujetos que tomaron alcohol los que obtuvieron menor puntuación respecto a los que tomaron refresco (Figura VIII.41).

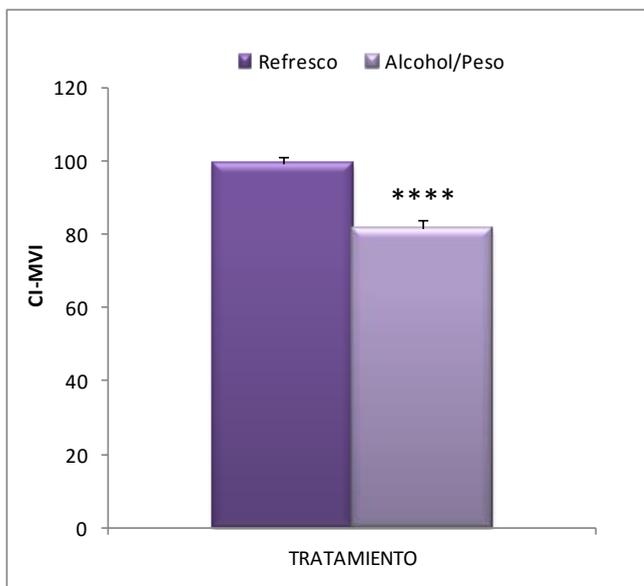


Figura VIII.41. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI para varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

No se observaron diferencias significativas en la variable Sexo [$F(1, 67)=1,509$; $p=0,224$].

La interacción entre Tratamiento x Sexo tampoco resultó significativa [$F(1, 67)=0,013$; $p=0,911$].

- Centil-MVI:

El ANOVA realizado para el Centil-MVI reveló diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 67)=23,427$; $p=0,000$], los sujetos que tomaron alcohol obtuvieron menor puntuación que los que tomaron refresco (Figura VIII.42).

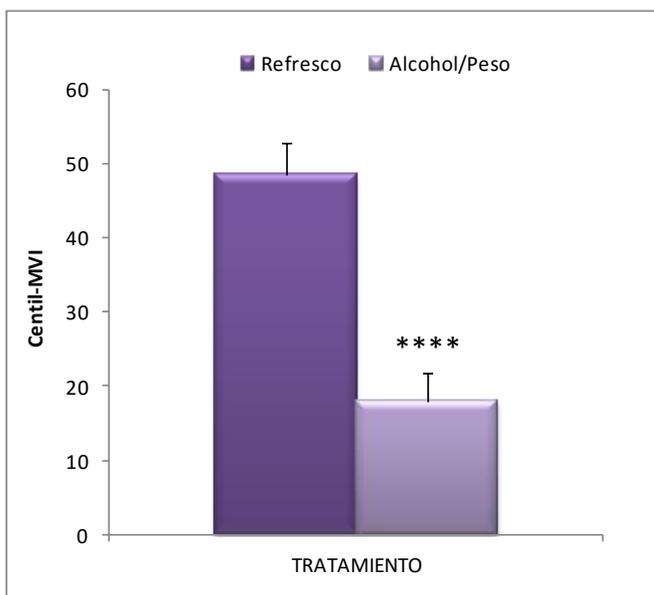


Figura VIII.42. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI obtenidos en varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p \leq 0,001$ vs. Refresco.

No se observaron diferencias significativas en la variable Sexo [$F(1, 67)=1,592$; $p=0,211$], ni tampoco en el caso de la interacción Tratamiento x Sexo [$F(1, 67)=0,173$; $p=0,679$].

MEMORIA DE TRABAJO

- MT-LyN:

El ANOVA realizado para las puntuaciones del subtest MT-LyN reveló diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 67)=20,739$; $p=0,000$], los sujetos que consumieron alcohol obtuvieron menores puntuaciones que los que consumieron refresco (Figura VIII.43).

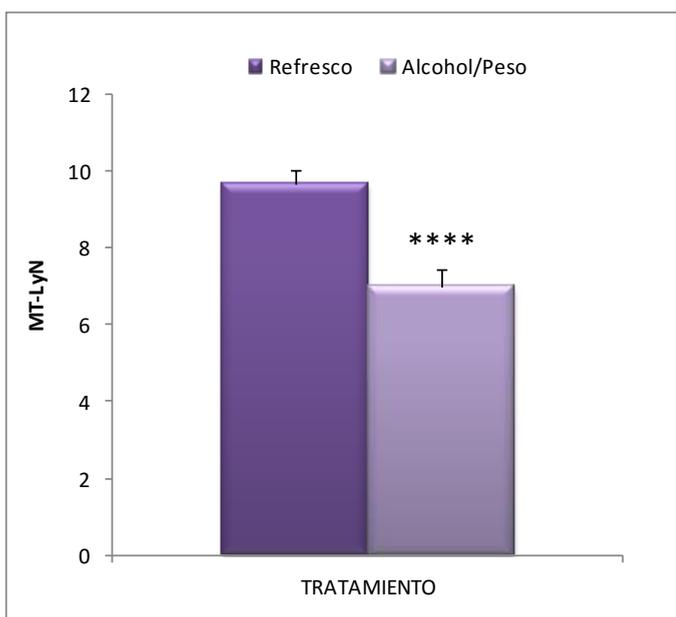


Figura VIII.43. Media (+ETM) de los valores obtenidos para el subtest MT-LyN en los varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

La variable Sexo no resultó significativa [$F(1, 67)=3,164$; $p=0,080$], tampoco la interacción Tratamiento x Sexo [$F(1, 67)=0,134$; $p=0,715$].

- *MT-LocEsp*:

El ANOVA realizado para el subtest *MT-LocEsp* reveló diferencias significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 67)=7,373$; $p=0,008$] siendo los sujetos que consumieron alcohol los que obtuvieron menores puntuaciones que los que consumieron refresco (Figura VIII.44).

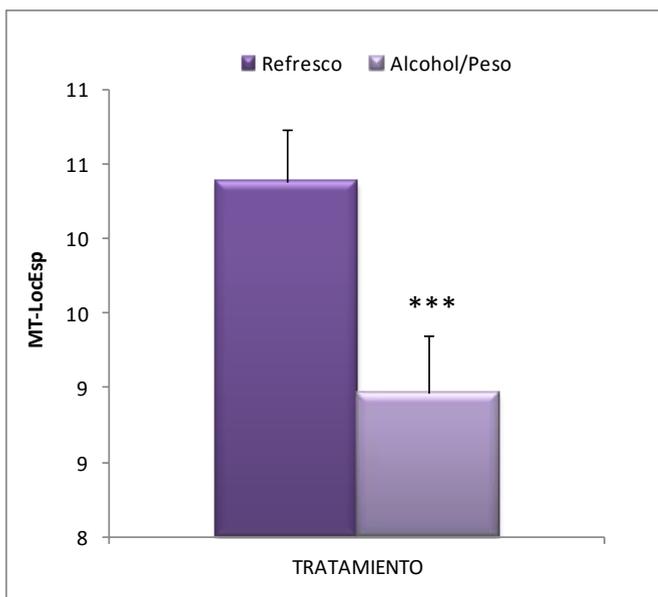


Figura VIII.44. Media (+ETM) de los valores obtenidos para el subtest *MT-LocEsp* en los varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. *** $p < 0,01$ vs. Refresco.

No se observaron diferencias significativas en la variable Sexo [$F(1, 67)=0,068$; $p=0,795$], ni tampoco en la interacción Tratamiento x Sexo [$F(1, 67)=1,797$; $p=0,185$].

- CI-MT:

Los resultados del ANOVA realizado para el CI-MT revelaron diferencias estadísticamente significativas en la variable Tratamiento [$F(1, 67)=22,513$; $p=0,000$] siendo los sujetos que consumieron alcohol los que obtuvieron menores puntuaciones que los que consumieron refresco (Figura VIII.45).

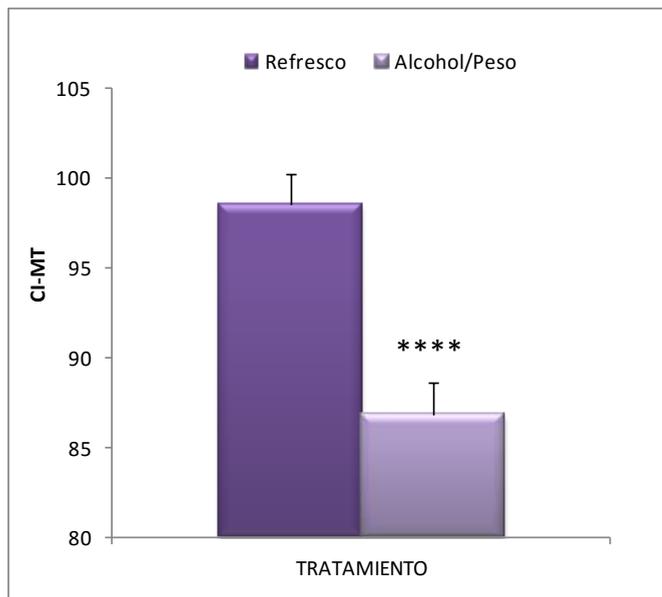


Figura VIII.45. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MT en los varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

No resultó significativa la variable Sexo [$F(1, 67)=1,782$; $p=0,186$], así como tampoco la interacción Tratamiento x Sexo [$F(1, 67)=1,305$; $p=0,257$].

- Centil-MT:

Los resultados del ANOVA realizado de los valores del Centil-MT mostraron en la variable Tratamiento diferencias significativas [F (1, 67)=26,787; $p=0,000$] en la misma dirección que los análisis anteriores (Figura VIII.46).

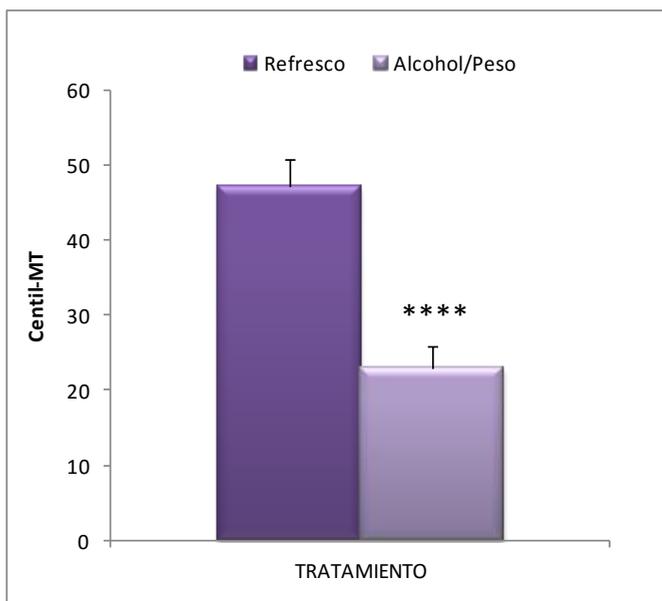


Figura VIII.46. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el Centil-MT en los varones y mujeres que recibieron refresco o alcohol. **** $p < 0,001$ vs. Refresco.

En cambio, no se observaron diferencias significativas para la variable Sexo [F (1, 67)=2,006; $p=0,161$], ni tampoco en la interacción Tratamiento x Sexo [F (1, 67)=2,064; $p=0,155$].

2.4.3. DISCUSIÓN.

En el experimento 4 se contrastaron las Hipótesis 3 y 5 (ver Apartado VII). Con respecto a la Hipótesis 3 se confirmó para la variable fisiológica FC (pero no para la PA), así como también se confirmó para las variables cognitivas (MVI y MT). Con respecto a la Hipótesis 5 no pudimos confirmarla, ni para la variable fisiológica PA (PAS y PAD), tampoco para ninguna de las variables cognitivas (MVI y MT).

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

- **Presión arterial:** No encontramos relación entre el consumo agudo de alcohol en consumidores BD con la modulación de la PA en mujeres y hombres. Estos resultados, obtenidos con una dosis BD, eran los mismos que observamos en los Experimentos 1, 2 y 3 con dosis mas bajas de alcohol agudo y van en la línea de anteriores estudios realizados por nuestro grupo y otros (Vinader-Caerols y cols., 2012; Fratini y cols., 2013; Golawski y cols., 2013; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014). En consumidores habituales de alcohol la literatura muestra incrementos en la PAS (pero no en la PAD), como ya se ha hecho mención en las discusiones anteriores. Sin embargo, con dosis agudas similares a la del presente experimento (0,8 g de etanol/Kg de peso), Potter y cols. (1986) y Holdstock y de Wit (2001) observaron un incremento de la PAS y de la PAD, que en nuestro caso no se evidenció. Puesto que existen pocos estudios con los que poder establecer comparativas, creemos que las diferencias metodológicas ya apuntadas en los anteriores experimentos pudieron

influir en la interpretación de los resultados que nos brinda la literatura (aumentos vs. disminuciones de la PAS y/o PAD).

Se mantuvieron las diferencias de género en la PAS pero no en la PAD entre hombres y mujeres, mostrando las mujeres valores más bajos, en la línea de los resultados obtenidos en el Experimento 3. Este resultado, tal y como apunta la literatura, podría ser debido a la presencia de los estrógenos que ejercen una acción vasodilatadora (Mendelsohn y Kara, 1999; Corrao y cols., 2002). También es conocido que sea la PAS la que se module y no la PAD, sus valores son más fiables como predictores del riesgo cardiovascular respecto los de la PAD (para una revisión ver Strandberg y Pitkala, 2003).

Igual que ocurrió en el Experimento 3, tampoco se observó una mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos agudos del alcohol en la variable fisiológica PA, ya que no se observó interacción entre el sexo y el tratamiento alcohol en dosis BD, resultados que van en la misma línea de los obtenidos por nuestro grupo (Vinader-Caerols y cols., 2012; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014). Una vez más, los estrógenos podrían explicar el papel “compensatorio” evitando una elevación de la PA por su acción vasodilatadora (Corrao y cols., 2002).

- **Frecuencia cardíaca:** Se pudo confirmar la relación entre la modulación de la FC y la ingesta aguda de una dosis BD de alcohol (CAP media de 0,39 mg/L) en sujetos con historia de consumo, puesto que bajo los efectos del alcohol se registraron valores de FC más elevados. En la línea de estos resultados se encuentran los obtenidos en el Experimento 2 (en mujeres), a pesar de que el índice alcohólico era ligeramente inferior (CAP media de 0,25 mg/L) (ver discusión del Experimento 2), así como los resultados obtenidos por otros grupos que administraron la misma dosis de

alcohol (Kirkpatrick y de Wit, 2013; Holdstock y de Wit, 2001). Sin embargo, estos resultados no coinciden con los obtenidos anteriormente por nuestro grupo y otros (Vinader-Caerols y cols., 2012; Fratini y cols., 2013; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014) que no observaron una modulación de la FC bajo los efectos del alcohol, debido probablemente a que las dosis administradas eran mucho menores, lo que explicaría la falta de efecto del alcohol en estos estudios. Este mismo razonamiento podría darse para explicar la ausencia de modulación de la FC del Experimento 1 (en varones) y del Experimento 3, ya que la CAP media fue de 0,16 mg/L y 0,19 mg/L respectivamente, muy inferior a la del presente experimento (CAP media de 0,39 mg/L), en el que si se observó un incremento de la FC. La FC entre hombres y mujeres no mostró diferencias, tampoco pudimos confirmar la mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos agudos del alcohol en las variables fisiológicas, a pesar de que la dosis administrada era mayor que la del Experimento 2. No podemos establecer conclusiones al no existir literatura en población sana que evalúe la relación entre la FC y el consumo agudo de alcohol.

VARIABLES COGNITIVAS:

- **Memoria visual inmediata y memoria de trabajo:** Se pudo observar cómo ante una dosis BD de alcohol se obtuvieron puntuaciones más bajas en todas las pruebas de la MVI y la MT en aquellos sujetos que ingirieron alcohol respecto a aquellos que recibieron refresco. En este experimento, se mantuvo el deterioro de la MVI observado en los Experimentos 1, 2 y 3 y además apareció un deterioro de la MT. Este resultado nos hace pensar que los mecanismos compensatorios que utilizaría el cerebro bajo dosis moderadas de alcohol para realizar las tareas de MT (Tapert y cols., 2001;

Desmond y cols., 2003; Tapert y cols., 2004; Caldwell y cols., 2005;), explicados en el Experimento 3, no serían suficientes cuando la dosis es mayor (dosis BD) y el sujeto presenta una intoxicación mayor. Ante dosis más elevadas y bajo una CAP media de 0,39 mg/L, las “vías alternativas” que utilizaría el cerebro para compensar los efectos del alcohol también se verían afectadas, de modo que se observaría una peor ejecución en la MT. Asumiendo que los mecanismos compensatorios en este caso ya no serían tan eficientes tomaría fuerza la “Hipótesis de la vulnerabilidad del lóbulo frontal”, en la que esta región cerebral (de la que depende la MT) es más sensible a los efectos tóxicos del alcohol (Ratti y cols., 1999; Noel y cols., 2001; Gogtay y cols., 2004), siendo además una de las regiones cerebrales que presenta una maduración tardía continuando hasta los veinte años (Luna y cols., 2004; Blakemore y Choudhury, 2006; Casey y cols., 2008).

No se observaron efectos dependientes del sexo en la ejecución de las tareas de MT, ni tampoco de MVI, aunque cabe mencionar que existe una tendencia en el subtest MVI-Caras y MT-LyN presentando las mujeres y los hombres puntuaciones más elevadas respectivamente (en la línea de lo observado en el Experimento 3). Tampoco pudimos confirmar la mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos deteriorantes del alcohol bajo consumo agudo (dosis BD) en ninguna de las variables cognitivas (MVI y la MT) estudiadas. Posiblemente el aumento del índice alcohólico en los sujetos que ingieren alcohol hizo que desaparecieran las diferencias de género dando paso a los efectos deteriorantes del alcohol en dosis BD en ambos sexos. Los estudios existentes tampoco observan una dependencia de género ante un consumo agudo en memoria espacial o MT (Weissenborn y Duka, 2003; Grattan-Miscio y Vogel-Sprott, 2005; Paulus y cols., 2006; Saults y cols., 2007; Day y cols., 2013).

2.5. EXPERIMENTO 5: EFECTOS DE DIFERENTES ÍNDICES ALCOHÓLICOS SOBRE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y COGNITIVAS EN VARONES vs. MUJERES ADOLESCENTES.

2.5.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Con la finalidad de comparar el efecto de diferentes índices alcohólicos sobre las variables fisiológicas y cognitivas estudiadas, en el Experimento 5 la muestra la conformaron varones y mujeres sin historia previa de consumo (abstemios), a los que se les administró el tratamiento refresco y con historia previa de consumo de alcohol tipo BD a los que se les administró el tratamiento alcohol. Los sujetos que recibieron alcohol eran sujetos del Experimento 3 (que tomaron una dosis fija de alcohol, 120 ml) y del Experimento 4 (que tomaron alcohol en función del peso corporal, 0,9 g de etanol/kg de peso corporal para los varones y 0,8 g de etanol/kg de peso corporal en el caso de las mujeres).

Puesto que la importancia del experimento radica bajo qué tasa de alcoholemia se miden las variables fisiológicas o se realizan las tareas cognitivas, no se tuvieron en cuenta las diferencias en el procedimiento de la administración de alcohol, aunque cabe mencionar que el protocolo era el mismo en todos los sujetos, a excepción de la administración de alcohol (dosis fija o en función del peso corporal).

Igual que en el Experimento 4, no se incluyeron por motivos éticos el grupo de sujetos sin historia de consumo a los que se les administraba alcohol en función del peso corporal, ya que la dosis que se debía administrar para alcanzar el índice alcohólico mayor era muy elevada por lo que la variable historia de consumo no fue susceptible de estudio.

Se distribuyó la muestra en función de la CAP obtenida estableciendo como criterio el límite establecido por la legislación española para la conducción de vehículos (conductores con más de dos años de antigüedad del permiso de conducir, CAP de 0,25 mg/L y conductores noveles CAP de 0,15 mg/L), de modo que se obtuvieron 3 rangos de índices alcohólicos (IA0: 0 mg/L, IA1: 0,15-0,25 mg/L, IA2: 0,27-0,55 mg/L).

La muestra la conformaron finalmente grupos de varones y mujeres con similar tasa de alcoholemia, no existiendo diferencias estadísticas significativas en la CAP de ambos sexos para cada rango:

- IA0: CAP = 0 mg/L en hombres y mujeres.
- IA1: CAP media de $\bar{x}=0,19\pm0,006$ mg/L en hombres y de $\bar{x}=0,21\pm0,009$ mg/L en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas [F (1, 22)=3,472; $p>0,05$].
- IA2: CAP media de $\bar{x}=0,40\pm0,018$ mg/L en hombres y de $\bar{x}=0,37\pm0,013$ mg/L en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas [F (1, 28)=0,304; $p>0,05$].

Se trata de un diseño transversal en el que las variables fueron las siguientes:

- VARIABLES INDEPENDIENTES: Índice alcohólico (IA0 *versus* IA1 *versus* IA2) y Sexo (Varones, V *versus* Mujeres, M).
- VARIABLES DEPENDIENTES: Las variables fisiológicas PAS, PAD y FC y las variables cognitivas que miden la MVI (MVI-Caras, MVI-Escenas, CI-MVI, y Centil-MVI) y la MT (MT-LyN, MT-LocEsp, CI-MT y Centil-MT).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura VIII.47):

- Índice alcohólico 0 - Varón (IA0-V): varones abstemios que tomaron un refresco y cuyo CAP era de 0 mg/L.
- Índice alcohólico 0 - Mujer (IA0-M): mujeres abstemias que tomaron un refresco y cuyo CAP era de 0 mg/L.
- Índice alcohólico 1 - Varón (IA1-V): varones, bebedores sociales con patrón de consumo tipo BD, que tomaron una dosis de alcohol de 40° en dosis fija (120 ml) o en función de su peso corporal (0,9 g de etanol /kg de peso) diluida en refresco y cuyo CAP se situaba en el rango 0,15-0,26 mg/L.
- Índice alcohólico 1 - Mujer (IA1-M): mujeres, bebedoras sociales, con un patrón de consumo tipo BD, que tomaron una dosis de alcohol de 40° en dosis fija (120 ml) o en función de su peso corporal (0,8 g de etanol /kg de peso) diluida en refresco y cuyo CAP se situaba en el rango 0,15-0,26 mg/L.
- Índice alcohólico 2 - Varón (IA2-V): varones, bebedores sociales, con un patrón de consumo tipo BD, que tomaron una dosis de alcohol de 40° en dosis fija (120 ml) o en función de su peso corporal (0,9 g de etanol /kg de peso) diluida en refresco y cuyo CAP se situaba en el rango 0,27-0,55 mg/L.
- Índice alcohólico 3 - Mujer (IA2-M): mujeres, bebedoras sociales, con un patrón de consumo tipo BD, que tomaron una dosis de alcohol de 40° en dosis fija (120 ml) o en función de su peso corporal (0,8 g de etanol /kg de peso) diluida en refresco y cuyo CAP se situaba en el rango 0,27-0,55 mg/L.

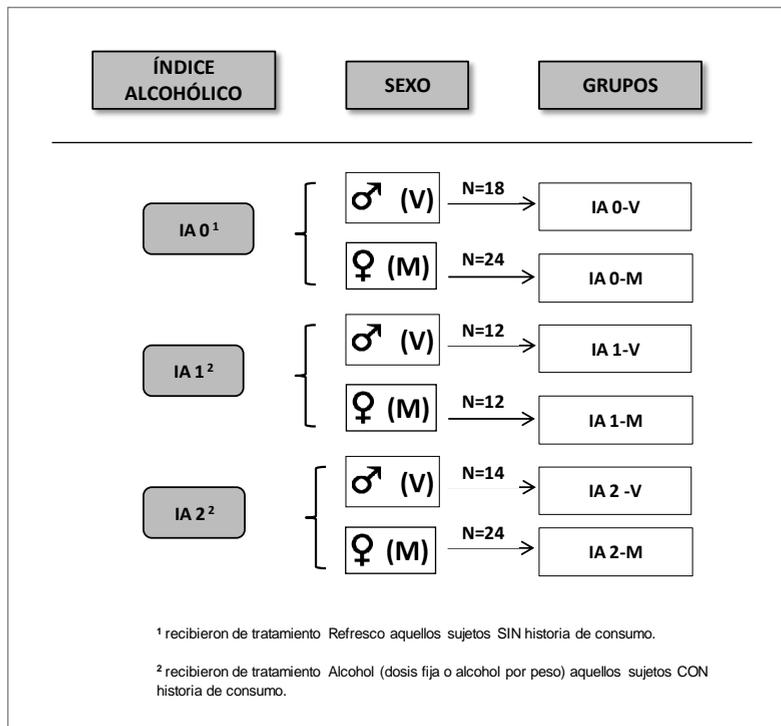


Figura VIII.47. Diseño experimental del Experimento 5.

2.5.2. RESULTADOS.

Los resultados de los ANOVAs realizados para el Experimento 5 para las variables fisiológicas PAS, PAD y FC y las variables cognitivas MVI-Caras, MVI-Escenas, CI-MVI, Centil-MVI, MT-LyN, MT-LocEsp, CI-MT y Centil-MT se muestran en la Tabla VIII.20 así como los análisis *post hoc* en la Tabla VIII.21, ambos en el ANEXO I.

A continuación expondremos de manera detallada los resultados obtenidos en cada variable representando gráficamente aquellos resultados significativos.

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas del Experimento 5 están representados en la Tabla VIII.22 que se muestra a continuación.

EXPERIMENTO 5				
GRUPOS	N	PAS	PAD	FC
IA0-V	18	122,11±2,80	67,83±2,40	70,05±3,09
IA0-M	24	107,83±2,26	69,33±1,65	70,29±1,67
IA1-V	12	119,83±2,72	70,58±3,20	72,66±3,60
IA1-M	12	106,41±2,74	66,00±2,20	77,16±2,37
IA2-V	14	120,00±3,41	67,07±1,84	76,07±2,82
IA2-M	24	105,33±1,71	69,70±1,67	82,45±2,24

Tabla VIII.22. Estadísticos descriptivos de las variables fisiológicas del Experimento 5 en varones y mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los valores obtenidos en mmHg para la PAS y la PAD y en pulsaciones/min para la FC.

- Presión Arterial Sistólica:

El ANOVA realizado para la PAS no mostró diferencias en la variable Índice alcohólico [$F(1, 98)=0,498$; $p=0,609$]. En el caso de la variable Sexo las diferencias entre varones y mujeres para la PAS sí resultaron significativas [$F(1, 98)=42,265$; $p=0,000$] siendo las mujeres las que presentaron menor PAS que los varones (Figura VIII.48).

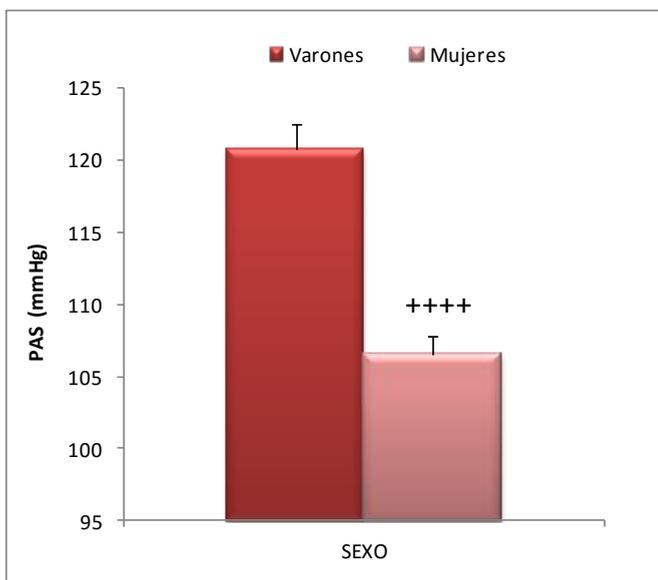


Figura VIII.48. Media (+ETM) de los valores obtenidos para la PAS en función del sexo. +++++ $p < 0,001$ vs. Varones.

La interacción Índice alcohólico x Sexo [$F(1, 98)=0,025$; $p=0,975$] no resultó significativa.

- Presión Arterial Diastólica:

Los análisis estadísticos realizados para la PAD no mostraron diferencias significativas en la variable Índice alcohólico [$F(1, 98)=0,010$; $p=0,990$], ni en la variable Sexo [$F(1, 98)=0,007$; $p=0,934$], ni en la interacción Índice alcohólico x Sexo [$F(1, 98)=1,347$; $p=0,265$].

- Frecuencia cardíaca:

En el caso de la FC, el ANOVA realizado reveló diferencias significativas en la variable Índice alcohólico [$F(1, 98)=6,840$; $p=0,002$], los análisis *post hoc* (Tukey) mostraron diferencias significativas entre aquellos sujetos con índice IA0 y aquellos cuyo índice se situaba en el rango IA2, presentando los segundos una mayor frecuencia cardíaca (Figura VIII.49).

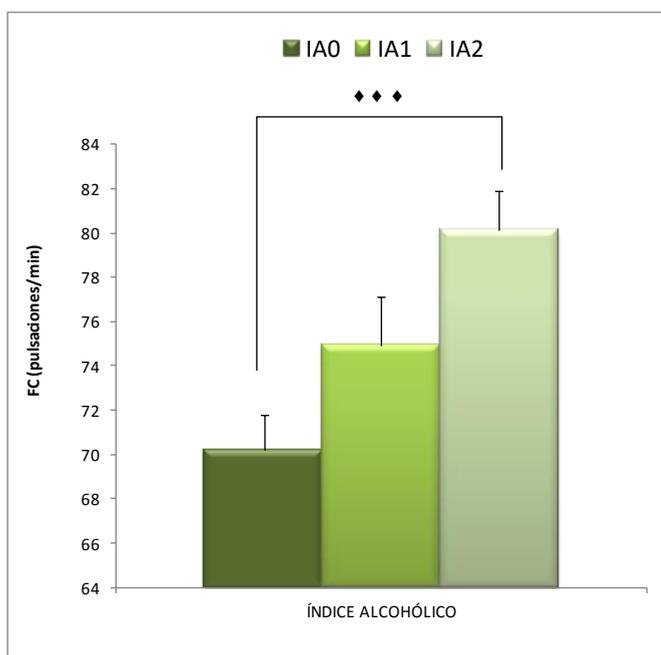


Figura VIII.49. Media (+ETM) de los valores obtenidos en la FC en varones y mujeres con diferentes índices alcohólicos.
 ♦♦♦ $p < 0,005$ vs. IA0.

En el caso de la variable Sexo las diferencias entre varones y mujeres para la FC no resultaron significativas [$F(1, 98)=2,846$; $p=0,095$]. La

interacción Índice alcohólico x Sexo no reveló diferencias significativas [F (1, 98)=0,820; $p=0,443$].

VARIABLES COGNITIVAS:

Los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas MVI y MT están representados a continuación en la Tabla VIII.23 y en la Tabla VIII.24 respectivamente.

EXPERIMENTO 5					
GRUPOS	N	MVI-Caras	MVI-Escenas	CI-MVI	Centil-MVI
IA0-V	18	8,05±0,6	9,07±0,80	94,88±2,94	39,24±6,57
IA0-M	24	10,41±0,53	10,08±0,66	102,5±3,02	55,62±5,49
IA1-V	12	7,16±0,64	7,66±0,95	85,75±4,16	23,89±7,26
IA1-M	12	7,41±1,04	8,16±1,14	88,58±6,07	31,14±10,17
IA2-V	14	5,85±0,47	5,62±0,96	76,42±3,11	10,89±4,49
IA2-M	24	8,08±0,59	7,29±0,69	87,83±2,59	26,68±4,6

Tabla VIII.23. Estadísticos descriptivos para la MVI del Experimento 5 en varones y mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MVI-Caras y MVI-Escenas, el CI-MVI y el Centil-MVI.

EXPERIMENTO 5					
GRUPOS	N	MT-LyN	MT-LocEsp	CI-MT	Centil-MT
IA0-V	18	10,50±0,68	10,88±0,48	102,44±2,8	56,34±5,74
IA0-M	24	9,04±0,41	10,00±0,49	95,58±1,92	40,41±4,05
IA1-V	12	9,08±0,58	10,08±0,67	96,75±2,88	43,00±6,59
IA1-M	12	8,58±0,60	9,41±0,74	93,16±3,26	35,46±6,58
IA2-V	14	7,50±0,67	8,64±0,60	87,28±2,65	23,80±4,40
IA2-M	24	6,87±0,44	9,10±0,42	87,29±1,98	23,55±3,47

Tabla VIII.24. Estadísticos descriptivos para la MT del Experimento 5 en varones y mujeres, se refleja la Media (\pm ETM) de los resultados obtenidos para los subtest MT-LyN y MT-LocEsp, el CI-MT y el Centil-MT.

MEMORIA VISUAL INMEDIATA

- MVI-Caras:

Los análisis estadísticos realizados para la MVI mostraron en el ANOVA realizado para el subtest MVI-Caras que existían diferencias significativas en la variable Índice alcohólico [$F(1, 98)=7,787$; $p=0,001$]. Los análisis *post hoc* (Tukey) revelaron diferencias significativas entre aquellos sujetos con índice alcohólico IA0 en comparación con IA1 e IA2, siendo los dos grupos últimos los que presentaron peores puntuaciones. No se observaron diferencias entre IA1 e IA2. (Figura VIII.50).

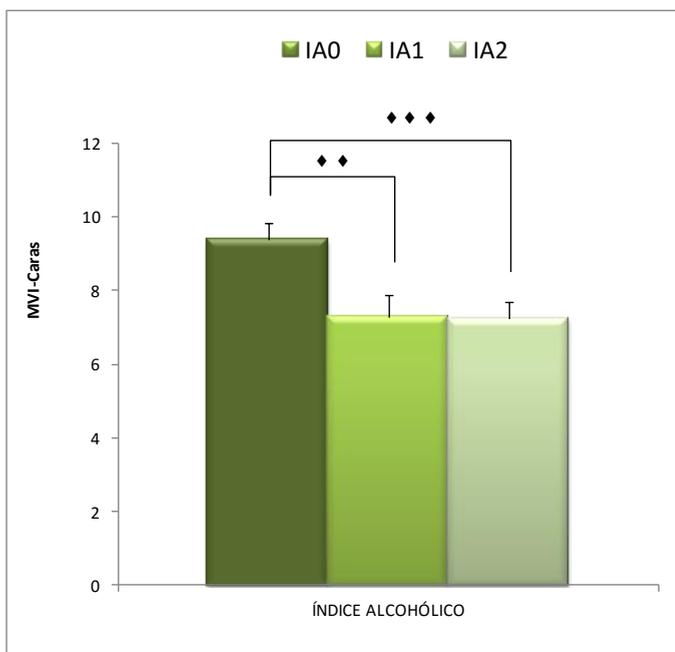


Figura VIII.50. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Caras en varones y mujeres con diferentes índices alcohólicos. ♦♦♦ $p \leq 0,005$ vs. IA2. ♦♦ $p \leq 0,01$ vs. IA1.

La variable Sexo también resultó significativa [$F(1, 98)=8,605$; $p=0,004$], mostrando las mujeres puntuaciones más elevadas que los varones (Figura VIII.51).

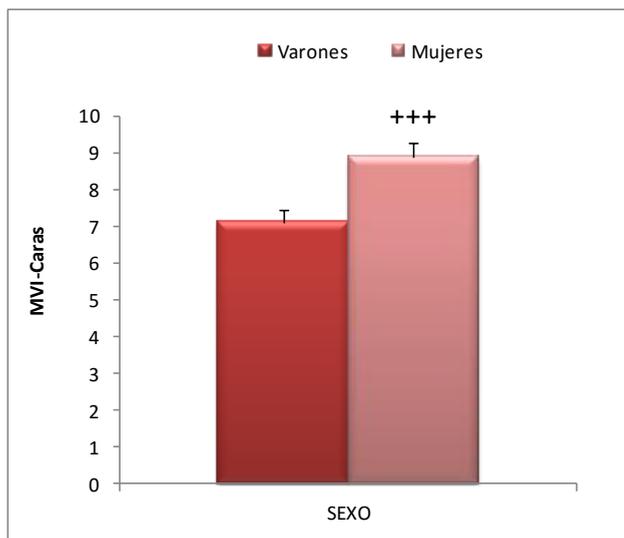


Figura VIII.51. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Caras en varones y mujeres. $+++ p \leq 0,001$ vs. varones.

La interacción entre las variables anteriores (Índice alcohólico x Sexo) para el subtest MVI-Caras no resultó significativa [$F(1, 98)=1,335$; $p=0,268$].

- MVI-Escenas:

En el ANOVA realizado para el subtest MVI-Escenas se observaron diferencias significativas en la variable Índice alcohólico [$F(1, 98)=9,689$; $p=0,000$]. Los análisis *post hoc* (Tukey) revelaron diferencias significativas

entre aquellos sujetos con índice alcohólico IA0 en comparación con IA2, siendo los sujetos con índice IA2 los que presentaron peores puntuaciones. No se observaron diferencias entre IA1 e IA2, ni entre IA0 e IA1. (Figura VIII.52).

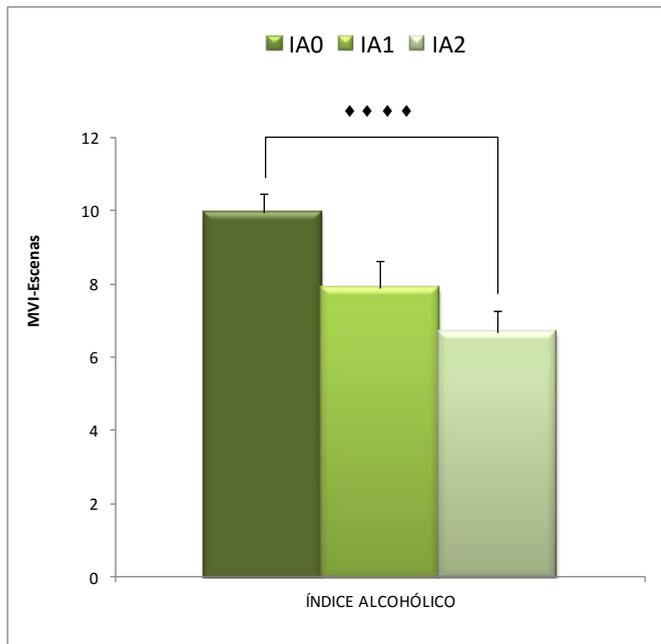


Figura VIII.52. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el subtest MVI-Escenas en varones y mujeres con diferentes índices alcohólicos. **** $p < 0,001$ vs. IA2.

No se observaron diferencias significativas en la variable Sexo [F (1, 98)=1,339; $p=0,250$].

El resultado del ANOVA para las interacciones entre las variables anteriores tampoco resultó significativa [F (1, 98)=0,394; $p=0,675$].

- CI-MVI:

Los análisis estadísticos de los valores del CI-MVI mostraron diferencias significativas en la variable Índice alcohólico [F (1, 98)=13,210; $p=0,000$], los análisis *post hoc* mostraron diferencias significativas entre aquellos sujetos con índice alcohólico IA0 en comparación con IA1 e IA2, siendo los dos últimos los que obtuvieron peores puntuaciones. No se observaron diferencias entre IA1 e IA2 (Figura VIII.53).

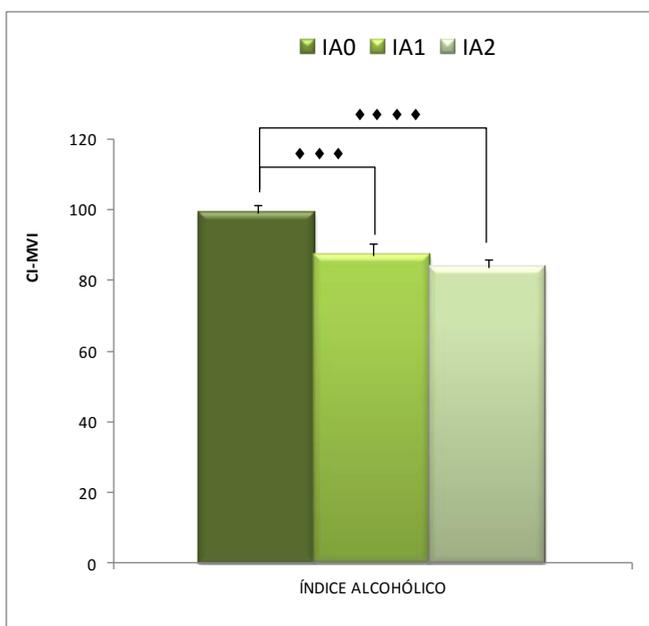


Figura VIII.53. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI para varones y mujeres con diferentes índices alcohólicos. ♦♦♦♦ $p \leq 0,001$ vs. IA2. ♦♦♦♦ $p \leq 0,005$ vs. IA1.

Los análisis para la variable Sexo también mostraron diferencias significativas [F (1, 98)=6,092; $p=0,015$], siendo las mujeres las que obtuvieron puntuaciones más elevadas (Figura VIII.54).



Figura VIII.54. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MVI en varones y mujeres. ++ $p \leq 0,01$ vs. varones.

La interacción entre Índice alcohólico x Sexo no resultó significativa [F (1, 98)=0,633; $p=0,533$].

- Centil-MVI:

Los análisis estadísticos de los valores del Centil-MVI mostraron diferencias significativas en la variable Índice alcohólico [F (1, 98)=12,208; $p=0,000$], los análisis *post hoc* (Tukey) mostraron diferencias significativas entre aquellos sujetos con índice alcohólico IA0 en comparación con IA2, siendo los dos últimos los que obtuvieron peores puntuaciones. No se observaron diferencias entre IA1 e IA2 (Figura VIII.55).

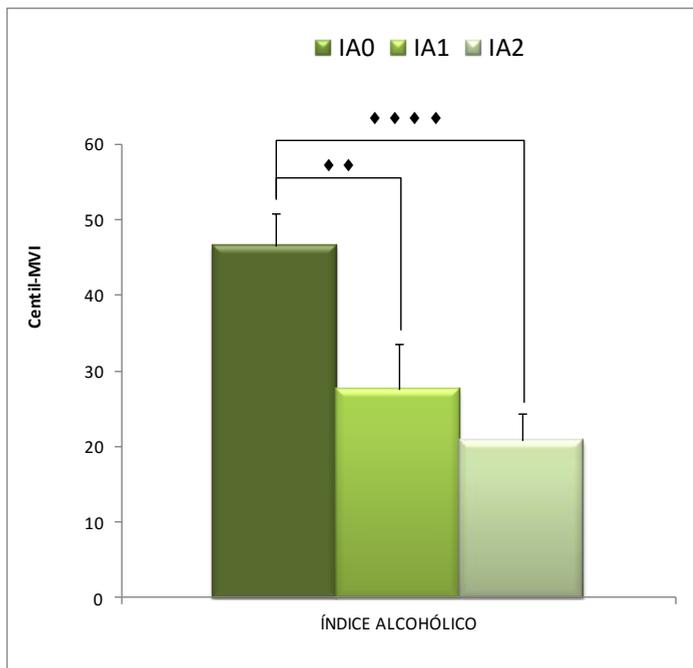


Figura VIII.55. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el Centil-MVI en varones y mujeres con diferentes índices alcohólicos. ♦♦♦♦ $p \leq 0,001$ vs. IA2. ♦♦ $p \leq 0,01$ vs. IA1.

Se observaron diferencias significativas también en la variable Sexo [F (1, 98)=6,131; $p=0,015$], siendo los varones los que peores puntuaciones obtuvieron (Figura VIII.56).



Figura VIII.56. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el Centil-MVI en varones y mujeres. ++ $p \leq 0,01$ vs. varones.

La interacción Índice alcohólico x Sexo no resultó significativa [F (1, 98)=0,268; $p=0,766$].

MEMORIA DE TRABAJO

- MT-LyN:

El ANOVA realizado para las puntuaciones del subtest MT-LyN reveló diferencias significativas para el Índice alcohólico [F (1, 98)=11,949; $p=0,000$], los análisis *post hoc* (Tukey) mostraron diferencias entre IA2 en comparación con IA0 e IA1, siendo los primeros los que obtuvieron peores puntuaciones. No se observaron diferencias entre IA0 e IA1 (Figura VIII.57).

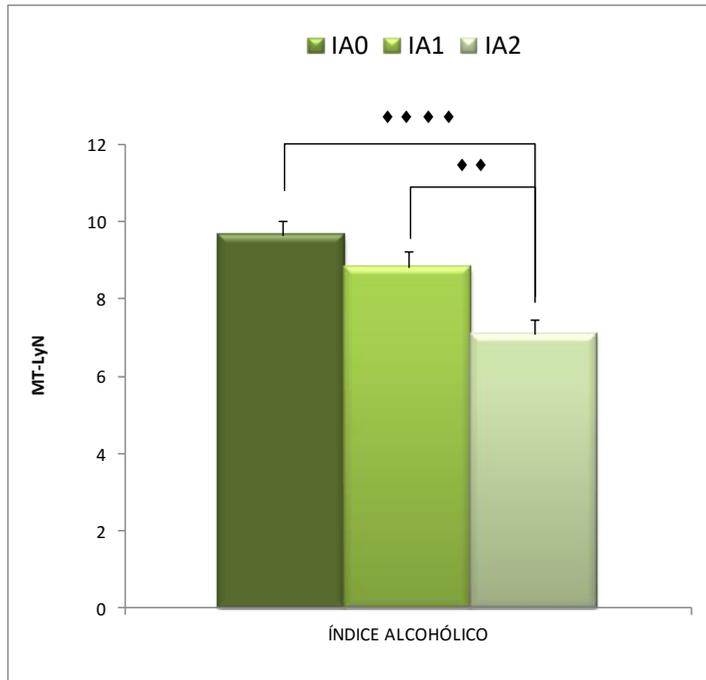


Figura VIII.57. Media (+ETM) de los valores obtenidos para el subtest MT-LyN en varones y mujeres con diferentes índices alcohólicos. ♦♦♦♦ $p \leq 0,001$ vs. IA2. ♦♦ $p \leq 0,01$ vs. IA2.

La variable Sexo no resultó significativa [F (1, 98)=3,302; $p=0,072$]. El análisis estadístico para la interacción Índice alcohólico x Sexo no reveló diferencias significativas [F (1, 98)=0,448; $p=0,640$].

- *MT-LocEsp*:

El ANOVA realizado para el subtest MT-LocEsp reveló diferencias significativas en Índice alcohólico [F (1, 98)=4,226; $p=0,017$], los análisis *post hoc* (Tukey) mostraron diferencias significativas entre aquellos sujetos con índice alcohólico IA2 en comparación con IA0, siendo los primeros los que

obtuvieron peores puntuaciones. No se observaron diferencias entre IA0 e IA1, ni entre IA1 e IA2 (Figura VIII.58).

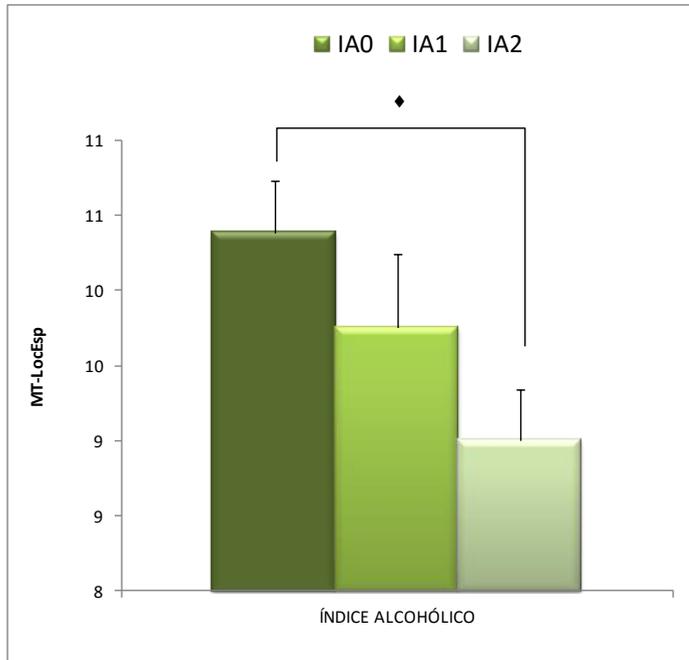


Figura VIII.58. Media (+ETM) de los valores obtenidos para el subtest MT-LocEsp en varones y mujeres con diferentes índices alcohólicos.
♦ $p < 0,05$ vs. IA2.

No se observaron diferencias significativas en la variable Sexo [F (1, 98)=0,501; $p=0,481$], ni tampoco en la interacción Tratamiento x Sexo [F (1, 98)=1,058; $p=0,351$].

- CI-MT:

El ANOVA realizado para el CI-MT mostró diferencias estadísticamente significativas en el Índice alcohólico [F (1, 98)=12,451; $p=0,000$], los análisis *post hoc* mostraron diferencias entre aquellos sujetos con índice IA2 vs. IA0 e IA1, siendo los primeros los que obtuvieron peores puntuaciones. No se observaron diferencias entre IA0 e IA1 (Figura VIII.59).

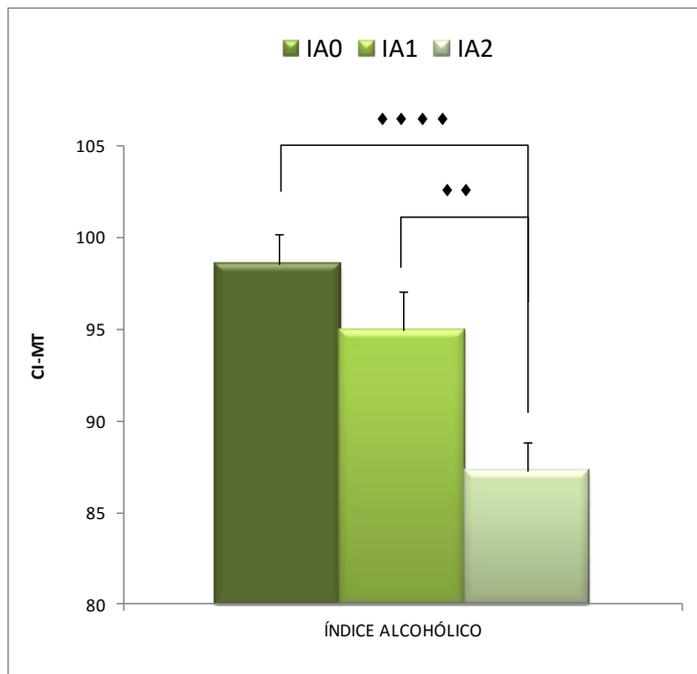


Figura VIII.59. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el CI-MT en varones y mujeres con diferentes índices alcohólicos. ♦♦♦♦ $p \leq 0,001$ vs. IA2. ♦♦ $p \leq 0,01$ vs. IA2.

No resultó significativo el Sexo [F (1, 98)=2,717; $p=0,102$] así como tampoco la interacción Índice alcohólico x Sexo [F (1, 98)=1,054; $p=0,352$].

- Centil-MT:

El ANOVA realizado para el Centil-MT mostró en el Índice alcohólico diferencias significativas [F (1, 98)=14,024; $p=0,000$], los análisis *post hoc* mostraron diferencias entre aquellos sujetos con índice alcohólico IA2 en comparación con IA0 e IA1, siendo los primeros los que obtuvieron peores puntuaciones. No se observaron diferencias entre IA0 e IA1 (Figura VIII.60).

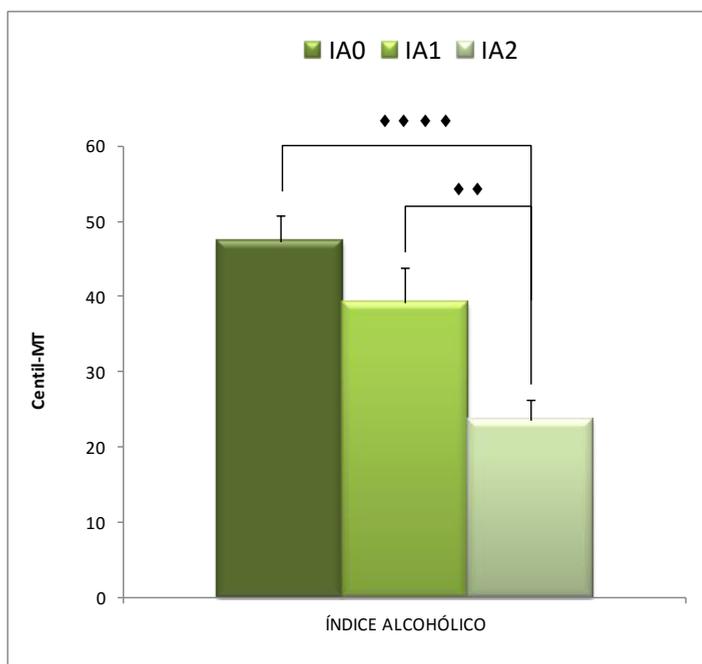


Figura VIII.60. Media (+ETM) de los valores obtenidos en el Centil-MT en varones y mujeres con diferentes índices alcohólicos. ♦♦♦♦ $p \leq 0,001$ vs. IA2. ♦♦ $p \leq 0,01$ vs. IA2.

No se observaron diferencias significativas para la variable Sexo, aunque sí una tendencia hacia la significación [F (1, 98)=3,579; $p=0,061$], ni en la interacción Índice alcohólico x Sexo [F (1, 98)=1,409; $p=0,249$].

2.5.3. DISCUSIÓN.

En el experimento 5 se contrastaron las Hipótesis 4 y 5 (ver Apartado VII). Con respecto a la Hipótesis 4, se pudo confirmar la hipótesis para la variable fisiológica FC (no para la PA) y para ambas variables cognitivas (MVI y MT), mientras que la Hipótesis 5 no se confirmó para ninguna de las variables estudiadas.

VARIABLES FISIOLÓGICAS:

- **Presión arterial:** No observamos un efecto dependiente de índice alcohólico en la PA (PAS y PAD) en sujetos (hombres y mujeres) adolescentes sanos ya que la PA resultó similar bajo los tres índices. Aunque en nuestro estudio no dispusimos de la PA previa al tratamiento administrado (refresco o alcohol), dos estudios anteriores de nuestro grupo mostraron también que la PAS y PAD en jóvenes normotensos no se modulan ante dosis bajas (CAP: 0,10-0,19 mg/L) y moderadas (CAP: 0,016mg/L en varones y 0,22 mg/L en mujeres) de alcohol (Vinader-Caerols y cols., 2012; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014). Como se discutió en los experimentos previos, la literatura general respalda estos resultados ya que nos muestra también una PAS mayor en varones que en mujeres (Stoney y cols., 1987; Wellman y cols., 2016) siendo probablemente los estrógenos los causantes de la vasodilatación y por tanto de un descenso de la PAS en mujeres (Mendelsohn y Kara, 1999).

Los resultados obtenidos en este experimento en la variable PA son coincidentes con los obtenidos en los Experimentos 1, 2, 3 y 4 de la presente Tesis, así pues, la discusión de los mismos va en la misma dirección que la realizada en los experimentos previos. Resumiendo los

resultados, se mantienen las diferencias de género en la PAS (mas elevada en los varones respecto a las mujeres) y no se observa una mayor vulnerabilidad de las mujeres ante la ingesta aguda de alcohol, siguiendo en la misma línea de resultados que los obtenidos por nuestro grupo (Vinader-Caerols y cols., 2012; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014).

- **Frecuencia cardíaca:** Sí podemos confirmar la relación entre la modulación de la FC bajo el IA2, no existiendo diferencias entre IA0 e IA1, ni entre IA1 e IA2. Bajo los efectos del alcohol con un índice alcohólico BD (IA2) se registraron valores de FC más elevados, mientras que con índices más bajos la FC no se alteró. Coincidimos con los resultados obtenidos en el Experimento 3, así como también con los obtenidos por nuestro grupo y otros (Vinader-Caerols y cols., 2012; Fratini y cols., 2013; Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014) puesto que no se observó una modulación de la FC cuando las dosis administradas de alcohol eran mucho menores y confirman los que ya se obtuvieron en el Experimento 4 y por otros grupos que administraron una dosis BD de alcohol (Kirkpatrick y de Wit, 2013; Holdstock y de Wit, 2001) puesto que ante una dosis BD la FC aumentó significativamente.

No se observaron diferencias de género en los registros de la FC, así como tampoco se confirmó una mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos agudos del alcohol al medir la FC, coincidiendo nuestros resultados con los trabajos realizados por nuestro grupo, Vinader-Caerols y cols. (2012) y Vinader-Caerols, Monleón y Parra (2014). Si recordamos, las mujeres del Experimento 2 que consumieron alcohol registraron también una FC superior respecto a las que consumieron refresco, sin embargo, esto podría explicarse por la CAP alcanzada ya que, aunque se sitúa en la franja del IA1, estas estarían en el límite superior (IA1: 0,15-0,25 mg/L) muy cerca del IA2.

VARIABLES COGNITIVAS:

- **Memoria visual inmediata y memoria de trabajo:** Nuestros resultados mostraron un deterioro gradual evidente en ambas memorias, siendo mayor cuanto mayor era el índice alcohólico. Aunque existió una diferencia clara entre la MVI y la MT, que ya se puso de manifiesto en los Experimentos 3 y 4, el deterioro de la MVI apareció con índices de alcoholemia más bajos que en la MT, es decir, en MVI se observó una peor ejecución cuando el índice alcohólico (CAP) alcanzó una media de 0,19 mg/L en hombres y 0,21 mg/L en mujeres, mientras la MT necesitó de índices más elevados para evidenciar el deterioro (CAP media de 0,40 mg/L en hombres y 0,37 mg/L en mujeres). Podemos decir, por tanto, que los efectos del alcohol sobre la MVI y MT son dependientes del índice alcohólico. No hemos encontrado estudios que evalúen la MVI bajo diferentes dosis de alcohol, aunque sí algunos que evalúan otras memorias, así por ejemplo Dougherty y cols. (2000) observa un efecto dependiente de dosis en memoria inmediata y demorada, ejecutan mejor los sujetos que ingirieron placebo (CAP de 0 g/L) que los que ingirieron alcohol y presentaban una CAP de 0,18 mg/L y estos a su vez ejecutaban mejor que los que obtuvieron una CAP de 0,43 mg/L, siendo estos últimos los que presentaban el mayor deterioro. Brumback, Cao y King (2007) no observaron un deterioro en memoria a corto plazo entre los sujetos placebo y los que ingirieron una dosis baja de alcohol (CAS de 0,36-0,42 g/L), sin embargo, sí observaron diferencias entre los dos anteriores y los que ingirieron una dosis elevada (CAS de 0,42-0,92 g/L) ejecutando peor que los dos primeros. En MT, Day y cols. (2013) observaron un deterioro dependiente de índice alcohólico, a mayor CAP peor ejecución de la tarea. Como ya se ha comentado en discusiones anteriores, podrían existir

mecanismos compensatorios que utilizaría el cerebro para realizar las tareas de MT que explicarían porqué cuando los sujetos se encuentran bajo índices alcohólicos moderados (CAPs por debajo de 0,27 mg/L) no presentaron una peor ejecución de la tarea. Sin embargo, cuando el índice alcohólico es alto (CAP media de 0,39 mg/L), estas vías alternativas utilizadas por el cerebro también se verían afectadas observándose una peor ejecución de los test.

En cuanto a los efectos dependientes del sexo, en la línea del Experimento 3, observamos una mejor ejecución de las mujeres respecto a los varones en las tareas de MVI, y una tendencia en el Centil-MT, en la que ejecutaron mejor los varones. Nuestros resultados no pusieron de manifiesto una mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos deteriorantes del alcohol en ninguna de las variables cognitivas (MVI y MT) y van en la línea de los obtenidos por otros investigadores en memoria espacial o MT (Weissenborn y Duka, 2003; Grattan-Miscio y Vogel-Sprott, 2005; Paulus y cols. 2006; Sauls y cols., 2007; Day y cols., 2013). La vulnerabilidad no solamente se manifiesta con un mayor deterioro cognitivo bajo un consumo agudo, ya que recordemos que en el Experimento 3 tampoco se observó una relación entre las variables Sexo y Tratamiento, sin embargo, sí resultó significativa la interacción Historia x Tratamiento x Sexo, mostrando las mujeres mayor vulnerabilidad al presentar tolerancia a los efectos agudos del alcohol, mientras que los varones con historia de consumo no mostraron esta tolerancia (ambos realizaron las tareas bajo una CAP media de 0,19 mg/L). Como ya se ha mencionado, en el Experimento 4 y en este mismo experimento, al no poder evaluar la variable historia de consumo (y por tanto dichas interacciones) no pudimos comprobar la existencia o no de tolerancia.

IX. DISCUSIÓN GENERAL

Debido a la alta vulnerabilidad de los adolescentes a los efectos neurotóxicos del alcohol (Crews y cols., 2000; Zeigler y cols., 2005; Pascual y cols., 2007; Squeglia y cols. 2009; Vinader-Caerols y cols., 2014) (para una revisión ver Parada y cols., 2011a) especialmente las mujeres (Witt y cols., 2007; Alfonso-Loeches y cols., 2013), nos planteamos en el presente estudio evaluar los efectos de varias dosis de alcohol (alta dosis y dosis BD) y/o de la historia de consumo tipo BD en variables fisiológicas como la PAS, la PAD y la FC y en variables cognitivas como la MVI y la MT, además de evaluar si estos efectos son dependientes del sexo, siendo las mujeres más sensibles que los varones a los efectos deteriorantes del alcohol. Nuestros resultados se podrían resumir en los siguientes puntos:

EFFECTOS DE LA HISTORIA DE CONSUMO TIPO BD:

Variables fisiológicas:

Nuestros resultados en adolescentes sanos muestran que, en general, no existen diferencias en las medidas fisiológicas (PA y FC) entre varones y mujeres con una historia de consumo tipo BD y aquellos sujetos no consumidores de alcohol. Tan solo pudimos observar una mayor FC en aquellas mujeres con historia de consumo BD respecto a las que no presentaban historia de consumo en uno de los experimentos, no observándose en el resto. La literatura muestra una PAS superior en sujetos con historia de consumo de alcohol, siendo solo esta (y no la PAD) la que se modifica ya que es el componente más importante de la PA y la que se modifica con factores como la edad, el sexo o la hipertensión, (para una revisión ver Strandberg y Pitkala, 2003). Mientras que para la FC los datos existentes son contradictorios al mostrar tanto un aumento como una

disminución de la misma ante el consumo habitual de alcohol (Thomas y cols., 1994; Conrod, Peterson y Pihl, 2001). El hecho de no observar un aumento de la PAS y la FC en la presente Tesis posiblemente sea debido a que la mayoría de estudios se realizan con población adulta que presenta historias de consumo más largas y en población hipertensa, mientras que nuestros sujetos son adolescentes sanos con historias de consumo más cortas que la de los adultos por lo que todavía no se han desarrollado los síntomas o no se desarrollan por tratarse de población sana. A la hora de medir estas variables fisiológicas, tuvimos en cuenta que la PA y sobretodo la FC son muy sensibles a los estresores, aún así la situación experimental podría provocar aumentos producidos por este motivo y no por el consumo habitual de alcohol. La literatura no determina en adolescentes qué modulación tendrá la FC en sujetos con una historia de consumo de alcohol, aunque en población adulta alcohólica se ha observado un aumento de la misma, así pues, puede que en adolescentes el alcohol no module o lo haga en menor medida que en adultos.

Variables cognitivas:

Nuestros resultados no mostraron un menor rendimiento en aquellos sujetos con historia de consumo BD en ninguna de las memorias, MVI y MT. En el caso de la MVI existen muy pocos trabajos que evalúen este tipo de memoria dependiente de hipocampo, sin embargo, aunque esta estructura en población adolescente es más vulnerable a los efectos del alcohol, una posible explicación a nuestros resultados podría deberse a que los adolescentes presentan una tasa de neurogénesis en el hipocampo mucho

mayor que los adultos (He y Crews, 2007) por lo que podría existir mayor plasticidad frente a la muerte celular causada por el alcohol y un enmascaramiento de la pérdida de memoria causada por un patrón de consumo de etanol mantenido y continuado (Nixon y Crews, 2004). En el caso de la MT algunos autores piensan que el cerebro podría utilizar diferentes zonas cerebrales a las dañadas por el alcohol para realizar la tarea, esta teoría conocida como la “*Hipótesis de la implicación del circuito frontocerebelar*” (Sullivan y Pfefferbaum, 2005) podría explicar que no se observe un deterioro en sujetos consumidores en la ejecución de tareas de MT. Esta teoría se ve reforzada por estudios que muestran, a través de imágenes de RM, una activación de diferentes zonas del cerebro durante el desempeño de una tarea de MT entre sujetos con un consumo intensivo de alcohol y los controles (Desmond y cols., 2003).

EFFECTOS DE UNA DOSIS AGUDA DE ALCOHOL:

Variables fisiológicas:

No encontramos relación entre el consumo agudo de alcohol con la modulación de la PA en mujeres y hombres, en ninguno de los experimentos llevados a cabo, ni siquiera ante una dosis BD como cabría esperar. Puesto que no existen estudios con población similar a la nuestra, no podemos establecer una conclusión clara, sin embargo creemos que el hecho de que se trate de población adolescente podría ser un factor influyente puesto que estos podrían no presentar cambios tan marcados ante un consumo agudo. Aunque se tomaron las medidas bajo una CAP media máxima de 0,39 mg/L, quizás podrían observarse los efectos si aumentamos la dosis. Sin embargo, en la FC sí se observó un efecto claro

dependiente de dosis, con un aumento gradual de la misma según iba en aumento el índice alcohólico (IA 0 mg/L vs. IA 0,55 mg/L). Se observó este efecto a partir de niveles de alcohol de 0,26 mg/L (CAP). Así pues, el alcohol en dosis elevadas actuaría como un estresor fisiológico aumentando a la FC en adolescentes.

Variables cognitivas:

En general observamos que los efectos del consumo agudo de alcohol se asocian a un menor rendimiento en procesos cognitivos como la MVI y la MT. Los resultados obtenidos en la ejecución de las tareas neurocognitivas en sujetos que tomaron alcohol bajo una CAP de 0,19 mg/L mostraron un deterioro evidente respecto a los que tomaron refresco en la MVI pero no en MT. Esto pone de manifiesto una mayor vulnerabilidad de la MVI respecto a la MT ya que la primera se ve deteriorada ante índices alcohólicos bajos. La explicación a la falta de deterioro en la MT podría ser la misma que comentábamos en el punto anterior, respondería a una utilización de vías alternativas para realizar las tareas con el fin de no utilizar las zonas dañadas por el alcohol. Estos mecanismos compensatorios se han observado en tareas relacionadas con funciones ejecutivas, entre las que se encuentra la MT, y que no tendrían una localización en el cerebro tan específica como la MVI.

Al administrar dosis mayores, dosis BD, pudimos observar un deterioro no solamente en la MVI, como era esperable, sino también en la MT. Así pues, ante una intoxicación mayor (un índice alcohólico BD) los mecanismos compensatorios o vías alternativas que utilizaría el cerebro con dosis moderadas de alcohol (*Hipótesis de la implicación del circuito frontocerebelar*) se verían afectados también, de modo que, se observaría

un deterioro y por tanto una peor ejecución en la MT (*Hipótesis de la mayor vulnerabilidad del lóbulo frontal*).

EFFECTOS DEL SEXO:

Variables fisiológicas:

Pudimos confirmar en todos los experimentos en los que se comparaban hombres y mujeres (Exp. 3, 4 y 5) la existencia de diferencias de género en los valores de la PAS. Este fenómeno lo recogen numerosos estudios en la literatura y cuya principal causa sería la presencia de los estrógenos que ejercen una acción vasodilatadora en el caso de las mujeres (Mendelsohn y Kara, 1999; Corrao y cols., 2002) y del papel vasoconstrictor en el caso de los varones, relacionado a su vez con la mayor prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en estos (para una revisión ver Kienitz y Quinkler, 2008).

Variables cognitivas:

Como ya se había observado en la literatura (Herlitz, Nilsson y Bäckman, 1997; Rehnman y Herlitz, 2007; Alarcón y cols., 2014), pudimos apreciar una mejor ejecución de las mujeres de nuestro estudio en aquellas tareas relacionadas con la MVI (sobre todo en el reconocimiento de caras), así como también una mejor ejecución de los hombres en las tareas de MT. La explicación a este fenómeno no está del todo clara aunque parece que las hormonas gonadales ejercen ciertos efectos organizadores sobre estas memorias (Herlitz y Lovén, 2009). Yonker y cols. (2003) encuentran una correlación positiva entre los niveles de estradiol y la ejecución de una

tarea reconocimiento de caras en mujeres. Estos estudios, sin embargo se han realizado la mayoría en animales de laboratorio y apuntan a que en hembras los efectos beneficiosos sobre la memoria parecen depender de un nivel óptimo de estrógenos (Walf y cols., 2006). Los estudios existentes en humanos respecto a las diferencias de género en los diferentes tipos de MT no son claros al respecto, ya que por un lado apuntan a la testosterona como causante de una mejor ejecución en MT visoespacial (Janowsky, Chavez y Orwoll, 2000), mientras otros no observan diferencias de género de la ejecución de MT visoespacial pero apuntan a que ambos sexos adoptarían estrategias neurales diferentes a causa de los efectos organizadores de las hormonas gonadales (Alarcón y cols., 2014).

MAYOR VULNERABILIDAD DE LAS MUJERES A LOS EFECTOS DEL ALCOHOL:

Variables fisiológicas:

No se confirmó una mayor vulnerabilidad de las mujeres frente al alcohol a la hora de modular las variables fisiológicas (PA y FC), siendo una vez más, los estrógenos los que podrían explicar que las mujeres no sean más vulnerables debido a su papel “compensatorio” ya que evitarían una elevación de la PA debido a su acción vasodilatadora.

Variables cognitivas:

Diversas investigaciones apuntan a una mayor vulnerabilidad al alcohol de las mujeres respecto a los hombres, sobretodo cuando se evalúan los efectos del alcohol sobre variables cognitivas (Caldwell y cols., 2005; Diaz y cols., 2011; Squeglia y cols., 2011) siendo ésta más pronunciada en la

adolescencia (para una revisión ver Guerri y Pascual, 2010). En nuestro estudio pudimos comprobar una mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos de una alta dosis de alcohol en tareas de MVI ya que se observó una tolerancia en aquellas mujeres con una historia de consumo BD previa ya que no mostraron diferencias entre ejecutar la tarea tomando refresco o alcohol, mientras que mujeres sin historia de consumo bajo los efectos de una alta dosis de alcohol ejecutaron peor que las que recibieron refresco. Los varones, en cambio, sí presentaron un deterioro cognitivo bajo las mismas condiciones.

Que no observemos una tolerancia en los varones y sí en las mujeres, como ya apuntamos en discusiones anteriores, podría parecer contradictorio a lo que se observa en la literatura, que son generalmente los varones, respecto a las mujeres, los que necesitarían de mayores dosis de alcohol para observar un deterioro (Thomasson, 1995; Li y cols., 2000). Sin embargo, estos resultados ponen de manifiesto el llamado “Efecto telescópico”, un fenómeno observado en las mujeres adultas alcohólicas en el que la mayor vulnerabilidad de las mujeres se pondría de manifiesto al mostrar éstas antes que los varones los síntomas de la dependencia, como la tolerancia al alcohol (Piazza, Vrbka y Yeager, 1989; Sugarman De Martini y Carey, 2009). Si bien las mujeres de nuestra muestra podrían estar excluidas de este grupo ya que no presentan problemas de abuso ni dependencia al alcohol, diversos estudios han mostrado que existe un elevado porcentaje en la población adolescente consumidora, los llamados “huérfanos de diagnóstico”, que presentarían uno o dos síntomas de dependencia (e.g. la tolerancia) y que no estarían diagnosticados (Bucholz y cols., 1996; Martin y Winters, 1998; Pollock y Martin, 1999; Saha, Chou y Grant, 2006; Schuckit y cols., 2009).

Bajo una dosis BD, en cambio, no se pudo observar esta mayor vulnerabilidad en ninguna de las variables cognitivas, posiblemente debido a que el aumento del índice alcohólico en los sujetos que ingieren alcohol hace que desaparezcan las diferencias de género mostrándose solo los efectos deteriorantes del alcohol en ambos sexos. Al no poder estudiar el fenómeno de tolerancia bajo una dosis BD por no disponer de la variable historia de consumo, no pudimos comparar los resultados con los del Experimento 3 (con una dosis menor).

1. LIMITACIONES.

- Una de las limitaciones fue el número de participantes de la muestra, sin duda, un mayor número de sujetos hubiera tenido mayor fuerza estadística, sin embargo, las dificultades que encontramos a la hora de reclutar sujetos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión propuestos (la edad en la que se centra nuestro estudio, no consumir otras drogas, no padecer ni haber padecido enfermedades, puntuaciones AUDIT menores de 16, etc.), hizo que se descartaran un gran número de sujetos.

- El grupo de consumidores ocasionales que recibían como tratamiento alcohol fue especialmente de difícil cobertura, puesto que eran sujetos que solamente habían probado el alcohol en alguna ocasión y debían beber 120 ml del mismo en un tiempo máximo de 20 minutos, una cantidad considerable en un tiempo relativamente corto para ingerir esa dosis por alguien que no está habituado. Este fue el motivo que nos llevó a descartar, también por motivos éticos, la administración de alcohol en función del peso corporal a los sujetos sin historia de consumo (consumidores

ocasionales), ya que se administraba una dosis de alcohol demasiado elevada. Esto se tradujo en la limitación de no poder analizar la variable historia ni el fenómeno de la tolerancia en los Experimentos 4 y 5, como ya se mencionó. En los Experimentos 1, 2 y 3, sí se pudo analizar la variable historia y pudimos observar el fenómeno de la tolerancia (en mujeres en la MVI) administrando una dosis fija de alcohol, por lo que posiblemente con una dosis BD también hubiésemos encontrado otros resultados interesantes, como la evolución de la tolerancia en mujeres.

- Creemos que estudiar el fenómeno BD en población adulta, como hacen la mayoría de estudios, posiblemente no refleje lo que sucede en los adolescentes. Por ello, estudiar en humanos adolescentes tardíos los efectos agudos del alcohol, teniendo en cuenta la historia de consumo, que presentan cuando son menores de edad, está dentro de los objetivos de la presente Tesis Doctoral y es un punto fuerte de este trabajo debido sobre todo a la escasez de estudios en este tipo de población. Sin embargo, también conlleva limitaciones puesto que se desconoce con detalle cómo influye el alcohol agudo en la adolescencia temprana (de los 10-11 años hasta los 14-15 años) y el inicio de la tardía (de los 15 a los 19 años) y no existe un control exhaustivo sobre por ejemplo la historia de vida o la personalidad de cada uno de los participantes.

- Finalmente, otra limitación que tuvimos fue el tiempo, puesto que las pruebas se realizaron mientras los sujetos presentaban la máxima concentración de alcohol en sangre y era un tiempo muy corto de aproximadamente 20-30 minutos, hubiese sido positivo realizar más pruebas, sin embargo, el número de pruebas se limitó a las fisiológicas y cognitivas de las que hemos hablado en los experimentos realizados.

2. CONSIDERACIONES FUTURAS.

- En futuros estudios sería interesante poder evaluar el “Efecto Mellanby”, realizando las pruebas durante la CAS ascendente y durante la CAS descendente con el fin de observar si existen, bajo los mismos niveles de etanol, las diferencias observadas por algunos investigadores, que el deterioro es mayor cuando los niveles de CAS están ascendiendo que cuando están descendiendo, es decir, que existe una tolerancia aguda que se puede observar durante la CAS descendente, si comparamos con la CAS ascendente.

- Se debería también tener en cuenta en próximas investigaciones la impulsividad en los sujetos, sobretodo en los varones BD ya que se ha visto que, a parte de ser un predictor de vulnerabilidad para el futuro desarrollo de trastornos adictivos, también podría estar relacionada con una peor ejecución en tareas que miden funciones ejecutivas, entre las que se encuentra la MT.

- Sería un objetivo futuro también ampliar la muestra, teniendo en cuenta las limitaciones que supone llevar a cabo este tipo de experimentos en humanos.

- En la actualidad nuestro grupo se ha planteando la posibilidad de realizar un estudio longitudinal con el objetivo de poder llevar a cabo un seguimiento de los participantes de la presente Tesis y valorar la relación existente entre el rendimiento neuropsicológico en adolescentes BD y su trayectoria de consumo de alcohol a lo largo de los años, así como comprobar si tras más años de consumo ya se puede observar una

modulación de las variables fisiológicas PA y FC. En este caso, se podría también comparar el efecto del alcohol agudo tras años de consumo con lo observado y valorar la evolución de la tolerancia observada en mujeres, así como la posibilidad de observar la aparición de tolerancia en varones.

- La FC no parece reflejar los efectos que tiene el alcohol sobre la salud del corazón, sin embargo, sí parece estar relacionado con la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) o la presencia de arritmias cardíacas. Algunos trabajos muestran que la ingesta aguda de alcohol altera las medidas de la VFC en sujetos sanos, así como también se ha observado que los sujetos expuestos a dosis BD sufren arritmias los días posteriores al “atracción”, fenómeno que se ha descrito con el nombre de “Síndrome del corazón en vacaciones”. Sería interesante en un futuro introducir medidas en los estudios que evalúen la presencia de arritmias y/o la VFC en consumidores tipo BD con el fin de esclarecer mejor estas relaciones.

- En todos los grupos de mujeres del presente estudio existe una representación contrabalanceada de las mismas en todas las fases del ciclo menstrual (fase lútea y fase folicular), así como de aquellas que tomaban anticonceptivos orales, con la finalidad de que las hormonas no estén influyendo en los resultados obtenidos en memoria. Sería recomendable en investigaciones futuras sobre la memoria y el alcohol estudiar por separado la influencia de estas hormonas, teniendo en cuenta las diferentes fases del ciclo ovárico.

3. CONCLUSIONES.

De los resultados obtenidos en los cinco experimentos de la presente Tesis Doctoral, realizados en sujetos adolescentes de 18-19 años, podemos extraer las siguientes conclusiones generales:

1. Una historia de consumo BD, mantenida durante al menos el último año, no parece tener consecuencias sobre las variables fisiológicas (PAS, PAD y FC).
2. No encontramos relación entre el consumo agudo de alcohol y la modulación de la PA (PAS y PAD) en mujeres y hombres.
3. Existen diferencias de género en los niveles de PAS, los varones presentan valores más elevados de PAS que las mujeres.
4. La FC presenta una modulación dependiente del índice alcohólico, cuanto mayor es el índice alcohólico mayores son los niveles de FC.
5. Una historia de consumo BD, mantenida durante el último año, no parece tener consecuencias sobre las variables cognitivas MVI y MT.
6. Los efectos del consumo agudo de alcohol se asocian a un menor rendimiento en procesos cognitivos como la MVI y la MT.
7. Las mujeres que presentan una historia de consumo de alcohol son más vulnerables a los efectos agudos del alcohol que los varones puesto que muestran tolerancia en la MVI que no muestran estos últimos.
8. Bajo una dosis aguda de alcohol se observa que la MVI es más sensible a los efectos deteriorantes del alcohol que la MT. Los sujetos que se encuentran bajo una dosis elevada y aguda de alcohol muestran un deterioro de la MVI que no se manifiesta en la MT.
9. El deterioro de la MT sólo se pone de manifiesto cuando la CAP alcanza niveles más elevados, niveles BD.

10. Las mujeres ejecutan mejor tareas de reconocimiento de caras mientras que los hombres ejecutan mejor tareas relacionadas con la MT.

La adolescencia es una etapa clave en el desarrollo del individuo y sobre la que podemos incidir para evitar problemas futuros derivados del consumo del alcohol. Desde la administración, así como desde la sociedad, tanto los educadores como las familias deben apostar por la adopción de medidas políticas y sociales para concienciar de la peligrosidad que suponen estas prácticas tan habituales en los adolescentes con el fin de reducir el consumo de alcohol en esta población de riesgo.

X. REFERENCIAS

- Acevedo, M.B., Pautassi, R.M., Spear, N.E. y Spear, L.P. (2013). Age-dependent effects of stress on ethanol-induced motor activity in rats. *Psychopharmacology*, 230, 389-398. doi: 10.1007/s00213-013-3163-0
- Adan, A. (2012). Impulsividad funcional y disfuncional en jóvenes con consumo intensivo de alcohol (binge drinking). *Adicciones*, 24, 17-22.
- Adan, A., Navarro, J.F. y Forero, D.A. (2016). Personality profile of binge drinking in university students is modulated by sex. A study using the Alternative Five Factor Model. *Drug and Alcohol Dependence*, 1, 165, 120-125. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.05.015
- Agelink, M.W., Malessa, R., Baumann, B., Majewski, T., Akila, F., Zeit, T., y Ziegler, D. (2001). Standardized tests of heart rate variability: Normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clinical Autonomic Research*, 11, 99-108. doi: 10.1007/BF02322053
- Alarcón, G., Cservenka, A., Fair, D.A., y Nagel, B.J. (2014). Sex differences in the neural substrates of spatial working memory during adolescence are not mediated by endogenous testosterone. *Brain Research*, 0, 40-54. doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.057
- Alfonso-Loeches, S., Pascual, M., y Guerri, C. (2013). Gender differences in alcohol-induced neurotoxicity and brain damage. *Toxicology*, 311, 27-34. doi: 10.1016/j.tox.2013.03.001
- Alfonso-Loeches, S., Pascual-Lucas, M., Blanco, A.M., Sanchez-Vera, I. y Guerri, C. (2010). Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol induced neuroinflammation and brain damage. *Journal of Neuroscience*, 30, 8285-8295. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0976-10.2010.
- Álvarez-González, F.J. y del Río Gracia, C. (2003). *Farmacología del Alcohol. Manual SET de Alcoholismo (1ª edición)*, 109-129. Buenos Aires: Editorial Panamericana.
- Aragón, C., Sanchis Segura, C., Miquel, M. y Correa, M. (2002). Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones*, 14(1), 23-42. Recuperado de: <http://adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/541>
- Arias, N., Morán, J., Conejo, N. y Arias, J.L. (2013). Sexual metabolic differences in the rat limbic brain. *Psicothema*, 25(4), 461-7. doi: 10.7334/psicothema2013.100
- Arthur, M.J., Lee, A. y Wright, R. (1984). Sex differences in the metabolism of ethanol and acetaldehyde in normal subjects. *Clinical Science*, 67, 397-401
- Asociación Americana de Psiquiatría (1994). *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV)*. Washington D.D.: Asociación Americana de Psiquiatría.
- Attwood, A.S., Rogers, P.J., Ataya, A.F., Adams, S. y Munafò, M.R. (2012). Effects of caffeine on alcohol-related changes in behavioural control and perceived intoxication in light caffeine consumers. *Psychopharmacology*, 221(4), 551-560. doi: 10.1007/s00213-011-2601-0
- Ayesta, F.J. (2002). Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Adicciones*, 14 (1), 63-78.
- Babor, T., Campbell, R., Room, R. y Saunders, J. (1994). *Lexicon of Alcohol and Drug Terms*. Geneva: World Health Organization.
- Baddeley A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews. Neuroscience*, 4(10), 829-839. Review. doi: 10.1038/nrn1201
- Balodis, I.M., Potenza, M.N. y Olmstead, M.C. (2009). Binge drinking in undergraduates: relationships with gender, drinking behaviours, impulsivity and perceived effects of alcohol. *Behavioral Pharmacology*, 20, 5-6, 518-526. doi: 10.1097/FBP.0b013e328330c779.
- Beevers, D.G. (2004). Epidemiological, pathophysiological and clinical significance of systolic, diastolic and pulse pressure. *Journal of Human Hypertension*, 18, 531-533. Review. doi: 10.1038/sj.jhh.1001702

- Beirness, D.J., Foss, R.D., y Vogel-Sprott, M. (2004). Drinking on campus: self-reports and breath tests. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 65, 600-604. doi: 10.15288/jsa.2004.65.600.
- Berg, J., Tymoczko, J., y Stryer, L. (2002). *Biochemistry*. 5th edition. New York: W.H. Freeman.
- Bernstein, D., (2011). *Evaluation of the cardiovascular system: history and physical evaluation*. En: Kliegman, R.M., Stanton, B.F., St. Geme, J.W., y cols. (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 416.
- Billman, G.E. (2011). Heart rate variability, a historical perspective. *Frontiers of Physiology*, 2, 86. doi: 10.3389/fphys.2011.00086
- Blakemore, S.J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature reviews. Neuroscience*, 9, 267-277. doi: 10.1038/nrn2353
- Blakemore, S.J. y Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 296-312. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x
- Blanco, A.M., Valles, S.L., Pascual, M. y Guerri, C. (2005). Involvement of TLR4/ type I IL-1 receptor signaling in the induction of inflammatory mediators and cell death induced by ethanol in cultured astrocytes. *Journal of Immunology*, 175, 6893-6899. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x
- Blitzer, R.D., Gil, O. y Landau, E.M. (1990). Long-term potentiation in rat hippocampus is inhibited by low concentrations of ethanol. *Brain Research*, 537, 203-208. doi:10.1016/0006-8993(90)90359-J
- Boelema, S.R., Harakeh, Z., van Zandvoort, M.J., Reijneveld, S.A., Verhulst, F.C., Ormel, J. y Vollebergh, W.A. (2015). Adolescent heavy drinking does not affect maturation of basic executive functioning: longitudinal findings from the TRAILS Study. *PLoS One*, 10(10), e0139186. doi: 10.1371/journal.pone.0139186
- Breslin, F.C., Kapur, B.M., Sobell, M.B. y Cappell, H. (1997). Gender and alcohol dosing: a procedure for producing comparable breath alcohol curves for men and women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21(5), 928-30. doi: 10.1111/j.1530-0277.1997.tb03860.x
- Brick, J. (2006). Standardization of alcohol calculations in research. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(8), 1276-1287. Review. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00155.x
- Briñez-Horta, J. A y Oyuela-Vargas, R. (2011). Efectos de dosis bajas de alcohol sobre la memoria declarativa en humanos. *Universitas Psychologica*, 923-935. Recuperado de: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revPsycho/article/view/698/1181>
- Brumback, T., Cao, D., y King, A. (2007). Effects of alcohol on psychomotor performance and perceived impairment in heavy binge social drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 91(1), 10-17. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.04.013
- Brummett, B.H., Babyak, M.A., Siegler, I.C., Shanahan, M., Harris, K.M., Elder, G.H. y Williams, R.B. (2011). Systolic blood pressure, socioeconomic status, and biobehavioral risk factors in a nationally representative US young adult sample. *Hypertension*, 58(2), 161-166. doi: 0.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171272
- Bucholz, K.K, Heath, A.C, Reich, T., Hesselbrock, V.M., Kramer, J.R., Nurnberger, J.I.Jr. y Schuckit, M.A. (1996). Can we subtype alcoholism? A latent class analysis of data from relatives of alcoholics in a multicenter family study of alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20, 1462-1471.
- Burgaleta, M., Johnson, W., Waber, D.P., Colom, R. y Karama, S. (2014). Cognitive ability changes and dynamics of cortical thickness development in healthy children and adolescents. *Neuroimage*, 84, 810-819. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.038
- Burgess, N., Maguire, E.A. y O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and

- episodic memory. *Neuron*, 15, 35(4), 625-641. Review. doi:10.1016/S0896-6273(02)00830-9
- Burke, J.H., Goldberger, J.J., Ehler, F.A., Kruse, J.T., Parker, M.A. y Kadish, A.H. (1996). Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *American Journal of Medicine*, 100(5), 537-543. doi: 10.1016/S0002-9343(96)00018-6
- Burl, V.L., Whelton, P., Roccella, E.J., Brown, C., Cutler, J.A., Higgins, M., Horan, M.J. y Labarthe, D. (1995). Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*, 25, 305-313. doi: 10.1161/01.HYP.25.3.305
- Cabeza, R. y Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: Functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology*, 13(4), 415-421. doi: 10.1097/00019052-200008000-00008
- Cadaveira F (2009): Alcohol y cerebro adolescente. *Adicciones*, 21(1), 1-14. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289122882002>
- Cadaveira, F. y Corral, M. (2005). Alcohol y cerebro: efecto de los nuevos patrones de consumo. En: Morgado I. (Coord.). *Psicobiología: de los genes a la cognición y el comportamiento*, 145-153. Barcelona: Ariel.
- Caldwell, L.C., Schweinsburg, A.D., Nagel, B.J., Barlett, V.C., Brown, S.A. y Tapert, S.F. (2005). Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) response to spatial working memory. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 194-200. doi: 10.1093/alcalc/agh134
- Calvo-Botella, M. (2003). Alcohol y neuropsicología. *Trastornos Adictivos*, 5, 256-258. doi:10.1016/S1575-0973(03)70118-4
- Carbia, C., Corral, M., García-Moreno, L.M., Cadaveira, F. y Caamaño-Isorna, F. (2016). Early alcohol use and psychopathological symptoms in university students. *Psicothema*, 28(3), 247-52. doi: 10.7334/psicothema2015.251.
- Casey, B., Jones, R.M. y Hare, T.A. (2008). The adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Science*, 1124, 111-126. doi: 10.1196/annals.1440.010
- Cash, C., Peacock, A., Barrington, H., Sinnett, N. y Bruno, R. (2015). Detecting impairment: sensitive cognitive measures of dose-related acute alcohol intoxication. *Journal of Psychopharmacology*, 29(4), 436-46. doi: 10.1177/0269881115570080
- Chao, H.M. (1995). Alcohol and the mystique of flushing. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 104-09. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01477.x
- Chen, C.H., Batista Ferreira, J.C., Gross, E.R. y Mochly-Rosen, D. (2014). Targeting Aldehyde Dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities. *Physiological Reviews*, 94(1) 1-34. doi:10.1152/physrev.00017.2013
- Chin, V.S., Van Skike, C.E. y Matthews, D. (2010). Effects of ethanol on hippocampal function during adolescence: a look at the past and thoughts on the future. *Alcohol*, 44, 3-14. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.10.015
- Chung, T., Martin, C.S. y Winters, K.C. (2005). Diagnosis, course, and assessment of alcohol abuse and dependence in adolescents. *Recent Developments in Alcoholism*, 17, 5-27. Review.
- Clapp, P., Bhawe, S.V. y Hoffman, P.L. (2008). How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence. *Alcohol Research and Health*, 31 (4), 310-339.
- Cohen, G., Sinet, P.M. y Heikkila, R. (1980). Ethanol oxidation by rat brain in vivo. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 4, 366-70. doi: 10.1111/j.1530-0277.1980.tb04833.x
- Conejo, N.M., González-Pardo, H., Vallejo, G., y Arias, J.L. (2007). Changes in brain oxidative metabolism induced by water maze training. *Neuroscience*, 145(2), 403-412. doi:

- 10.1016/j.neuroscience.2006.11.057
- Conrod, P.J., Peterson, J.B. y Pihl, R.O. (2001). Reliability and validity of alcohol-induced heart rate increase as a measure of sensitivity to the stimulant properties of alcohol. *Psychopharmacology*, 157(1), 20-30. doi: 10.1007/s002130100741
- Contel Guillamón, M., Gual Solé, A. y Colom Farran, J. (1999). Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT): Traducción y validación del AUDIT en catalán y castellano. *Adicciones*, 11(4), 337-347.
- Corral-Varela, M. y Cadaveira, F. (2002). Aspectos neuropsicológicos de la dependencia al alcohol: naturaleza y reversibilidad del año cerebral. *Revista de Neurología*, 35(7), 682-687.
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A. y La Vecchia, C. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine*, 38(5), 613-619. doi:10.1016/j.ypmed.2003.11.027
- Cortés, M.T., Giménez, J.A., Motos, P. y Cadaveira, F. (2014). The importance of expectations in the relationship between impulsivity and binge drinking among university students. *Adicciones*, 26, 134-145. doi: 10.20882/adicciones.15
- Courtney, K.E. y Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: data, definitions and determinants. *Psychological Bulletin*, 135 (1), 142-156. doi: 10.1037/a0014414
- Cranford, J.A., McCabe, S.E. y Boyd, C.J. (2006). A new measure of binge drinking: prevalence and correlates in a probability sample of undergraduates. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(11), 1896-1905. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00234.x
- Crean, R., Vandewater, S., Katner, S., Huitron-Resendiz, S. y Taffe, M. (2010). Chronic Alcohol Consumption Impairs Visuo-Spatial Associative Memory in Periadolescent Rhesus Monkeys. *Drug and Alcohol Dependence*, 114, 31-40. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.09.002
- Crego, A., Rodríguez-Holguín S., Parada, M., Mota, N., Corral, M. y Cadaveira F (2010). Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task. *Drug and Alcohol Dependence*, 109 (1), 45-56. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.11.020
- Crews, F.T., Collins, M.A., Dlugos, C., Littleton, J., Wilkins, L., Neafsey, E.J., Pentney, R., Snell, L.D., Tabakoff, B., Zou, J. y Noronha, A. (2004). Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 350-364. doi: 10.1097/01.ALC.0000113416.65546.01
- Crews, F.T., Braun, C.J., Hoplight, B., Switzer, R.C. y 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, 1712-1723. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb01973.x
- Crews, F.T., He, J. y Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 86(2), 189-199. doi: 10.1016/j.pbb.2006.12.001
- Crone, E.A. y Dahl, R.E. (2012). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Neuroscience*, 13, 636-650. doi: 10.1038/nrn3313
- Cushman, W.C. (2001). Alcohol consumption and hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, 3(3), 166-170. Review. doi: 10.1111/j.1524-6175.2001.00443.x
- Day, A.M., Celio, M.A., Lisman, S.A., Johansen, G.E. y Spear, L.P. (2013). Acute and chronic effects of alcohol on trail making test performance among underage drinkers in a field setting. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 74(4), 635-641. doi: 10.15288/jsad.2013.74.635
- De Bellis, M.D., Narasimhan, A., Thatcher, D.L., Keshavan, M.S., Soloff, P. y Clark, D.B. (2005). Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with

- adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(9), 1590-1600. doi: 10.1097/01.alc.0000179368.87886.76
- De Bellis, M.D., Clark, D.B., Beers, S.R., Soloff, P.H., Boring, A.M., Hall, J., Kersh, A. y Keshavan, M.S. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 157, 737-44. doi: 10.1176/appi .ajp.157.5.737
- De Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Beers, S.R., Hall, J., Frustaci, K., Masalehdan, A., y cols. (2001). Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cerebral Cortex*, 11(6), 552-557. doi: 10.1093/cercor/11.6.552
- De Master, E.G., Redfern, B., Shiota, F.N. y Nagasawa, H.T. (1986). Differential inhibition of rat tissue catalase by cyanamide. *Biochemistry and Pharmacology*, 35, 2081-2085. doi:10.1016/0006-2952(86)90574-5
- De Rosa, E. y Sullivan, E.V. (2003). Enhanced release from proactive interference in nonamnesic alcoholic individuals: implications for impaired associative binding. *Neuropsychology*, 17(3), 469-481. doi: 10.1037/0894-4105.17.3.469
- Desmond, J.E., Chen, S.H., DeRosa, E., Pryor, M.R., Pfefferbaum, A. y Sullivan, E.V. (2003). Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 19, 1510-1520. doi:10.1016/S1053-8119(03)00102-2
- Diaz, A., García-Burgos, D., Manrique, T., González, F. y Gallo, M. (2011). Intermittent voluntary ethanol drinking during periadolescence impairs adult spatial learning after a long abstinence period in rats. *Psicológica*, 32, 347-365.
- Dougherty, D.M., Marsh, D.M., Moeller, F.G., Chokshi, R.V. y Rosen, V.C. (2000). Effects of moderate and high doses of alcohol on attention, impulsivity, discriminability, and response bias in immediate and delayed memory task performance. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(11), 1702-11. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb01972.x
- Dubowski, K.M. y Essary, N.A. (1999). Measurement of low breath-alcohol concentrations: laboratory studies and field experience. *Journal of Analytical Toxicology*, 23(6), 386-395. doi: 10.1093/jat/23.6.386
- Dyer, A.R., Cutter, G.R., Liu, K.Q., Armstrong, M.A., Friedman, G.D., Hughes, G.H., Dolce, J.J., Raczynski, J., Burke, G. y Manolio, T. (1990). Alcohol intake and blood pressure in young adults: the CARDIA Study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 43(1), 1-13. doi:10.1016/0895-4356(90)90050-Y
- English, D., Holman, C., Milne, E., Winter, M., Hulse, G., Codde G, y cols. (1995). The quantification of drug caused morbidity and mortality in Australia. Commonwealth Department of Human Services and Health. Canberra, Australia.
- Eriksson, C.J. (2000). The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(5), 15-32. doi: 10.1111/j.1530-0277 .2001.tb02369.x
- Ersche, K.D., Turton, A.J., Chamberlain, S.R., Müller, U., Bullmore, E.T. y Robbins, T.W (2012). Cognitive dysfunction and anxious-impulsive personality traits are endophenotypes for drug dependence. *American Journal of Psychiatry*, 169, 926-936. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11091421
- Estruch R. (1995). Efectos cardiovasculares del alcohol. *Medicina Clínica*, 105(16), 628-635.
- Ettinger, P.O., Wu, C.F., De La Cruz, C.Jr., Weisse, A.B., Ahmed, S.S. y Regan, T.J. (1978). Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *American Heart Journal*, 95(5), 555-562. doi: 10.1016/0002-8703 (78)90296-X
- Evans, B.E., Greaves-Lord, K., Euser, A.S., Tulen, J.H., Franken, I.H. y Huizink, A.C. (2012). Alcohol and tobacco use and heart rate reactivity to a psychosocial stressor in an adolescent population. *Drug and Alcohol Dependence*, 1, 126(3), 296-303. doi: 10.1016/j.drugaldep.

2012.05.031

- Fagard, H.R. (2001). A population-based study on the determinants of heart rate and heart rate variability in the frequency domain. *Verhandelingen-Koninklijke Academie Voor Geneeskunde Van België*, 63(1), 57-89. Review.
- Fan, A.Z., Li, Y., Elam-Evans, L.D., y Balluz, L. (2013). Drinking pattern and blood pressure among non-hypertensive current drinkers: findings from 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinical Epidemiology*, 5, 21-27. doi: 10.2147/CLEP.S12152
- Fazio, M., Bardelli, M., Fabris, B., Macaluso, L., Fiammengo, F., Vran, F., Bossi, M., Candido, R., Gerloni, R. y Carretta, R. (2004). Large-artery hemodynamics after acute alcohol administration in young, healthy volunteers. *Angiology*, 55(2), 139-145. doi: 10.1177/000331970405500205
- Fernie, G., Peeters, M., Gullo, M.J., Christiansen, P., Cole, J.C., Sumnall, H. y Field, M., (2013). Multiple behavioural impulsivity tasks predict prospective alcohol involvement in adolescents. *Addiction*, 108, 1916-1923. doi: 10.1111/add.12283
- Ferreira, S.E., de Mello, M.T., Pompeia, S. y de Souza-Formigoni, M.L. (2006). Effects of energy drink ingestion on alcohol intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(4), 598-605. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00070.x
- Flannery, B., Fishbein, D., Krupitsky, E., Langevin, D., Verbitskaya, E., Bland, C., Bolla, D., Egorova, V., Bushara, N., Tsou, M. y Zvartau, E. (2007). Gender differences in neurocognitive functioning among alcohol-dependent Russian patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31, 745-754. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00372.x
- Fratini, A., Bifulco, P., Clemente, F., Sansone, M. y Cesarelli, M. (2013). Changes in heart rate variability associated with moderate alcohol consumption; *XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing IFMBE Proceedings*, 41, 655-657.
- Freyschus, U., Hjemdahl, P., Juhlin-Dannfelt, A., y Linde, B. (1988). Cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress: Influence of B-blockade. *American Journal of Physiology*, 255, 1443-1451.
- Frezza, M., di Padova, C., Pozzato, G., Terpin, M., Baraona, E. y Lieber, C.S. (1990). High blood alcohol levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *New England Journal of Medicine*, 322, 95-9. doi: 10.1056/NEJM19900113220205
- Fuster, J.M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31 (3-5), 373-385.
- García-Moreno, L.M., Capilla, A., García-Sánchez, O., Luque, J., Senderek, K., Conejo, N.M. y Arias, J.L. (2004). Alcohol tolerance in rats submitted to different periods of chronic and acute ethanol intake. *Psicothema*, 16, 211-216.
- García-Moreno, L.M., Conejo, N.M., Pardo, H.G., Gómez, M., Martín, F.R., Alonso, M.J. y Arias, J.L. (2001). Hippocampal AgNOR activity after chronic alcohol consumption and alcohol deprivation in rats. *Physiology and Behavior*, 72 (1-2), 115-21.
- García-Moreno, L.M., Expósito, F.J., Sanhueza, C. y Gil, S. (2009). Rendimiento cognitivo y consumo de alcohol durante los fines de semana en mujeres adolescentes. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 9, 75-91.
- García-Moreno, L.M., Expósito, J., Sanhueza, C. y Angulo, M.T. (2008). Actividad prefrontal y alcoholismo de fin de semana en jóvenes. *Adicciones* 20, 271-279.
- Gillman, M.W., Cook, N.R., Evans, D.A., Rosner, B. y Hennekens, C.H. (1995). Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension*, 25(5), 1106-10. doi: 10.1161/01.HYP.25.5.1106
- Gil-Verona, J.A., Pastor, J.F., de Paz, F., Barbosa, M., Macias-Fernández, J.A., Maniega, M.A.,

- Rami-González, L. y Cañizares-Alejos, S. (2003). Neurobiology of addiction to drugs of abuse. *Revista de Neurología*, 36, 361-365. Review.
- Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., Hayashi, K.M., Greenstein, D., Vaituzis, A.C., Nugent, T., Herman, D., Clasen, L., Toga, A., Rapoport, J., y Thompson, P. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *The Proceeding of The National Academy of Sciences*, 101(21), 8174-8179. doi: 10.1073/pnas.0402680101
- Gogtay, N., Nugent, T.F., Herman, D.H., Ordonez, A., Greenstein, D., Hayashi, K., Clasen, L., Toga, A.W., Giedd, J.N., Rapoport, J.L. y Thompson, P.M. (2006). Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus*, 16 (8), 664-672. doi: 10.1002/hipo.20193
- Goldman, M.S. (1990). Experience-dependent neuropsychological recovery and the treatment of chronic alcoholism. *Neuropsychology Review*, 1(1), 75-101. doi: 10.1007/BF01108859
- Golovko, A.I., Golovko, S.I., Leontieva, L.V. y Zefirov, S.Y. (2002). The influence of ethanol on the functional status of GABAA receptors. *Biochemistry*, 67 (7), 719-729. doi: 10.1023/A:1016354420673
- Goslowski, M., Piano, M.R., Bian, J.T., Church, E.C., Szczurek, M. y Phillips, S.A. (2013). Binge drinking impairs vascular function in young adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 16, 62(3), 201-207. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03. 049.
- Goudriaan, A.E., Grekin, E.R., Sher, K.J. (2011). Decision making and responseinhibition as predictor of heavy alcohol use: a prospective study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 1-8. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01437.x
- Grant, B.F. y Dawson, D.A. (1997). Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 9, 103-110. doi:10.1016/S0899-3289(97)90009-2
- Grattan-Miscio, K.E. y Vogel-Sprott, M. (2005). Effects of alcohol and performance incentives on immediate working memory. *Psychopharmacology*, 181(1), 188-196. doi: 10.1007/s00213-005-2226-2
- Greenberg, B.H., Schutz, R., Grunkemeir, G.L. y Griswold, H. (1982). Acute effects of alcohol in patients with congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*, 97, 171-175. doi:10.7326/0003-4819-97-2-171
- Guerri, C. y Pascual, M. (2010). Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*, 44, 15-26. Review. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003
- Guerri, C., Montoliu, C., Renau-Piqueras, J. (1994). Involvement of free radical mechanism in the toxic effects of alcohol: implications for fetal alcohol syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 366, 291-305. doi: 10.1007/978-1-4615-1833-4_20
- Guerri, C., Pascual, M., Garcia-Minguillan, M., Charness, M.E., Wilkemeyer, M.F., Klintsova, A.Y., Goodlett, C.R., Greenough, W.T., Sakata-Haga, H., Dominguez, H.D. y Thomas, J.D. (2005). Fetal alcohol effects: Potential treatments from basic science. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 1074. doi: 10.1097/01.ALC.0000168171.67928.84
- Guilarte, T. R. y McGlothlan, J. L. (1998). Hippocampal NMDA receptor mRNA undergoes subnit specific changes during developmental lead exposure. *Brain Research*, 790(1-2), 98-107. doi: 10.1097/01.ALC. 0000168171.67928.84
- Ham, L. S. y Hope, D. A. (2003). College students and problematic drinking: a review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 23(5), 719-759. doi:10.1016/S0272-7358(03)00071-0
- Hanson, K.L., Medina, K.L., Padula, C.B., Tapert, S.F. y Brown, S.A. (2011). Impact of adolescent alcohol and drug use on neuropsychological functioning in young adulthood: 10-year

- outcomes. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse*, 20, 135–154. doi: 10.1080/1067828X.2011.555272
- Harper, C. y Matsumoto, I. (2005). Ethanol and brain damage. *Current Opinion in Pharmacology*, 5, 73-78. doi: 10.1016/j.coph.2004.06.011
- Harper, C., Kril, J.J. y Holloway, R.L. (1985). Brain shrinkage in chronic alcoholics: a pathological study. *British Medical Journal*, 290, 501-504.
- Harris, R. A., Trudell, J. R., y Mihic, S. J. (2008). Ethanol's molecular targets. *Science Signaling*, 1, 7. doi: 10.1126/scisignal.128re7
- Hartley, D.E., Elsabagh, S. y 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. doi:10.1016/j.pbb.2004.04.027
- Haseba, T., Tomita, Y., Kurosu, M. y Ohno, Y. (2003). Dose and time changes in liver alcohol dehydrogenase (ADH) activity during acute alcohol intoxication involve not only class I but also class III ADH and govern elimination rate of blood ethanol. *Legal Medicine*, 5(4), 202-11. doi:10.1016/S1344-6223(03)00080-4
- Hasin, D.S., Schuckit, M.A., Martin, C.S., Grant, B.F., Bucholz, K.K. y Helzer, J.E. (2003). The validity of DSM-IV alcohol dependence: What do we know and what do we need to know? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 27, 244-252 doi: 10.1097/01.ALC.0000060878.61384.ED
- He, J. y Crews, F.T. (2007). Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86, 327-333. doi: 10.1016/j.pbb.2006.11.003.
- Heffernan, T., Clark, R., Bartholomew, J., Ling, J. y Stephens, R. (2010). Does binge drinking in teenagers affect their everyday prospective memory? *Drug and Alcohol Dependence*, 132(3), 694. doi: 10.1016/j.drugalcdep. 2009.12.013.
- Hendricson, A.W., Maldve, R.E., Salinas, A.G., Theile, J.W., Zhang, T.A., Diaz, L.M. y Morriset, R.A. (2007). Aberrant synaptic activation of N-methyl-D-aspartate receptors underlies ethanol withdrawal hyperexcitability. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 321, 60-72. doi: 10.1124/jpet. 106.111419
- Hering, D., Kucharska, W., Kara, T., Somers, V.K. y Narkiewicz, K. (2011). Potentiated sympathetic and hemodynamic responses to alcohol in hypertensive vs. normotensive individuals. *Journal of Hypertension*, 29(3), 537-541. doi: 10.1097/HJH.0b013e328342b2a9
- Herlitz A, Nilsson LG, Bäckman L. (1997) Gender differences in episodic memory. *Memory and Cognition*, 25(6), 801-11. doi: 10.3758/BF03211324
- Herlitz, A. y Lovén, J. (2009). Sex differences in cognitive functions. *Acta Psychologica Sinica*, 41(11),1081-1090,
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2010). *Metodología de la Investigación*. 5ª Ed. México D.F.: Mc Graw Hill.
- Hindmarch, I., Rigney, U., Stanley, N., Quinlan, P., Rycroft, J., y Lane, J. (2000). A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee and water on alertness, sleep onset and sleep quality. *Psychopharmacology*, 149, 203-216.
- Hingson, R. W., Heeren, T. y Winter, M. R. (2010). Age at drinking onset and alcohol use disorders: Alcohol dependence and abuse. Scheier, L.M. (Ed.). *Handbook of drug use etiology. Theory, methods and empirical findings*, 269-286. Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Hoffman, P.L., Rabe, C.S., Grant, K.A., Valverius, P., Hudspith, M. y Tabakoff, B. (1990) Ethanol and the NMDA receptor. *Alcohol*, 7(3), 229-231. doi:10.1016/0741-8329(90)90010-A
- Holdstock, L. y de Wit, H. (2001). Individual differences in responses to ethanol and d-

- amphetamine: a within-subject study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(4), 540-8. doi: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02248.x
- IBM Corp. (2013). *IBM SPSS Statistics for Windows*, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Jacobsen, D. (2001). *Methanol poisoning*. The clinical practice of emergency medicine. 3rd Ed. Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins. 1541-1543
- Jacobus, J. y Tapert, S.F. (2012). Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 703-21. Review. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185610.
- Janowsky, J.S., Chavez, B. y Orwoll, E. (2000). Sex steroids modify working memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 12,407-14.
- Jenkins, R.L. y Parsons, O.A. (1981). Neuropsychological effect of chronic alcoholism on tactual-spatial performance and memory in males. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 5, 26-33. doi: 10.1111/j.1530-0277.1981.tb04860.x
- Johnson, C.A., Xiao, L., Palmer, P., Sun, P., Wang, Q., Wei, Y., Jia, Y., Grenard, J.L., Stacy, A.W. y Bechara, A. (2008). Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia*, 46(2), 714-726. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.012.
- Johnson, P.B., Richter, L., Kleber, H.D., McLellan, A.T. y Carise, D. (2005). Telescoping of drinking-related behaviors: gender, racial/ethnic, and age comparisons. *Substance Use and Misuse*, 40, 1139-1151. doi: 10.1081/JA-200042281.
- Johnston, L.D., O'Malley, Bachman, J.G. y Schulenberg, J.E. (2002). *Monitoring the Future: National survey results on drug use, 1075-2001*. National Institute on Drug Abuse, US Dept. Health Hum Serv, National Institutes of Health.
- Johnston, L.D., O'Malley, P.M., Miech, R.A., Bachman, J.G. y Schulenberg, J.E. (2014). *Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975-2013* Ann Arbor, MI: University of Michigan, Institute for Social Research.
- Jones, B.M. (1973). Memory impairment on the ascending and descending limbs of the blood alcohol curve. *Journal of Abnormal Psychology*, 82, 24-32. doi: 10.1037/h0034872
- Jones, B.M. y Jones, M.K. (1976). Male and female intoxication levels for three alcohol doses or do women really get higher than men? *Alcohol Technical Report*, 5, 11-14.
- Kalant, H., LeBlanc, A.E. y Gibbins, R.J., (1971). Tolerance to, and dependence on, some non-opiate psychotropic drugs. *Pharmacological Reviews*, 23, 35-191.
- Khisti, R.T., VanDoren, M.J., O'Buckley, T. y Morrow, A.L. (2003). Neuroactive steroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one modulates ethanol induced loss of righting reflex in rats. *Brain research*, 980, 255-265. doi: 10.1016/S0006-8993(03)02978-0
- Khurana, A., Romer, D., Betancourt, L.M., Brodsky, N.L., Giannetta, J.M. y Hurt, H., (2012). Working memory ability predicts trajectories of early alcohol use in adolescents: the mediational role of impulsivity. *Addiction*, 108, 506-515. doi: 10.1111/add.12001
- Kienitz, T. y Quinkler, M. (2008). Testosterone and blood pressure regulation. *Kidney and Blood Pressure Research*, 31(2), 71-9. doi: 10.1159/000119417
- Kirkpatrick, M. G., y de Wit, H. (2013). In the company of others: Social factors alter acute alcohol effects. *Psychopharmacology*, 230 (2). doi:10.1007/s00213-013-3147-0
- Komáreková, I., Straka, L., Novomeský, F. y Hejna P. (2013). Gender differences in alcohol affection on an individual. *Soudni Lekarstvi*, 58(3), 36-38.
- Koskinen, P., Virolainen, J. y Kupari, M. (1994). Acute alcohol intake decreases short-term heart rate variability in healthy subjects. *Clinical Science*, 87, 225-230. doi: 10.1042/cs0870225
- Kritzer, M.F. (2002). Regional, laminar and cellular distribution of immunoreactivity for ER alpha and ER beta in the cerebral cortex of hormonally intact, adult male and female rats. *Cerebral Cortex*, 12(2), 116-128.

- Kuiper, G.G., Enmark, E., Pelto-Huikkom, M., Nilsson, S., y Gustafsson, J.A. (1996). Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(12), 5925-5930.
- León-Regal, M., González-Otero, L., León-Valdés, A., de-Armas-García, J., Urquiza-Hurtado, A. y Rodríguez-Caña, G. (2014). Bases neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Revista Finlay*, 4(1), 13. Recuperado de: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/253>.
- Li, Q., Wilson, W.A. y Swartzwelder, H.S. (2002). Differential effect of ethanol on NMDA EPSCs in pyramidal cells in the posterior cingulate cortex of juvenile and adult rats. *Journal of Neurophysiology*, 87, 705.
- Li, T. K., Beard, J. D., Orr, W. E., Kwo, P. Y., Ramchandani, V. A., y Thomasson, H. R. (2000). Variation in ethanol pharmacokinetics and perceived gender and ethnic differences in alcohol elimination. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 415-416. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb02002.x
- Lieber, C.S. (1999). Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): the first 30 years (1968-1998) a review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23(6), 991-1007. Review. doi: 10.1111/j.1530-0277.1999.tb04217.x
- Lieber, C.S. (2000). Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Annual Review of Nutrition*, 20, 395-430. doi: 10.1146/annurev.nutr.20.1.395
- Lieber, C.S. (2005). Metabolism of alcohol. *Clinical Liver Disease*, 9, 1-35. doi: 10.1016/j.cld.2004.10.005
- Loheswaran, G., Barr, M.S., Rajji, T.K., Blumberger, D.M., Le Foll, B. y Daskalakis, Z.J. (2016). Alcohol intoxication by binge drinking impairs neuroplasticity. *Brain Stimulation*, 9(1), 27-32. doi: 10.1016/j.brs.2015.08.011.
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velasquez, T., Corral, M., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2014). Neurocognitive anomalies associated with the binge drinking pattern of alcohol consumption in adolescents and young people: a review. *Adicciones*, 26(4), 334-359.
- Luck, S.J. y Vogel, E.K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, 390, 279-281. doi:10.1038/36846
- Luna, B., Garver, K.E., Urban, T.A., Lazar, N.A., Sweeney, J.A., (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Development*, 75, 1357-1372. doi: 10.1111/j.1467-8624.2004.00745.x
- Majchrowicz, E. (1975). Metabolic correlates of ethanol, acetaldehyde, acetate and methanol in humans and animals. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 56, 111-56. Review. doi: 10.1007/978-1-4684-7529-6
- Mann, K., Ackermann, K., Croissant, B., Mundle, G., Nakovics, H. y Diehl, A. (2005). Neuroimaging of gender difference in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcoholism: Clinical Experimental Research*, 29, 896-901. doi: 10.1097/01.ALC.0000164376.69978.6B
- Marshall, A.W., Kingstone, D., Boss, M. y Morgan, M.Y. (1983). Ethanol elimination in males and females: relationship to menstrual cycle and body composition. *Hepatology*, 3, 701-706. doi:10.1002/hep.1840030513
- Martin, C.S. y Winters, K.C. (1998). Diagnosis and assessment of alcohol use disorders among adolescents. *Alcohol Health and Research World*, 22(2), 95-105.
- McCabe, S.E. (2002). Gender differences in collegiate risk factors for heavy episodic drinking. *Journal Studies of Alcohol*, 63, 49-56. doi: 10.15288/jsa.2002.63.49
- Medina, K.L., McQueeny, T., Nagel, B.J., Hanson, K.L., Schweinsburg, A.D. y Tapert, S.F. (2008). Prefrontal cortex volumens in adolescents with alcohol use disorders: unique gender

- effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32 (3), 386-394. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00602.x
- Mellanby, E. (1919). *Alcohol: its absorption into and disappearance from the blood under different conditions*. Special report Series nº 31. National Research Council, London.
- Mendelsohn, M.E. y Karas, R.H. (1999). The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *The New England Journal of Medicine*, 340, 1801-1807. doi: 10.1056/NEJM199906103402306
- Miller, J.W., Naimi, T.S., Brewer, R.D. y Jones, S.E. (2007). Binge drinking and associated health risk behaviors among high school students. *Pediatrics*, 119, 76-85. doi: 10.1542/peds.2006-1517
- Miller, W.R., Zweben, A., DiClemente, C.C. y Rychtarik, R.G. (1992). Motivational enhancement therapy manual: A clinical research guide for therapists treating individuals with alcohol abuse and dependence. *Project MATCH Monograph Series, 2*. Rockville MD: NIAAA.
- Minami, J., Yoshii, M., Todoroki, M., Nishikimi, T., Ishimitsu, T., Fukunaga, T. y Matsuoka, H. (2002). Effects of alcohol restriction on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in Japanese men. *American Journal of Hypertension*, 15(2 -1), 125-129. doi: 10.1016/S0895-7061(01)02265-8
- Mitchell, M.C. Jr., Teigen, E.L. y Ramchandani, V.A. (2014). Absorption and peak blood alcohol concentration after drinking beer, wine, or spirits. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(5), 1200-1204. doi: 0.1111/acer.12355. Epub2014 Mar 21.
- Monti, P.M., Miranda, R., Nixon, K., Sher, K.J., Swartzwelder, H.S., Tapert, S.F., White, A. y Crews, F.T. (2005). Adolescence: booze, brains and behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 207-220. doi: 10.1097/01.ALC.0000153551.11000.F3
- Montoliu, C., Kosenko, E., Calvete, J.J., Nies, A.T., Del Olmo, J.A., Serra, M.A., Rodrigo, J.M. y Felipo, V. (2004). Increased protein kinase A regulatory subunit content and cGMP binding in erythrocyte membranes in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 40, 766-773. doi: 10.1016/j.jhep.2004.01.023
- Moore, R.D., Levine, D.M., Southard, J., Entwisle, G. y Shapiro S. (1990). Alcohol consumption and blood pressure in the 1982 Maryland Hypertension Survey. *American Journal of Hypertension*, 3(1), 1-7. doi: 10.1093/ajh/3.1.1
- Morrow, A.L., VanDoren, M.J., Penland, S.N. y Matthews, D.B. (2001). The role of GABAergic neuroactive steroids in ethanol action, tolerance and dependence. *Brain Research Reviews*, 37, 98-109. doi:10.1016/S0165-0173(01)00127-8
- Moskowitz, H., Daily, J. y Henderson, R. (1979). The Mellanby effect in moderate and heavy drinkers. *Proceedings of the 7th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety*, 7, 184-189.
- Mota, N., Álvarez-Gil, R., Corral, M., Rodríguez-Holguín, S., Parada, M., Crego, A., Caamaño-Isorna, F. y Cadaveira, F. (2010). Consumo de riesgo y consumo intensivo de alcohol entre estudiantes universitarios: dos años de estudio. *Gaceta Sanitaria*, 24, 5. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-1112010005500003&lng=es&tlng=en.
- Mota, N., Parada, M., Crego, A., Doallo, S., Caamaño-Isorna, F., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F. y Corral, M. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: a longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 108-114. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024
- Moulton, P.L., Petros, T.V., Apostal, K.J. y Park, R.V., Ronning, E.A., King, B.M. y Penland, J.G. (2005). Alcohol-induced impairment and enhancement of memory: a test of the interference theory. *Physiology and Behavior*, 30, 85(3), 240-5. doi:10.1016/j.physbeh.

- 2005.03.011
- Moya-Albiol, L. y Salvador, A. (2001). Respuesta cardíaca. *Revista electrónica de Motivación y Emoción*, 4. Recuperado de: <http://reme.uji.es/articulos/amoyal1712308100/texto.html>
- Nagel, B.J., Schweinsburg, A.D., Phan, V. y Tapert, S.F. (2005). Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, 139, 181-190. doi: 10.1016/j.psychresns.2005.05.008
- Naimi, T.S., y Brewer, R.D. (2005). "Binge" drinking and blood alcohol concentration (multiple letters). *Journal of Studies on Alcohol*, 66, 438-440. doi: 10.15288/jsa.2005.66.438
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2004). *NIAAA council approves definition of Binge Drinking*. Recuperado de: http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf
- Nelson, T.E., Ur, C.L. y Gruol, D.L. (2005). Chronic intermittent ethanol exposure enhances NMDA receptor mediated synaptic responses and NMDA receptor expression in hippocampal CA1 region. *Brain Research*, 1048 (1-2), 69-79. doi: 10.1016/j.brainres.2005.04.041
- Nigg, J.T., Wong, M.M., Martel, M.M., Jester, J.M., Puttler, L.I., Glass, J.M., Adams, K.M., Fitzgerald, H.E. y Zucker, R.A. (2006). Poor response inhibition as a predictor of problem drinking and illicit drug use in adolescents at risk for alcoholism and other substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 468-475. doi: 10.1097/01.chi.0000199028.76452.a9
- Nixon, K. y Crews, F.T. (2004). Temporally specific burst in cell proliferation increases hippocampal neurogenesis in protracted abstinence from alcohol. *Journal of Neuroscience*, 24, 9714-9722. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3063-04.2004
- Noël, X., Parternot, J., Van der Linden, M., Sferrazza, R., Verhas, M., Hanak, C., Kornreich, C., Martin, P., De Mol, J., Pelc, I. y Verbanck, P. (2001). Correlation between inhibition, working memory and delimited frontal area blood flow measured by 99m Tc-Bicisate SPECT in alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism*, 36(6), 556-563. doi: 10.1093/alcalc/37.4.347
- Novier, A., Van Skike, C.E., Chin, V.S., Diaz-Granados, J. y Matthews, D.B. (2012). Low and moderate doses of acute ethanol do not impair spatial cognition but facilitate accelerating rotarod performance in adolescent and adult rats. *Neuroscience Letters*, 512(1), 38-42. doi: 10.1016/j.neulet.2012.01.059.
- O'Rourke, M.F. y Adji, A. (2013). Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *Journal of Hypertension*, 31, 649-654. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835d8230
- Observatorio Español sobre Drogas (OED). (2007). *Encuesta Domiciliaria sobre Abuso de Drogas en España (EDADES)*. Recuperado de: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/Domiciliaria2007.pdf>
- Observatorio Español sobre Drogas (OED). (2013). *Encuesta Escolar sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 2012-2013*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado de: <http://www.socidrogalcohol.org/informes.html?download=79:estudes-2012-2013>
- Observatorio Español sobre Drogas. (2016). *Encuesta Escolar sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 2014-2015*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado de: http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemaInformacion/sistemaInformacion/pdf/2016_ESTUDES_2014-2015.pdf
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT). (2011). *El problema de la drogodependencia en Europa*. Recuperado de: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_143743_ES_EMCCDDA_AR2011_ES.pdf

- O'Neil, C.E., Nicklas, T.A., Myers, L., Johnson, C.C. y Berenson, G.S. (1997). Cardiovascular risk factors and behavior lifestyles of young women: implications from findings of the Bogalusa Heart Study. *American Journal of the Medical Science*, 314(6), 385-95. doi:10.1016/S0002-9629(15)40249-6
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (1993). *La clasificación internacional cid-10 de los trastornos mentales y del comportamiento*, World Health Organization (WHO), Geneva.
- Oscar-Berman, M. y Marinkovic, K. (2007). Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Review*, 17(3), 239-257. doi: 10.1007/s11065-007-9038-6
- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira F. (2011a). Definition of adolescent binge drinking. *Adicciones*, 23(1), 53-63. Review. Recuperado de: <http://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/167/167>
- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez, S. y Cadaveira, F. (2011b). Binge drinking and declarative memory in University students. *Alcoholism*, 35, 1475-1484. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01484.x
- Parada, M., Corral, M., Fernández-Eire, M.C y Cadaveira, F. (2007). Rendimiento de los pacientes alcohólicos en la Evaluación Comportamental del Síndrome Disejecutivo (BADS). *Mapfre Medicina*, 18(1), 87-91.
- Parada, M., Corral, M., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2012). Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive Behaviors*, 37(2), 167-172. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.09.015
- Parati, G. y Mancina, G. (2006). Assessing the white-coat effect: Which blood pressure measurement should be considered? *Journal of Hypertension*, 24, 29-31. Recuperado de: http://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2006/01000/Assessing_the_white_coat_effect_which_blood.5.aspx
- Pascual, M., Blanco, A.M., Cauli, O., Miñarro, J. y Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *European Journal of Neuroscience*, 2, 541-550. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05298.x
- Pascual, M., Boix, J., Felipo, V. y Guerri, C. (2009). Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *Journal of Neurochemistry*, 108, 920-931. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05835.x
- Pascual, M., Pla, A., Miñarro, J. y Guerri, C. (2014). Neuroimmune activation and myelin changes in adolescent rats exposed to high-dose alcohol and associated cognitive dysfunction: a review with reference to human adolescent drinking. *Alcohol and Alcoholism*, 49(2), 187-192. Review. doi: 10.1093/alcalc/agt164
- Paulus, M.P., Tapert, S.F., Pulido, C. y Schuckit, M.A. (2006). Alcohol attenuates load-related activation during a working memory task: relation to level of response to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(8), 1363-1371. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00164.x
- Peeters, M., Vollebergh, W.A.M., Wiers, R.W. y Field, M. (2014). Psychological changes and cognitive impairments in adolescent heavy drinkers. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 182-186. doi: 10.1093/alcalc/agt162
- Peeters, M., Wiers, R., Monshouwer, K., van de Schoot, R.A.J.G., Janssen, T. y Vollebergh, W. (2012). Automatic processes in at risk adolescents: the role of alcohol approach tendencies and response inhibition in drinking behavior. *Addiction*, 107, 1339-1346. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03948.x

- Pérua de Torres, L.A., Fernández-García, J.A., Arias-Vega, R., Muriel-Palomino, M., Márquez-Rebollo, E. y Ruiz-Moral, R. (2005). Validation of the AUDIT Test for identifying risk consumption and alcohol use disorders in women. *Elsevier*, 36 (9). doi: 10.1016/S0212-6567(05)70552-7
- Pfefferbaum, A. (2004). Alcoholism damages the brain, but does moderate alcohol use? *The Lancet Neurology*, 3, 143-144. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00676-3
- Pfefferbaum, A., Desmond, J.E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G.H. y Sullivan, E.V. (2001b). Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 14, 7-20. doi: 10.1006/nimg.2001.0785
- Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M.J., Deshmukh, A. y Sullivan, E.V. (2001a). Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. *American Journal of Psychiatry*, 158, 188-197. doi: 10.1176/appi.ajp.158.2.188
- Piazza, N.J., Vrbka, J.L. y Yeager, R.D. (1989). Telescoping of alcoholism in women alcoholics. *International Journal of Addictions*, 24(1), 19-28.
- Pihl, R.O., Paylan, S.S., Gentes-Hawn, A. y Hoaken, P.N. (2003). Alcohol affects executive cognitive functioning differentially on the ascending versus descending limb of the blood alcohol concentration curve. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(5), 773-779.
- Pohanca M. (2015). Toxicology and the biological role of methanol and ethanol: Current view. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University of Palacky Olomouc Czech Republic*, 160(1), 54-63. doi: 10.5507/bp.2015.023.
- Pollock, N.K y Martin, C.S. (1999) Diagnostic orphans: Adolescents with alcohol symptoms who do not qualify for DSM-IV abuse or dependence diagnoses. *American Journal of Psychiatry*, 156, 897-901. doi: 10.1176/ajp.156.6.897.
- Potter, J.F., Watson, R.S., Skan, W., Beevers, D.G. (1986).The pressor and metabolic effects of alcohol in normotensive subjects. *Hypertension*, 8: 625 - 631. doi: 10.1161/01.HYP.8.7.625
- Przybicien-Szymanska, M.M., Gillespie, R.A., y Pak, T.R. (2012). 17 β estradiol is required for the sexually dimorphic effects of repeated binge-pattern alcohol exposure on the HPA axis during adolescence. *PLoS One*, 7, 2. doi:10.1371/journal.pone.0032263
- Puddey, I.M. y Beilin, L.J. (2006). Alcohol is bad for blood pressure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33, 847-852. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04452.x
- Quintana, D.S., Guastella, A.J., McGregor, I.S., Hickie, I.B. y Kemp, A.H. (2013). Moderate alcohol intake is related to increased heart rate variability in young adults: implications for health and well-being. *Psychophysiology*, 50(12), 1202-1208. doi: 10.1111/psyp.12134.
- Ratti, M.T., Soragna, D., Sibilla, L., Giardini, A., Albergati, A., Savoldi, F. y Bo, P. (1999). Cognitive impairment and cerebral atrophy in "heavy drinkers". *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, 23, 243-258. doi:10.1016 /S0278-5846(98)00103-1
- Reckelhoff, J.F. (2001). Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*, 37, 1199-208. doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1199
- Rehm, J., Gmel, G., Sempos, C.T. y Trevisan, M. (2003). Alcohol-related morbidity and mortality. *Alcohol Research and Health*, 27(1), 39-51. Review. Recuperado de: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-1/39-51.pdf>
- Rehman, J., y Herlitz, A. (2007). Women remember more faces than men do. *Acta Psychologica*, 124, 344-355. doi:10.1016/j.actpsy.2006.04.004
- Roberto, M., Nelson, T.E., Ur, C.L. y Gruol, D.L. (2002). Long-term potentiation in the rat hippocampus is reversibly depressed by chronic intermittent ethanol exposure. *Journal of Neurophysiology*, 87, 2385-2397. Recuperado de: <http://jn.physiology.org/content/87/5/>

- 2385.full#ref-list-1
- Rose, A.K. y Duka, T. (2007). The influence of alcohol on basic motoric and cognitive disinhibition. *Alcohol and Alcoholism*, 42(6), 544-551. doi: 10.1093/alcalc/agn073.
- Ryan, J. M., y Howes, L. G. (2002). Relations between alcohol consumption, heart rate, and heart rate variability in men. *Heart*, 88(6), 641-642. doi: 10.1136/heart.88.6.641
- Saha, T.D, Chou, S.P y Grant, B.F. (2006). Toward an alcohol use disorder continuum using item response theory: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*, 36, 931-941. doi: 10.1017/S003329170600746X
- Salmela, K.S., Kaihovaara, P., Salaspuro, M. y Roine, R.P. (1996). Role of catalase in rat gastric mucosal ethanol metabolism in vitro. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20, 1011-1015. doi: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb01939.x
- Samokhvalov, A.V., Irving, H.M. y Rehm, J. (2010). Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 17(6), 706-712. Review. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833a1947.
- Sanchis, C. y Aragón, C.M. (2007). ¿Qué bebemos cuando bebemos? El papel del acetaldehído. *Adicciones*, 1 (19), 5-11.
- Sanhueza, C., García-Moreno, L.M. y Expósito, J. (2011). Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema*, 23(2), 209-214. Recuperado de: [http:// www.psicothema .com/PDF/3872.pdf](http://www.psicothema.com/PDF/3872.pdf)
- Saults, J.S., Cowan, N., Sher, K.J. y Moreno, M.V. (2007). Differential effects of alcohol on working memory: distinguishing multiple processes. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 15(6), 576-587. doi: 10.1037/1064-1297.15.6.576.
- Saunders, J.B., Aasland, O.G, Babor, T.F., de la Fuente, J.R. y Grant, M. (1993). Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption II. *Addiction*, 88(6), 791-804. doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb 02093.x
- Scaife, J. C. y Duka, T. (2009). Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 93(3), 354-362. doi:10.1016/j.pbb.2009.05.015
- Scheurich, A. (2005). Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(3), 319-23. doi: 10.1097/01.yco.0000165602.36671.
- Schmahmann, J.D. y Pandya, D.N. (2006). *Fiber pathways of the brain*. Oxford University Press: Oxford.
- Schuckit, M.A., Smith T.L., Hesselbrock, V., Bucholz, K.K., Bierut, L., Edenberg, H., Kramer, J., Longacre, E., Fukukura, T., Kalmijn, J., Danko, J.P. y Trim, R. (2008). Clinical Implications of Tolerance to Alcohol in Nondependent Young Drinkers. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 34, 2, 133-149, doi: 10.1080/00952990701877003.
- Schuckit, M.A., Smith, T.L., Danko, G.P., Bucholz, K.K., Reich, T. y Bierut, L. (2001). Five-year clinical course associated with DSM-IV alcohol abuse or dependence in a large group of men and women. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1084-1090 doi: 10.1176/appi.ajp.158.7.1084
- Schweizer, T.A. y Vogel-Sprott, M. (2008). Alcohol-impaired speed and accuracy of cognitive functions: a review of acute tolerance and recovery of cognitive performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 16(3), 240-250. doi: 10.1037/1064-1297.16.3.240.
- Schweizer, T.A., Vogel-Sprott, M., Danckert, J., Roy, E.A., Skakum, A. y Broderick, C.E. (2006). Neuropsychological profile of acute alcohol intoxication during ascending and descending blood alcohol concentrations. *Neuropsychopharmacology*, 31 (6), 1301-1309. doi: 10.1038/

- sj.npp.1300941
- Sharma, K., Sharma, S.P. y Lahiri, S.C. (2009). Novel method for identification and quantification of methanol and ethanol in alcoholic beverages by gas chromatography-Fourier transform infrared spectroscopy and horizontal attenuated total reflectance-Fourier transform infrared spectroscopy. *Journal of AOAC International*, 92(2), 518-26.
- Silveri, M.M. y Spear, L.P. (2004). The effects of NMDA and GABAA pharmacological manipulations on acute and rapid tolerance to ethanol during ontogeny. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(6), 884-894. doi: 10.1097/01.ALC.0000128221.68382.BA
- Silvers, J.M., Tokunaga, S., Berry, R.B., White, A.M. y Matthews, D.B. (2003 b). Impairments in spatial learning and memory: ethanol, allopregnanolone, and the hippocampus. *Brain Research Reviews*, 43 (3), 275-284. doi:10.1016/j.brainresrev.2003.09.002
- Silvers, J.M., Tokunaga, S., Mittleman, G. y Matthews, D.B. (2003 a). Chronic intermittent injections of high-dose ethanol during adolescence produce metabolic, hypnotic, and cognitive tolerance in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(10), 1606-1612. doi: 10.1097/01.ALC.0000090141.66526.22
- Silvers, J.M., Tokunaga, S., Mittleman, G., O'Buckley, T., Morrow, A.L. y Matthews, D.B. (2006). Chronic intermittent ethanol exposure during adolescence reduces the effect of ethanol challenge on hippocampal allopregnanolone levels and morris water maze task performance. *Alcohol*, 39(3), 151-158. doi: 10.1016/j.alcohol.2006.09.001
- Sneider, J.T., Cohen-Gilbert, J.E., Crowley, D.J., Paul, M.D., y Silveri, M.M. (2013). Differential effects of binge drinking on learning and memory in emerging adults. *Journal of Addiction Research and Therapy*, 7. doi: 10.4172/2155-6105.S7-006
- Söderlund, H., Parker, E.S., Schwartz, B.L. y Tulving, E. (2005). Memory encoding and retrieval on the ascending and descending limbs of the blood alcohol concentration curve. *Psychopharmacology*, 182(2), 305-317. doi: 10.1007/s00213-005-0096-2
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Tessner, K.D. y Toga, A.W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *Journal of Neuroscience*, 21(22), 8819-8829.
- Sowell, E.R., Trauner, D.A., Gamst, A. y Jernigan, T.L. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44(1), 4-16. doi: 10.1111/j.1469-8749.2002.tb00253.x
- Spaak, J., Merlocco, A.C., Soleas, G.J., Tomlinson, G., Morris, B.L., Picton, P., Notarius, C.F., Chan, C.T. y Floras, J.S. (2008). Dose-related effects of red wine and alcohol on hemodynamics, sympathetic nerve activity, and arterial diameter. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 294(2), H605-12. doi: 10.1152/ajpheart.01162.2007
- Spear, L.P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience Biobehavioral Review*, 24(4), 417-463. doi:10.1016/S0149-7634(00)00014-2
- Squeglia, L.M., Schweinsburg, A.D., Pulido, C. y 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. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x
- Squeglia, L.M., Sorg, S.F., Schweinsburg, A.D., Wetherill, R.R., Pulido, C. y Tapert, S.F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology*, 220(3), 529-539. doi: 10.1007/s00213-011-2500-4.
- Squeglia, L.M., Spadoni, A.D., Infante, M.A., Myers, M.G. y Tapert, S.F. (2009). Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for

- adolescent girls and boys. *Psychology of Addictive Behaviors*, 23(4), 715-722. doi: 10.1037/a0016516
- Squeglia, L.M., Tapert, S.F., Sullivan, E.V., Jacobus, J., Meloy, M.J., Rohlfing, T. y Pfefferbaum, A. (2015). Brain development in heavy-drinking adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 172(6), 531-542. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101.249.
- Steinberg, L. (2007). Risk taking in adolescence new perspectives from brain and behavioral science. *Current Directions in Psychological Science*, 16, 55-59. doi: 10.1111/j.1467-8721.2007.00475.x
- Stephens, D.N. y Duka, T. (2008). 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. Review. doi: 10.1098/rstb.2008.0097
- Stephens, D.N., Ripley, T.L., Borlikova, G., Mchubert, M., Albrecht, D., Hogarth, L. y Duka, T. (2005). Repeated ethanol exposure and withdrawal impairs human fear conditioning and depresses long-term potentiation in rat amygdala in hippocampus. *Biological Psychiatry*, 58, 392-400. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.025
- Stickley, A., Koyanagi, A., Kuposov, R., Razvodovsky, Y. y Ruchkin, V. (2013). Adolescent binge drinking and risky health behaviours: findings from northern Russia. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 838-844. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.08.028
- Strandberg, T.E. y Pitkala K. (2003). What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 12(3), 293-7. Review. doi: 10.1097/01.mnh.0000069868.94246.ef
- Sugarman, D.E., DeMartini, K.S. y Carey, K.B. (2009). Are women at greater risk? An examination of alcohol-related consequences and gender. *The American journal of addictions. American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Adicctions*, 18 (3), 194-197. doi: 10.1080/10550490902786991.
- Sullivan, E.V. y Pfefferbaum, A. (2005). Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology*, 180, 583-594. doi: 10.1007/s00213-005-2267-6
- Sullivan, E.V., Harding, A.J., Pentney, R.J., Dlugos, C.A., Martin, P.R., Parks, M.H. y Pfefferbaum, A. (2003). Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 301-309. doi:10.1097/01.ALC.0000052584.05305.98
- Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J., Lim, K.O. y Pfefferbaum, A. (2000). Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology*, 14, 178-88. doi: 10.1037/0894-4105.14.2.178
- Swartzwelder, H.S., Richardson, R.C., Markwiese-Foerch, B., Wilson, W.A. y Little, P.J. (1998). Developmental differences in the acquisition of tolerance to ethanol. *Alcohol*, 15(4), 311-314. doi: 10.1016/S0741-8329(97)00135-3
- Swartzwelder, H. S., Wilson, W. A. y Tayyeb, M. I. (1995a). Age-dependent inhibition of long-term potentiation by ethanol in immature versus mature hippocampus. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19(6), 1480-1485.
- Swartzwelder, H. S., Wilson, W. A. y Tayyeb, M. I. (1995b). Differential sensitivity of NMDA receptor-mediated synaptic potentials to ethanol in immature versus mature hippocampus. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19(2), 320-323.
- Taffe, M.A., Kotzebue, R.W., Crean, R.D., Crawford, E.F., Edwards, S. y Mandyam, C.D. (2010). Long-lasting reduction in hippocampal neurogenesis by alcohol consumption in adolescent nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 107, 11104-11109. doi: 10.1073/pnas.0912810107
- Tapert, S.F., Brown, G.G., Kindermann, S.S., Cheung, E.H., Frank, L.R. y Brown, S.A. (2001). fMRI

- measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcoholism: Clinical Experimental Research*, 25, 236-245. doi: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02204.x
- Tapert, S.F., Granholm, E., Leedy, N.G. y Brown, S.A., (2002). Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 873-883. doi: 10.1017/S1355617702870011
- Tapert, S.F., Pulido, C., Paulus, M.P., Schuckit, M. A. y Burke, C. (2004). Level of response to alcohol and brain response during visual working memory. *Journal Studies of Alcohol*, 65(6), 692-700. <http://www.jsad.com/doi/10.15288/jsa.2004.65.692>
- Teyler, T.J. y Rudy, J.W. (2007). The hippocampal indexing theory and episodic memory: updating the index. *Hippocampus*, 17(12), 1158-1169. Review. doi: 10.1002/hipo.20350
- Thomas, A.P., Rozanski, D.J., Renard, D.C. y Rubin E. (1994). Effects of ethanol on the contractile function of the heart: a review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 121-131. doi: 10.1111/j.1530-0277.1994.tb00891.x
- Thomasson, H.R. (1995). Gender differences in alcoholic metabolism: Physiological Response to ethanol. *Women and Alcoholism*, 12, 163-79. doi: 10.1007/0-306-47138-8_9
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M. y Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología*, 34(7), 673-685.
- Tivis, R., Beatty, W.W., Nixon, S.J. y Parsons, O.A. (1995). Patterns of cognitive impairment among alcoholics: are there subtypes? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 496-500. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01537.x
- Tokunaga, S., Silvers, J.M. y Matthews, D.B. (2006). Chronic intermittent ethanol exposure during adolescence blocks ethanol-induced inhibition of spontaneously active hippocampal pyramidal neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(1), 1-6. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00020.x
- Torres, J.M. y Ortega, E. (2003). Alcohol intoxication increases allopregnanolone levels in female adolescent humans. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1207-1209. doi: 10.1038/sj.npp.1300170
- Townshend, J.M. y 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. doi: 10.1097/01.ALC.0000156453.05028.F5
- Townshend, J.M., Kambouropoulos, N., Griffin, A., Hunt, F.J. y Milani, R.M. (2014). Binge drinking, reflection impulsivity, and unplanned sexual behavior: impaired decision-making in young social drinkers. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 38, 1143–1150. doi: 10.1111/acer.12333
- Tsagareli, M.G. (1995). The interhemispheric functional organization on human visuospatial perception. *Neuroreport*, 6, 925-928. doi: 10.1097/00001756-199504190-00025
- Tsuji, H., Larson, M.G., Venditti, F.J., Manders, E.S., Evans, J.C., Feldman, C.L. y Levy, D. (1996). Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham heart study. *Circulation*, 94, 2850-2855. doi: 10.1161/01.CIR.94.11. 2850
- Tulving, E. (1972). *Episodic and semantic memory*. In: Tulving, E. y Donaldson, W. (Eds.). *Organization and Memory*, 382-404. New York: Academic Press.
- Tulving, E. y Markowitsch, H.J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204. Review. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
- Van de Borne, P., Mark, A.L., Montano, N., Mion, D., Somers, V.K. (1997). Effects of alcohol on sympathetic activity, hemodynamics, and chemoreflex sensitivity. *Hypertension*. 29, 1278-1283. doi: 10.1161/01.HYP.29.6.1278
- Varela-Mato, V., Cancela, J.M., Ayan, C., Martín, V. y Molina, A. (2012). Lifestyle and health

- among spanish university students: Differences by gender and academic discipline. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 9, 2728-2741. doi:10.3390/ijerph9082728
- Vaschillo, E.G., Bates, M.E., Vaschillo, B., Lehrer, P., Udo, T., Mun, E.Y., y Ray, S. (2008). Heart rate variability response to alcohol, placebo, and emotional picture cue challenges: Effects of 0.1-Hz stimulation. *Psychophysiology*, 45, 847-858. doi: 10.1111/j.1469-8986.2008.00673.x
- Villanueva, E. y Gisbert Calabuig. (2004). *Medicina Legal y Toxicología*. 6ª Ed. Barcelona: Masson
- Vinader-Caerols C, Monleón S, Carrasco C y Parra A. (2012). Effects of alcohol, coffee, and tobacco, alone or in combination, on physiological parameters and anxiety in a young population. *Journal of Caffeine Research*, 2(2), 70-76. doi:10.1089/jcr.2012.0018.
- Vinader-Caerols, C., Monleón, S., y Parra, A. (2014). Physiological and psychological effects of a high dose of alcohol in young men and women. *Adicciones*, 26, 238–246. doi: 10.20882/adicciones.5
- Vogel-Sprott, M. y Fillmore, M.T. (1993). Impairment and recovery under repeated doses of alcohol: Effects of response outcomes. *Pharmacology and Biochemistry Behavior*, 45, 59-63. doi: 10.1016/0091-3057(93)90086-9.
- Wakabayashi, I., Marumo, M., Nonaka, D., Shimomura, T., Eguchi, R., Lee, L., Tanaka, K. y Hatake, K. (2016). Potential biomarker peptides associated with acute alcohol-induced reduction of blood pressure. *PLoS ONE*, 11(1), e0147297. doi:10.1371/journal.pone.0147297
- Wechsler, D. (2004). *Escala de memoria de Wechsler (WMS-III)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wechsler, H. y Nelson, T. F. (2008). What we have learned from the Harvard School Of Public Health College Alcohol Study: focusing attention on college student alcohol consumption and the environmental conditions that promote it. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 69(4), 481-490. doi: 10.15288/jsad.2008.69.481
- Wedeen, V. J., Rosene, D. L., Wang, R., Dai, G., Mortazavi, F., Hagmann, P., Kaas, J. y Tseng, W.I. (2012). The geometric structure of the brain fiber pathways. *Science*, 335(6076), 1628-1634. doi: 10.1126/science.1215280
- Weissenborn, R. y Duka, T. (2003). Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology*, 165, 306-312. doi
- Wellman, R.J., Contreras, G.A., Dugas, E.N., O'Loughlin, E.K. y O'Loughlin, J.L. (2014). Determinants of sustained binge drinking in young adults. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38, 1409-1415. doi: 10.1111/acer.12365
- Wellman, R.J., Vaughn, J.A., Sylvestre, M.P., O'Loughlin, E.K., Dugas, E.N. y O'Loughlin, J.L. (2016). Relationships between current and past binge drinking and systolic blood pressure in young adults. *The Journal of Adolescent Health*, 58(3), 352-7. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.10.251.
- White, A. y Swartzwelder, H.S. (2004). Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1021, 206-220. doi: 10.1196/annals.1308.026
- White, A.M., Bae, J.G., Truesdale, M.C., Ahmad, S., Wilson, W.A. y Swartzwelder, H.S. (2002). Chronic-intermittent ethanol exposure during adolescence prevents normal developmental changes in sensitivity to ethanol-induced motor impairments. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(7), 960-968. doi: 10.1097/01.ALC.0000021334.47130.F9
- White, A.M., Ghia, A.J., Levin, E.D. y Swartzwelder, H.S. (2000). Binge pattern ethanol exposure in adolescent and adult rats: differential impact on subsequent responsiveness to ethanol.

- Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24 (8), 1251-1256. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb02091.x
- White, A.M., Kraus, C.L. y Swartzwelder, H. (2006). Many college freshmen drink at levels far beyond the binge threshold. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 1006-10. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00122.x
- Wilsnack, R.W., Vogeltanz, N.D., Wilsnack, S.C., Harris, T.R., Ahlstrom, S., Bondy, S.J. Csémy, L., Ferrence, R., Ferris, J., Fleming, J., Graham, K., Greenfield, T., Guyon, L., Haavio-Mannila, E., Kellner, F., Knibbe, R., Kubicka, L., Loukomskaja, M., Mustonen, H., Nadeau, L., Narusk, A., Neve, R., Rahav, G., Spak, F., Teichman, M., Trocki, K., Webster, I. y Weiss, S. (2000). Gender differences in alcohol consumption and adverse drinking consequences: cross-cultural patterns. *Addiction*, 95, 251-265. doi: 10.1046/j.1360-0443.2000.95225112.x
- Winward, J.L., Hanson, K.L., Bekman, N.M., Tapert, S.F. y Brown, S.A. (2014). Adolescent heavy episodic drinking: neurocognitive functioning during early abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(2), 218-29. doi: 10.1017/S1355617713001410.
- Witt, E.D. (2007). Puberty, hormones, and sex differences in alcohol abuse and dependence. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 81-95. doi:10.1016/j.ntt.2006. 10.013
- Wu D. y Cederbaum A.I. (2003). Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Research and Health*, 27, 277-284. doi:10.1079/PNS2006496
- Xiao, L., Bechara, A., Grenard, L.J., Stacy, W.A., Palmer, P., Wei, Y., Jia, Y., Fu, X. y Johnson, C.A. (2009). Affective decision-making predictive of Chinese adolescent drinking behaviors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(4), 547-57. doi: 10.1017/S1355617709090808.
- Xin, X., He, J., Frontini, M. G., Ogden, L. G., Motsamai, O. I., y Whelton, P. K. (2001). Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 38, 1112-1117. doi: 10.1161/hy1101.093424
- Yonker, J.E., Eriksson, E., Nilsson, L.G. y Herlitz, A. (2003). Sex differences in episodic memory: minimal influence of estradiol. *Brain and Cognition*, 52(2), 231-8. doi:10.1016/S0278-2626(03)00074-5
- Yoshita, K., Miura, K., Morikawa, Y., Ishizaki, M., Kido, T., Naruse, Y., Soyama, Y., Suwazono, Y., Nogawa y K., Nakagawa, H. (2005). Relationship of alcohol consumption to 7-year blood pressure change in Japanese men. *Journal of Hypertension*, 23(8), 1485-90.
- Zahr, N.M. y Sullivan, E.V. (2008). Translational studies of alcoholism: Bridging the gap. *Alcohol Research and Health*, 31, 215-230.
- Zakhari, S. (2006). Overview: How is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Research and Health*, 29(4), 245-254.
- Zeigler, D.W., Wang, C.C., Yoast, R.A., Dickinson, B.D., McCaffree, M.A., Robinowitz, C.B. y Sterling, M.L. (2005). The neurocognitive effects of alcohol on adolescents and college students. *Preventive Medicine*, 40, 23-32. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.04.044
- Zola-Morgan, S. y Squire, L.R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neurosciences*, 16, 547-563. doi: 10.1146/annurev.ne.16.030193.002555

XI. ANEXO I

**Tablas de resultados de los
análisis estadísticos realizados**

Tabla VIII.1. Resultados de los ANOVAs del Experimento 1:

EXPERIMENTO 1				
VARIABLE		ANOVA HISTORIA	ANOVA TRATAMIENTO	ANOVA HISTORIA x TRATAMIENTO
FISIOLÓGICAS	PAS	[F (1, 74)=2,780; p=0,100]	[F (1, 74)=1,318; p=0,255]	[F (1, 74)=0,946; p=0,334]
	PAD	[F (1, 74)=0,798; p=0,374]	[F (1, 74)=0,001; p=0,980]	[F (1, 74)=0,000; p=0,985]
	FC	[F (1, 74)=0,643; p=0,425]	[F (1, 74)=1,797; p=0,184]	[F (1, 74)=2,716; p=0,104]
COGNITIVAS	MVI-Caras	[F (1, 74)=0,946; p=0,334]	[F (1, 74)=0,959; p=0,331]	[F (1, 74)=0,000; p=0,983]
	MVI-Escenas	[F (1, 74)=0,217; p=0,643]	[F (1, 74)=8,239; p=0,050]	[F (1, 74)=0,773; p=0,382]
	CI-MVI	[F (1, 74)=0,039; p=0,844]	[F (1, 74)=7,049; p=0,010]	[F (1, 74)=0,468; p=0,496]
	Centil-MVI	[F (1, 74)=0,002; p=0,969]	[F (1, 74)=7,491; p=0,008]	[F (1, 74)=0,540; p=0,465]
	MT-LyN	[F (1, 74)=1,156; p=0,286]	[F (1, 74)=0,693; p=0,408]	[F (1, 74)=0,041; p=0,840]
	MT-LocEsp	[F (1, 74)=0,000; p=1,000]	[F (1, 74)=0,769; p=0,383]	[F (1, 74)=0,117; p=0,733]
	CI-MT	[F (1, 74)=0,592; p=0,444]	[F (1, 74)=0,827; p=0,366]	[F (1, 74)=0,125; p=0,725]
Centil-MT	[F (1, 74)=0,515; p=0,475]	[F (1, 74)=1,548; p=0,217]	[F (1, 74)=0,234; p=0,630]	

Tabla VIII.5. Resultados de los ANOVAs del Experimento 2:

EXPERIMENTO 2				
VARIABLE		ANOVA HISTORIA	ANOVA TRATAMIENTO	ANOVA HISTORIA x TRATAMIENTO
FISIOLÓGICAS	PAS	[F (1, 88)=0,064; p=0,801]	[F (1, 88)=0,065; p=0,800]	[F (1, 88)=1,930; p=0,168]
	PAD	[F (1, 88)=0,009; p=0,924]	[F (1, 88)=3,498; p=0,065]	[F (1, 88)=0,025; p=0,874]
	FC	[F (1, 88)=8,584; p=0,004]	[F (1, 88)=4,698; p=0,033]	[F (1, 88)=0,000; p=1,000]
COGNITIVAS	MVI-Caras	[F (1, 88)=0,089; p=0,766]	[F (1, 88)=15,471; p=0,000]	[F (1, 88)=3,992; p=0,049] ¹
	MVI-Escenas	[F (1, 88)=0,132; p=0,717]	[F (1, 88)=9,944; p=0,002]	[F (1, 88)=3,702; p=0,058]
	CI-MVI	[F (1, 88)=0,011; p=0,915]	[F (1, 88)=18,625; p=0,000]	[F (1, 88)=5,801; p=0,018] ²
	Centil-MVI	[F (1, 88)=0,001; p=0,970]	[F (1, 88)=19,045; p=0,000]	[F (1, 88)=7,865; p=0,006] ³
	MT-LyN	[F (1, 88)=1,996; p=0,164]	[F (1, 88)=0,493; p=0,485]	[F (1, 88)=0,517; p=0,474]
	MT-LocEsp	[F (1, 88)=0,154; p=0,696]	[F (1, 88)=3,810; p=0,054]	[F (1, 88)=0,751; p=0,389]
	CI-MT	[F (1, 88)=0,389; p=0,534]	[F (1, 88)=2,531; p=0,115]	[F (1, 88)=0,012; p=0,913]
Centil-MT	[F (1, 88)=0,838; p=0,362]	[F (1, 88)=1,938; p=0,167]	[F (1, 88)=0,017; p=0,896]	

Tabla VIII.6. Resultados de los ANOVAs de las interacciones significativas del Experimento 2:

EXPERIMENTO 2				
INTERACCIÓN SIGNIFICATIVA	GRUPOS	Significación ¹ MVI-Caras	Significación ² (CI-MVI)	Significación ³ (Centil-MVI)
HISTORIA x TRATAMIENTO	SIN (R vs. Afijo)	[F (1, 39)=20,214; p=0,000]	[F (1, 39)=23,638; p=0,000]	[F (1, 39)=30,557; p=0,000]
	CON (R vs. Afijo)	[F (1, 48)=1,787; p=0,188]	[F (1, 48)=1,807; p=0,185]	[F (1, 48)=1,140; p=0,291]
	R (CON vs. SIN)	[F (1, 48)=3,036; p=0,088]	[F (1, 48)=2,932; p=0,093]	[F (1, 48)=3,733; p=0,059]
	Afijo (CON vs. SIN)	[F (1, 39)=1,713; p=0,198]	[F (1, 39)=3,102; p=0,086]	[F (1, 39)=4,680; p=0,037]

Tabla VIII.10. . Resultados de los ANOVAs del Experimento 3.

EXPERIMENTO 3				
VARIABLE		ANOVA HISTORIA	ANOVA TRATAMIENTO	ANOVA SEXO
FISIOLÓGICAS	PAS	[F (1, 126)=0,164; p=0,687]	[F (1, 126)=0,667; p=0,416]	[F (1, 126)=25,934; p=0,000]
	PAD	[F (1, 126)=0,001; p=0,975]	[F (1, 126)=0,933; p=0,336]	[F (1, 126)=0,110; p=0,741]
	FC	[F (1, 126)=1,522; p=0,220]	[F (1, 126)=2,941; p=0,089]	[F (1, 126)=0,646; p=0,423]
COGNITIVAS	MVI-Caras	[F (1, 126)=1,302; p=0,256]	[F (1, 126)=7,053; p=0,009]	[F (1, 126)=6,476; p=0,012]
	MVI-Escenas	[F (1, 126)=0,097; p=0,756]	[F (1, 126)=16,086; p=0,000]	[F (1, 126)=0,052; p=0,821]
	CI-MVI	[F (1, 126)=0,173; p=0,678]	[F (1, 126)=16,911; p=0,000]	[F (1, 126)=1,513; p=0,221]
	Centil-MVI	[F (1, 126)=0,042; p=0,839]	[F (1, 126)=15,041; p=0,000]	[F (1, 126)=1,458; p=0,229]
	MT-LyN	[F (1, 126)=6,504; p=0,012]	[F (1, 126)=0,013; p=0,908]	[F (1, 126)=5,827; p=0,017]
	MT-LocEsp	[F (1, 126)=0,237; p=0,627]	[F (1, 126)=1,607; p=0,207]	[F (1, 126)=3,436; p=0,066]
	CI-MT	[F (1, 126)=3,296; p=0,072]	[F (1, 126)=0,344; p=0,559]	[F (1, 126)=7,445; p=0,007]
	Centil-MT	[F (1, 126)=3,787; p=0,054]	[F (1, 126)=0,302; p=0,583]	[F (1, 126)=8,941; p=0,003]

Tabla VIII.11. Resultados de ANOVAs del Experimento 3.

EXPERIMENTO 3					
VARIABLE		ANOVA HISTORIA x TRATAMIENTO	ANOVA HISTORIA x SEXO	ANOVA TRATAMIENTO x SEXO	ANOVA HISTORIA x TRATAMIENTO x SEXO
FISIOLÓGICAS	PAS	[F (1, 126)=0,004; p=0,947]	[F (1, 126)=0,434; p=0,511]	[F (1, 126)=0,939; p=0,334]	[F (1, 126)=0,496; p=0,483]
	PAD	[F (1, 126)=0,364; p=0,547]	[F (1, 126)=0,481; p=0,489]	[F (1, 126)=0,313; p=0,577]	[F (1, 126)=0,016; p=0,901]
	FC	[F (1, 126)=0,974; p=0,326]	[F (1, 126)=1,478; p=0,226]	[F (1, 126)=0,150; p=0,699]	[F (1, 126)=0,024; p=0,877]
COGNITIVAS	MVI-Caras	[F (1, 126)=0,521; p=0,472]	[F (1, 126)=0,010; p=0,920]	[F (1, 126)=3,610; p=0,060]	[F (1, 126)=0,882; p=0,349]
	MVI-Escenas	[F (1, 126)=0,082; p=0,775]	[F (1, 126)=0,163; p=0,687]	[F (1, 126)=0,018; p=0,893]	[F (1, 126)=4,388; p=0,038] ¹
	CI-MVI	[F (1, 126)=0,282; p=0,596]	[F (1, 126)=0,211; p=0,647]	[F (1, 126)=1,158; p=0,284]	[F (1, 126)=3,941; p=0,049] ²
	CENTIL-MVI	[F (1, 126)=0,704; p=0,403]	[F (1, 126)=0,130; p=0,719]	[F (1, 126)=0,768; p=0,382]	[F (1, 126)=5,011; p=0,027] ³
	MT-LyN	[F (1, 126)=1,526; p=0,219]	[F (1, 126)=0,296; p=0,588]	[F (1, 126)=0,811; p=0,370]	[F (1, 126)=0,007; p=0,935]
	MT-LocEsp	[F (1, 126)=0,001; p=0,981]	[F (1, 126)=0,247; p=0,620]	[F (1, 126)=0,018; p=0,893]	[F (1, 126)=0,322; p=0,571]
	CI-MT	[F (1, 126)=0,479; p=0,490]	[F (1, 126)=0,448; p=0,505]	[F (1, 126)=0,197; p=0,658]	[F (1, 126)=0,086; p=0,770]
	Centil-MT	[F (1, 126)=0,373; p=0,543]	[F (1, 126)=0,530; p=0,468]	[F (1, 126)=0,366; p=0,546]	[F (1, 126)=0,179; p=0,673]

Tabla VIII.12. Resultados de los ANOVAs de las interacciones significativas del Experimento 3:

EXPERIMENTO 3				
INTERACCIÓN SIGNIFICATIVA	GRUPOS	Significación ¹ (MVI-Escenas)	Significación ² (CI-MVI)	Significación ³ (Centil-MVI)
HISTORIA x TRATAMIENTO x SEXO	SIN-V (R vs. Afijo)	[F (1, 25)=0,651; p=0,427]	[F (1, 25)=0,428; p=0,519]	[F (1, 25)=0,451; p=0,508]
	CON-V (R vs. Afijo)	[F (1, 31)=9,076; p=0,005]	[F (1, 31)=6,024; p=0,020]	[F (1, 31)=5,831; p=0,022]
	SIN-M (R vs. Afijo)	[F (1, 32)=15,377; p=0,000]	[F (1, 32)=16,239; p=0,000]	[F (1, 32)=19,073; p=0,000]
	CON-M (R vs. Afijo)	[F (1, 35)=0,575; p=0,453]	[F (1, 35)=1,358; p=0,252]	[F (1, 35)=0,423; p=0,519]
	R-V (CON vs. SIN)	[F (1, 37)=0,956; p=0,334]	[F (1, 37)=0,115; p=0,736]	[F (1, 37)=0,215; p=0,646]
	Afijo-V (CON vs. SIN)	[F (1, 19)=0,137; p=0,715]	[F (1, 19)=0,352; p=0,560]	[F (1, 19)=0,205; p=0,656]
	R-M (CON vs. SIN)	[F (1, 48)=1,283; p=0,263]	[F (1, 48)=2,932; p=0,093]	[F (1, 48)=3,733; p=0,059]
	Afijo-M (CON vs. SIN)	[F (1, 19)=2,259; p=0,149]	[F (1, 19)=1,055; p=0,317]	[F (1, 19)=1,870; p=0,187]
	SIN-R (V vs. M)	[F (1, 38)=0,050; p=0,825]	[F (1, 38)=1,859; p=0,181]	[F (1, 38)=2,135; p=0,152]
	SIN-Afijo (V vs. M)	[F (1, 19)=0,369; p=0,551]	[F (1, 19)=0,173; p=0,628]	[F (1, 19)=0,123; p=0,730]
	CON-R (V vs. M)	[F (1, 47)=1,588; p=0,214]	[F (1, 47)=0,163; p=0,689]	[F (1, 47)=0,002; p=0,965]
	CON-Afijo (V vs. M)	[F (1, 19)=1,085; p=0,311]	[F (1, 19)=1,598; p=0,221]	[F (1, 19)=1,543; p=0,229]

Tabla VIII.16. Resultados de los ANOVAs del Experimento 4:

EXPERIMENTO 4				
VARIABLE		ANOVA TRATAMIENTO	ANOVA SEXO	ANOVA TRATAMIENTO x SEXO
FISIOLÓGICAS	PAS	[F (1, 67)=1,017; p=0,317]	[F (1, 67)=6,788; p=0,011]	[F (1, 67)=0,228; p=0,635]
	PAD	[F (1, 67)=0,001; p=0,975]	[F (1, 67)=3,610; p=0,062]	[F (1, 67)=0,653; p=0,422]
	FC	[F (1, 67)=11,372; p=0,001]	[F (1, 67)=3,335; p=0,072]	[F (1, 67)=1,885; p=0,174]
COGNITIVAS	MVI-Caras	[F (1, 67)=15,091; p=0,000]	[F (1, 67)=3,860; p=0,054]	[F (1, 67)=0,354; p=0,554]
	MVI-Escenas	[F (1, 67)=17,113; p=0,000]	[F (1, 67)=0,077; p=0,782]	[F (1, 67)=0,316; p=0,576]
	CI-MVI	[F (1, 67)=26,842; p=0,000]	[F (1, 67)=1,509; p=0,224]	[F (1, 67)=0,013; p=0,911]
	Centil-MVI	[F (1, 67)=23,427; p=0,000]	[F (1, 67)=1,592; p=0,211]	[F (1, 67)=0,173; p=0,679]
	MT-LyN	[F (1, 67)=20,739; p=0,000]	[F (1, 67)=3,164; p=0,080]	[F (1, 67)=0,134; p=0,715]
	MT-LocEsp	[F (1, 67)=7,373; p=0,008]	[F (1, 67)=0,068; p=0,795]	[F (1, 67)=1,797; p=0,185]
	CI-MT	[F (1, 67)=22,513; p=0,000]	[F (1, 67)=1,782; p=0,186]	[F (1, 67)=1,305; p=0,257]
	Centil-MT	[F (1, 67)=26,787; p=0,000]	[F (1, 67)=2,006; p=0,161]	[F (1, 67)=2,064; p=0,155]

Tabla VIII.20. Resultados de los ANOVAs del Experimento 5:

EXPERIMENTO 5				
VARIABLE		ANOVA ÍNDICE ALCOHÓLICO	ANOVA SEXO	ANOVA ÍNDICE ALCOHÓLICO x SEXO
FISIOLÓ- GICAS	PAS	[F (1, 98)=0,498; p=0,609]	[F (1, 98)=42,265; p=0,000]	[F (1, 98)=0,025; p=0,975]
	PAD	[F (1, 98)=0,010; p=0,990]	[F (1, 98)=0,007; p=0,934]	[F (1, 98)=1,347; p=0,265]
	FC	[F (1, 98)=6,840; p=0,002]	[F (1, 98)=2,846; p=0,095]	[F (1, 98)=0,820; p=0,443]
COGNITIVAS	MVI-Caras	[F (1, 98)=7,787; p=0,001]	[F (1, 98)=8,605; p=0,004]	[F (1, 98)=1,335; p=0,268]
	MVI-Escenas	[F (1, 98)=9,689; p=0,000]	[F (1, 98)=1,339; p=0,250]	[F (1, 98)=0,394; p=0,675]
	CI-MVI	[F (1, 98)=13,210; p=0,000]	[F (1, 98)=6,092; p=0,015]	[F (1, 98)=0,633; p=0,533]
	CENTIL-MVI	[F (1, 98)=12,208; p=0,000]	[F (1, 98)=6,131; p=0,015]	[F (1, 98)=0,268; p=0,766]
	MT-LyN	[F (1, 98)=11,949; p=0,000]	[F (1, 98)=3,302; p=0,072]	[F (1, 98)=0,448; p=0,640]
	MT-LocEsp	[F (1, 98)=4,226; p=0,017]	[F (1, 98)=0,501; p=0,481]	[F (1, 98)=1,058; p=0,351]
	CI-MT	[F (1, 98)=12,451; p=0,000]	[F (1, 98)=2,717; p=0,102]	[F (1, 98)=1,054; p=0,352]
	Centil-MT	[F (1, 98)=14,024; p=0,000]	[F (1, 98)=3,579; p=0,061]	[F (1, 98)=1,409; p=0,249]

Tabla VIII.21. Resultados de las pruebas Tukey *post hoc* del Experimento 5:

Prueba de TUKEY, análisis <i>post hoc</i> (EXPERIMENTO 5)				
VARIABLE		IA0 x IA1	IA1 x IA2	IA0 x IA2
FISIOLÓ- GICAS	PAS	p=0,950	p=0,665	p=0,369
	PAD	p=0,983	p=0,979	p=1,000
	FC	p=0,203	p=0,158	p=0,000
COGNITIVAS	MVI-Caras	p=0,008	p=0,999	p=0,002
	MVI-Escenas	p=0,06	p=0,361	p=0,000
	CI-MVI	p=0,004	p=0,616	p=0,000
	CENTIL-MVI	p=0,006	p=0,589	p=0,000
	MT-LyN	p=0,342	p=0,014	p=0,000
	MT-LocEsp	p=0,527	p=0,420	p=0,002
	CI-MT	p=0,371	p=0,015	p=0,000
	Centil-MT	p=0,280	p=0,012	p=0,000

XII. ANEXO II

Documentos

AUTOINFORME

AUTOINFORME

DATOS PERSONALES

Nombre: _____ Sexo: mujer / hombre

Teléfono/s de contacto: _____ Horario de contacto: mañana / tarde / indiferente

Peso (Kg): _____ Altura (cm): _____ Edad: _____ Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa): ____/____/____

PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL

▪ ¿Es consumidor de bebidas alcohólicas? No Sí

EN CASO AFIRMATIVO...

✓ ¿Qué bebidas alcohólicas suele consumir? solo cervezas solo cubatas (bebida de alta graduación diluida en refresco) Ambas Otras bebidas (Cuál/es: _____)

✓ ¿Tiene preferencia por alguna bebida? No Sí (Cuál: _____)

✓ Toma habitualmente vino/cerveza en las comidas? No Sí (Cantidad: _____)

✓ ¿Cuándo suele consumir alcohol (bebida de alta graduación)? solo entre semana solo fines de semana Ambos

✓ Indica la edad a la que empezó a consumir alcohol: _____

✓ ¿Con qué frecuencia consume alcohol? (Cuántas veces suele consumir bebidas alcohólicas)

1-2 fines de semana/año

2 fines de semana/mes

1 fin de semana cada 2-3 meses

3 fines de semana/mes

1 fin de semana/mes

todos los fines de semana

✓ ¿Qué cantidad, concentrada en una única sesión, suele consumir cada fin de semana?

Si además del cubata (bebida de alta graduación diluida en refresco) toma cerveza y/o chupitos indíquelo.

1-2 cubatas; ¿Aproximadamente, cuánto tiempo (en horas) emplea en consumirlos? _____

3-4 cubatas; ¿Aproximadamente, cuánto tiempo (en horas) emplea en consumirlos? _____

5-6 cubatas; ¿Aproximadamente, cuánto tiempo (en horas) emplea en consumirlos? _____

6-7 cubatas; ¿Aproximadamente, cuánto tiempo (en horas) emplea en consumirlos? _____

> 7 (Cantidad: _____); ¿Aproximadamente, cuánto tiempo (en horas) emplea en consumirlos? _____

También consumo el mismo día (aparte de los cubatas): _____ chupitos _____ cervezas

✓ ¿Tiene o ha tenido algún familiar de primer grado (padres o hermanos) con problemas de alcoholismo? No Sí

OTROS

- **¿Es consumidor de otras drogas (cannabis, cocaína, etc...)?** No Sí

En caso afirmativo conteste:

- ✓ Qué tipo de drogas:
- ✓ Frecuencia de consumo (X al día, X al mes...):
- ✓ Desde cuando consume otras drogas:
- ✓ ¿Cuándo fue la última vez que consumió y qué tipo de sustancia?
- ✓ ¿Consume cannabis junto con alcohol?

- **¿Es consumidor moderado de café y/o té (1-4 tazas/día)?** No Sí (Cantidad: ___)

- **¿Consumes algún tipo de bebida energética (Red bull, Burn, Coca-cola...)?**

No Sí (Cantidad: ___)

- **¿Es fumador?** No Sí: más de 10 cigarrillos/día menos 10 cigarrillos/día

solo fines de semana (Cantidad: ___ /día) muy ocasionalmente (1-2 veces al mes)

- **¿Desayuna?** No Sí (Hora: ___ Qué desayuna: _____)

- **¿Duerme bien?** No Sí (Cuántas horas: _____)

- **¿Tiene problemas de tensión arterial?** No Sí: hipotensión (baja) / hipertensión (alta)

- **¿Ha padecido o padece alguna enfermedad (física o psíquica)?** Sí No

En caso afirmativo indique el tipo de enfermedad, edad de inicio y duración de la misma:

- **¿Toma alguna medicación actualmente (recetada o no)?** Sí No

En caso afirmativo, indique qué tipo de medicación, duración del tratamiento y cuándo fue la última administración:

- **¿Es alérgico a alguna sustancia?** Sí No

En caso afirmativo, indique a qué sustancia, tipo de medicación que toma (antihistamínicos...) y época del año que toma la medicación:

- **¿Realiza alguna actividad física de forma regular?** Sí No

En caso afirmativo, indique el tipo de actividad, la duración y la frecuencia.

- **Si conduce, indique el tipo de vehículo:** coche moto bicicleta otros

- **Si es usted mujer...**

¿Tiene los ciclos regulares? Sí No

Indique la duración del ciclo menstrual: menos de 21 días 21-23 días 24-26 días 27-30 días

PROTOCOLO



PROTOCOLO

DATOS PERSONALES

- **Nombre del sujeto:** _____ **Fecha nacimiento:** _____ **Edad:** ____

- **Sexo:** mujer / hombre

- **Peso (Kg):** _____ **Altura (cm):** _____ **IMC :** _____

- **Identificar grupo de tratamiento:**
 - Control-Control

 - Control-Alcohol

 - Alcohol-Control

 - Alcohol-Alcohol

- **Si es usted mujer...**
 - ¿Tiene los ciclos regulares? Sí No

 - ¿Toma anticonceptivos orales? No Sí

 - Fase del ciclo en la que se encuentra:** Folicular-preovulatoria Lútea -postovulatoria

- **Comida:** ¿Qué ha comido?
 - Hora de la última comida: _____ ¿Hace cuántas horas?

- **Ha dormido bien la pasada noche?** No Sí

- **¿Tiene alguna razón para estar nervioso?** No Sí
 - (por motivos : personales/familiares académicos (ex: exámenes...) otros)

- **Entrega consentimiento informado y acuerdo de confidencialidad:** No Sí

- **Si conduce, indique el tipo de vehículo:** coche moto bicicleta otros

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

- **¿Es consumidor de bebidas alcohólicas?** No Sí

EN CASO AFIRMATIVO...

- ✓ **¿Qué bebidas alcohólicas suele consumir?** solo cervezas solo cubatas (bebida de alta graduación diluida en refresco) Ambas Otras bebidas (Cuál/es: _____)

- ✓ **Indica la edad a la que empezó a consumir alcohol:** _____

- ✓ **¿Cuándo suele consumir alcohol?** solo entre semana solo fines de semana Ambos

- ✓ **¿Con qué frecuencia consume alcohol? (Cuántas veces suele consumir bebidas alcohólicas)**

1-2 fines de semana/año 1 fin de semana cada 2-3 meses 1 fin de semana/mes

2 fines de semana/mes 3 fines de semana/mes todos los fines de semana

- ✓ **¿Qué cantidad, concentrada en una única sesión, suele consumir cada fin de semana?**

Si aparte del cubata (bebida de alta graduación diluida en refresco) toma cerveza, chupitos y /u otra bebida alcohólica indíquelo.

1-2 cubatas 3-4 cubatas 5-6 cubatas 6-7 cubatas más de 7 (Cantidad: _____)

¿Aproximadamente, cuánto tiempo (en horas) emplea en consumirlos? _____

También consumo el mismo día (aparte de los cubatas) : _____ chupitos _____ cervezas _____ otras bebidas

- **¿Es consumidor de otras drogas (cannabis, cocaína, etc...)?** No Sí

En caso afirmativo conteste:

- Qué tipo de drogas:
- Desde cuando consume otras drogas:
- Frecuencia de consumo:
- ¿Cuándo fue la última vez que consumió?

- **¿Tiene problemas de tensión arterial?** No Sí: hipotensión (baja) hipertensión (alta)

- **¿Ha padecido o padece alguna enfermedad (física o psíquica)?** Sí No

En caso afirmativo indique el tipo de enfermedad, edad de inicio y duración de la misma:

- **¿Toma alguna medicación actualmente (recetada o no)?** Sí No

En caso afirmativo, indique qué tipo de medicación, duración del tratamiento y cuándo fue la última administración:

1º - PRUEBA DEL ALCOHOLÍMETRO 0' _____ mg/L + **SALIVETTE 0'** (antes de administrar la bebida)

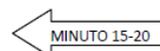


2º - **AUDIT** (solo los grupos ALCOHOL) y/o CAST

3º - **TRATAMIENTO (20 minutos - plazo máximo)** *El sujeto debe comer un pequeño snack salado (patatas fritas y cacahuetes.)

- 1 vaso de alcohol (120 ml, 40º) diluido en Fanta de naranja® / Fanta de limón® / Coca-cola®(330 ml)
- 1 vaso de Fanta de naranja® / Fanta de limón® / Coca-cola®(330 ml)

4º - **Esperar 10-20 MINUTOS** a partir de la entrega del vaso vacío (esperar a la absorción de alcohol).



Tomar diversas medidas con el alcoholímetro:

- PRUEBA DEL ALCOHOLÍMETRO _____ mg/L
- PRUEBA DEL ALCOHOLÍMETRO _____ mg/L

5º - **TRANSCURRIDOS 20'**



- Los sujetos que han ingerido alcohol: se enjuagan la boca con agua
- PRUEBA DEL ALCOHOLÍMETRO _____ mg/L
- **SALIVETTE 20'**
- **PERCEPCIÓN SUBJETIVA:** ¿se siente mareado? Sí No

✓ **REGISTRO DE VARIABLES FISIOLÓGICAS:** (a partir del minuto 20 después del tratamiento)

1. **PRESIÓN ARTERIAL:** Sistólica _____ mmHg/ Diastólica _____ mmHg
2. **TASA/FRECUENCIA CARDIACA:** Pulso _____/min

✓ **REGISTRO DE VARIABLES PSICOLÓGICAS:**

1. (STAI-E) cómo se siente ahora mismo.
2. (STAI-R) cómo se siente en general
3. **ESCALA DE PERCEPCIÓN ESTRÉS, SPSS** (cómo se siente en el último mes...)
4. **ESCALA DE MEMORIA WECHSLER**
 - ▶ CARAS I (MVI)
 - ▶ ESCENAS I (MVI)
 - ▶ LETRAS Y NÚMEROS (MT)
 - ▶ LOCALIZACIÓN ESPACIAL (MT)

7º - PRUEBA DEL ALCOHOLÍMETRO _____ mg/L

8º - **SALIVETTE 50'**

CONSENTIMIENTO INFORMADO (Experimento 1, Experimento 2 y Experimento 3)

D./Dña..... acepta participar en el experimento que investiga los EFECTOS DE DIFERENTES DOSIS DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES PSICOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS EN CONSUMIDORES SOCIALES. En el experimento se realizaran pruebas de registro fisiológico (presión arterial y frecuencia cardíaca) y de registro psicológico (aprendizaje y memoria). Sólo en algunos casos y acorde con el hábito de consumo del sujeto se administrará una bebida alcohólica de 40^o (120 ml diluidos en refresco). En el caso de ingesta de alcohol, el sujeto se compromete a no abandonar el lugar del experimento en caso de presentar un índice de alcoholemia superior a lo permitido, teniendo en cuenta la variante para conductores nóveles.

El/la abajo firmante se da por informado de dicho experimento, comprometiéndose a cumplir las normas que se le indiquen.

Valencia, a de..... de 20.....

Fdo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO (Experimento 4)

D./Dña..... acepta participar en el experimento que investiga las CONSECUENCIAS COGNITIVAS DEL CONSUMO DE ALCOHOL TIPO "BINGE DRINKING" EN POBLACIÓN ADOLESCENTE. En el experimento se realizaran pruebas de registro fisiológico (presión arterial y frecuencia cardíaca) y de registro psicológico (aprendizaje y memoria). Sólo en algunos casos y acorde con el hábito de consumo del sujeto se administrará una bebida alcohólica Acorde con el hábito de consumo y el peso del sujeto se administrará una bebida alcohólica de 40° (0,8 g de etanol/kg de peso para mujeres y 0,9 g de etanol/kg peso para varones) diluida en refresco". En el caso de ingesta de alcohol, el sujeto se compromete a no abandonar el lugar del experimento en caso de presentar un índice de alcoholemia superior a lo permitido, teniendo en cuenta la variante para conductores nóveles.

El/la abajo firmante se da por informado de dicho experimento, comprometiéndose a cumplir las normas que se le indiquen.

Valencia, a de..... de 20.....

Fdo.

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS PERSONALES (Experimento 1, Experimento 2 y Experimento 3)

De acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, el equipo investigador del presente proyecto de investigación "EFECTOS DE DIFERENTES DOSIS DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES PSICOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS EN CONSUMIDORES SOCIALES ADOLESCENTES, se compromete específicamente a:

Custodiar los datos de carácter personal a los que pudiesen tener acceso y a respetar el anonimato de los participantes, asumiendo el compromiso de confidencialidad de los datos personales.

En virtud de lo anterior se firma el presente acuerdo.

Fdo. Investigador principal

Fdo. Participante en la investigación

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS PERSONALES (Experimento 4)

De acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, el equipo investigador del presente proyecto de investigación “CONSECUENCIAS COGNITIVAS DEL CONSUMO DE ALCOHOL TIPO “BINGE DRINKING” EN POBLACIÓN ADOLESCENTE”, se compromete específicamente a:

Custodiar los datos de carácter personal a los que pudiesen tener acceso y a respetar el anonimato de los participantes, asumiendo el compromiso de confidencialidad de los datos personales.

En virtud de lo anterior se firma el presente acuerdo.

Fdo. Investigador principal

Fdo. Participante en la investigación

COMPROMISO DE PERMANENCIA EN LAS INSTALACIONES (Experimento 1, Experimento 2 y Experimento 3)

D/Dña _____ participante de la investigación "EFECTOS DE DIFERENTES DOSIS DE ALCOHOL SOBRE VARIABLES PSICOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS EN CONSUMIDORES SOCIALES ADOLESCENTES" de _____ años de edad con Fecha de nacimiento ____/____/____ y DNI _____, decide abandonar las instalaciones de la Facultad de Psicología bajo su responsabilidad con una tasa de alcohol en aire inspirado de _____mg/L (superior al mínimo permitido por la Ley) el día ____/____/____ a la hora _____.

Fdo: Investigador principal

Fdo: Participante de la investigación

Valencia, a _____ de _____ de 20__

COMPROMISO DE PERMANENCIA EN LAS INSTALACIONES (Experimento 4)

D/Dña _____ participante de la investigación "CONSECUENCIAS COGNITIVAS DEL CONSUMO DE ALCOHOL TIPO "BINGE DRINKING" EN POBLACIÓN ADOLESCENTE" de _____ años de edad con Fecha de nacimiento ____/____/____ y DNI _____, decide abandonar las instalaciones de la Facultad de Psicología bajo su responsabilidad con una tasa de alcohol en aire inspirado de _____mg/L (superior al mínimo permitido por la Ley) el día ____/____/____ a la hora _____.

Fdo: Investigador principal

Fdo: Participante de la investigación

Valencia, a _____ de _____ de 20__

**APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN EN HUMANOS DE LA
COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL
DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (2012)**

UNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

D. Fernando A. Verdú Pascual, Profesor Titular de Medicina Legal y Forense, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 3 de febrero de 2012, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

"Efectos de diferentes dosis de alcohol sobre variables fisiológicas y psicológicas en consumidores sociales adolescentes",

cuya investigadora principal es Dña. Concepción Vinader Caerols, ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a diez de febrero de dos mil doce.



**FERNANDO ALEJO|VERDÚ|
PASCUAL**

**Certifico la precisión e
integridad de este documento
2012.02.10 20:47:26 +01'00'**

**APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN EN HUMANOS DE LA
COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL
DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (2013)**

VNIVERSITAT
D VALÈNCIA
Vicerectorat d'Investigació i Política Científica

D. Fernando A. Verdú Pascual, Profesor Titular de Medicina Legal y Forense, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 8 de noviembre de 2013, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

“Consecuencias cognitivas y en la respuesta de estrés del consumo de alcohol tipo “binge drinking”, sólo o en policonsumo con cannabis, en población adolescente”, número de procedimiento H1380224121187,

cuya investigadora responsable es Dña. Concepción Vinader Caerols,

ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a once de noviembre de dos mil trece.

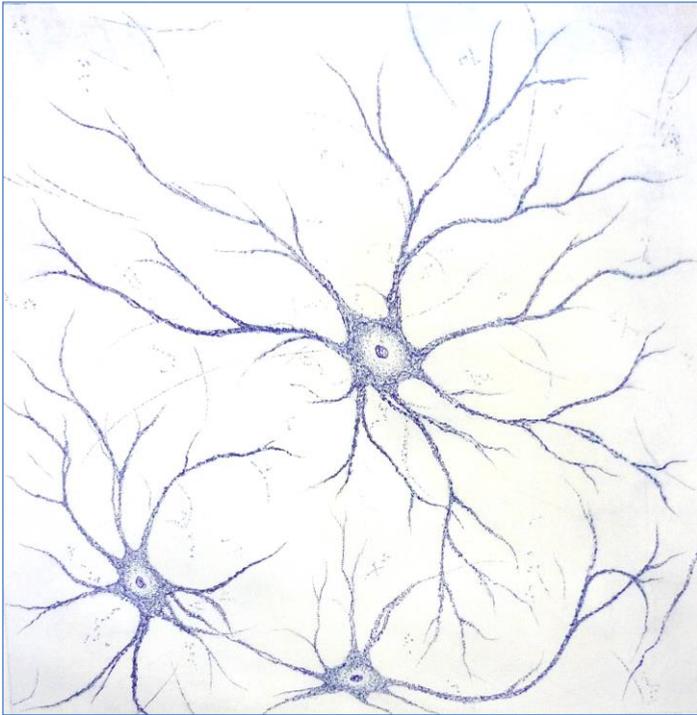


**FERNANDO ALEJO|
VERDU|PASCUAL
2013.11.11 09:32:22
+01'00'**

XIII. FUENTES DE FINANCIACIÓN

Las fuentes de financiación para la realización de la presente Tesis Doctoral han sido el “Ministerio de Economía y Competitividad” (Proyecto PSI2013-44491-P) y la “Generalitat Valenciana” (Proyecto PROMETEO II/2015/020).

Agradecimientos especiales a Joan Montañés, autor de la portada de la presente Tesis. *Gràcies papà!*



Joan

Grabado calcográfico realizado por Joan Montañés en 2016

(Dimensiones 40 x 40 cm)

