

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado de medicina



FACTORES RELACIONADOS CON LAS ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS DEL PACIENTE CON DEPENDENCIA AL ALCOHOL

Autores:

Sandra Martínez de Paz

María Araceli García González

Tutor:

M^a Candelaria Martín González

Cotutor:

Onán Pérez Hernández

Curso Académico 2022-2023

Convocatoria de junio

Santa Cruz de Tenerife

RESUMEN

La dependencia al alcohol es un trastorno crónico recurrente que causa afectación en prácticamente todo el organismo, desde el daño hepático hasta el aumento de riesgo de neoplasias. Entre ellos también está el deterioro de las funciones cognitivas. El efecto neurotóxico afecta la estructura y la función cerebrales, con enormes consecuencias deletéreas sociales. Este trabajo consiste en un estudio prospectivo en el que analizamos las principales funciones cognitivas en 16 pacientes que ingresan para desintoxicación en el Hospital Universitario de Canarias, comparándolos con 16 controles sanos sin consumo excesivo. Además, comprobamos qué relación existe entre la puntuación en los test: Figura Compleja de Rey (copia y memoria), test del trazo A y B, Clave de números, test auditivo-verbal de Rey, fluidez verbal (semántica y fonética) y test de Stroop-color. También se determinó el consumo de otras drogas, la presencia de cirrosis y los principales parámetros analíticos. Los resultados muestran que todos los test tienen peores resultados en los pacientes que en los controles, salvo el test Stroop-color. Los principales factores relacionados con las funciones neurocognitivas, además de la cirrosis y el consumo de cocaína, fueron la magnitud del consumo; los parámetros de función y daño hepático; la elevación de inmunoglobulinas y la ferropenia. Hacen falta nuevos estudios para delimitar qué factores tienen un valor independiente.

Palabras clave: dependencia al alcohol / deterioro cognitivo / test neuropsicológicos

ABSTRACT

Alcohol dependence is a chronic, relapsing disorder that affects almost the entire body, from liver damage to increased risk of malignancies. These also include impairment of cognitive functions. The neurotoxic effect affects brain structure and function, with enormous deleterious social consequences. This work consists of a prospective study in which we analysed the main cognitive functions in 16 patients admitted for detoxification at the University Hospital of the Canary Islands, comparing them with 16 healthy controls without excessive consumption. In addition, we examined the relationship between the scores in the following tests: Rey's Complex Figure (copy and memory), A and B stroke test, Number Key, Rey's auditory-verbal test, verbal fluency (semantic and phonetic) and Stroop-colour test. The use of other drugs, the presence of cirrhosis and the main analytical parameters were also determined. The results show that all tests performed worse in patients than in controls, except for the Stroop-colour test. The main factors related to neurocognitive functions, in addition to cirrhosis and cocaine use, were the extent of cocaine use; liver function parameters and liver damage; elevated immunoglobulins and iron deficiency. Further studies are needed to delineate which factors are of independent value

Keywords: alcohol dependence / cognitive impairment / neuropsychological tests

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS DE TRABAJO	8
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE EL TFG?	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	36

INTRODUCCIÓN

El DSM-5 define 10 sustancias que pueden producir trastornos por su consumo: alcohol, caféina, cannabis, alucinógenos, inhalantes, opiáceos, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, estimulantes (sustancia anfetamínica, la cocaína y otros estimulantes), tabaco y otras sustancias (o sustancias desconocidas). Estas diez clases no son radicalmente distintas entre sí. Cualquier droga consumida en exceso provoca una activación directa del sistema de recompensa del cerebro que participa en el refuerzo de los comportamientos y la producción de recuerdos. Provocan una activación tan intensa del sistema de recompensa que se ignoran las actividades normales. (1)

La adicción a drogas es un término que se deja de usar en el DSM-5 y se incluye todo en el término “trastornos por consumo de sustancias” (2). No obstante, existen algunas sociedades, como la American Society of Addiction Medicine, que prefieren usar “adicción” y no “dependencia” (lo tienen hasta en su propio nombre). Para ellos, la adicción es “una enfermedad primaria, crónica y neurobiológica con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en sus manifestaciones. Se caracteriza por conductas que incluyen uno o más de los problemas en el control en el uso de drogas, uso compulsivo, uso continuado a pesar del daño y craving”. (3)

Los criterios del DSM-5 para los trastornos por consumo de sustancias están marcados por un patrón desadaptativo de consumo que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:

- Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
 - (a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - (b) el efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.
- Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
 - (a) el síndrome de abstinencia característico para la sustancia
 - (b) se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía

- Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.
- Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (p. ej., visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (p. ej., fumar un pitillo tras otro) o en la recuperación de los efectos de la sustancia.
- Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.
- Se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia (p. ej., consumo de la cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera)

Por otra parte, define “dependencia física” como “un estado de adaptación que se manifiesta para cada tipo de droga por un síndrome de abstinencia que se puede producir por un cese abrupto, reducción rápida de la dosis, disminución de los niveles de la droga en sangre y/o administración de un antagonista”. (2)

En lo que respecta al tema del presente estudio, la DSM-5 incluye “Trastorno neurocognitivo mayor o leve inducido por sustancias”, entre las que se incluye el alcohol, desapareciendo el concepto “demencia inducida por el consumo de sustancias”. (3) Para el diagnóstico de los trastornos neurocognitivos, establece los siguientes criterios:

- A. Presencia de un cambio significativo en el funcionamiento cognitivo en comparación con el nivel previo de funcionamiento del individuo en una o más de las siguientes áreas cognitivas: atención, concentración, procesamiento de información, aprendizaje y memoria, lenguaje, percepción o razonamiento.
- B. El déficit cognitivo interfiere con la capacidad del individuo para realizar actividades cotidianas y laborales.
- C. Los déficits cognitivos no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.
- D. Los déficits cognitivos no son causados por una enfermedad médica, un trastorno del desarrollo, una lesión cerebral traumática o por el consumo de sustancias.

- E. Los déficits cognitivos se presentan en el contexto de un estado cognitivo establecido, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la infección por VIH o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, entre otras.

La dependencia al alcohol es un trastorno crónico recurrente asociado con el consumo compulsivo de alcohol, la pérdida del control sobre la ingesta y la aparición de un estado emocional negativo cuando el alcohol ya no está disponible. El trastorno por consumo de alcohol es una afección caracterizada por la capacidad deteriorada para detener o controlar el consumo a pesar de las consecuencias sociales, ocupacionales o de salud adversas. Es un trastorno del espectro y puede ser leve, moderado o grave y abarca las afecciones a las que algunas personas se refieren como abuso de alcohol, dependencia del alcohol o el término coloquial, alcoholismo (de potenciales connotaciones despectivas, por lo que no se recomienda su uso). (4)

El abuso y la dependencia del alcohol se encuentran entre las conductas adictivas más frecuentes de nuestra sociedad, hecho que supone un importante problema sanitario ya que existe una clara relación dosis-respuesta entre el consumo y la frecuencia y gravedad de numerosas enfermedades. El alcohol es el responsable de un 3,44% de las defunciones en España y de un 20% de las urgencias hospitalarias. Además, el efecto neurotóxico de esta sustancia altera de forma significativa la estructura y la función cerebral, lo que contribuye a la aparición de alteraciones neuropsicológicas que interfieren en la actividad familiar, social y laboral de los alcohólicos y en el cumplimiento de los programas terapéuticos. Una revisión de las investigaciones que han analizado los déficit asociados al alcoholismo crónico mediante diferentes técnicas pone de manifiesto que estas alteraciones son debidas en parte al efecto neurotóxico del alcohol, pero también a otros factores, como las complicaciones hepáticas, la historia familiar de alcoholismo, los déficit nutritivos y la comorbilidad psiquiátrica. Esta multicausalidad explica la variabilidad del deterioro neuropsicológico provocado por el alcohol. Sólo un porcentaje de los alcohólicos manifiestan déficit cognitivos, de los que una pequeña parte pueden alcanzar un grado de deterioro entre moderado y grave. (5)

En el curso del abuso crónico de alcohol, aparece a veces deterioro intelectual global que se ha relacionado con la existencia de atrofia cerebral y agrandamiento ventricular, detectados en estudios de neuroimagen y necropsia. Análisis morfométricos han demostrado que la atrofia se debe sobre todo a reducción de volumen de la sustancia blanca hemisférica

cerebral, aunque con resonancia magnética también se ha encontrado reducción del volumen cortical. Estudios microscópicos cuantitativos realizados en alcohólicos crónicos demuestran pérdida significativa de neuronas en el córtex frontal superior (área 8 de Brodmann). (6) Estos estudios neuropsicológicos y con neuroimagen en personas consumidoras de sustancias apuntan hacia alteraciones en el funcionamiento del lóbulo frontal y las funciones cognitivas asociadas, donde el control inhibitorio y la toma de decisiones tienen un papel central. Estas funciones alteradas tienen que ver con la capacidad de atención, concentración, integración, procesamiento de la información y ejecución de planes de acción. Además, actualmente el consumo de sustancias constituye una de las causas que más muertes provoca cada año. (1)

El consumo de opiáceos, cannabis, alcohol, inhalantes psicoestimulantes se han asociado con alteraciones neuropsicológicas en numerosos estudios, en los que se ha dedicado una mayor atención a la evaluación específica de las funciones ejecutivas. En una reciente publicación acerca de aspectos teóricos y metodológicos de la neuropsicología y drogodependencias (7) se revisan los principales hallazgos neuropsicológicos relacionados con los efectos residuales de consumo crónico de distintas drogas. En el caso de adicción a la heroína y opiáceos, los efectos residuales de su consumo parecen afectar los procesos ejecutivos de flexibilidad, planificación e inhibición, impulsividad en la toma de decisiones. Además, se observa con frecuencia alteraciones en velocidad de procesamiento, atención, procesos visoespaciales y memoria operativa. En función del tiempo de abstinencia, algunos de estos deterioros de la atención y flexibilidad parecen reversibles. El cannabis ha sido asociado amplia y consistentemente con alteraciones temporales en velocidad de procesamiento, atención, memoria, control ejecutivo y toma de decisiones durante las horas y días posteriores al consumo. Sin embargo, estudios recientes que han comparado la ejecución de consumidores de cannabis en distintos momentos temporales de abstinencia, apuntan a que la mayoría de estas alteraciones parecen recuperarse durante abstinencia. Los deterioros más estables parecen producirse en procesos de memoria y, además, las alteraciones en el rendimiento ejecutivo parecen más estables entre los consumidores con mayor gravedad de la adicción y con una historia de edad de inicio de consumo más temprana.

Por lo que se refiere a la adicción a la cocaína, la mayoría de estudios apuntan hacia la presencia de alteraciones en funciones como atención, memoria, habilidades psicomotoras y funciones ejecutivas (inhibición de respuesta, flexibilidad y toma de decisiones). En una revisión de los estudios realizados entre 1987 y 2002 acerca de los efectos neuropsicológicos

asociados al consumo de cocaína el mayor tamaño del efecto y acuerdo se encontró en la existencia de alteraciones en la memoria y en las funciones ejecutivas. (8,

OBJETIVOS

El principal objetivo del presente estudio es establecer qué factores se relacionan de forma independiente con las diferentes alteraciones neuropsicológicas, estimadas por los siguientes test neuropsicológicos: Mini-mental State Examination, Figura compleja de Rey, Clave de números (WAIS-IV), Test del trazo, Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey, Test de Fluidez verbal y Test de Stroop.

Objetivo principal

- Establecer qué factores se relacionan con las alteraciones neurocognitivas en pacientes con trastorno por consumo de alcohol que ingresan para desintoxicación.

Objetivos secundarios

- Determinar el tamaño muestral mínimo requerido para hacer un estudio que permita obtener el objetivo primario de manera estadísticamente significativa
- Determinar las diferencias que existen en las funciones neurocognitivas de los pacientes incluidos y controles sanos sin consumo de alcohol.
- Determinar las diferencias que existen en las funciones neurocognitivas de los pacientes incluidos con consumo de alcohol y aquellos con consumo de alcohol y, al menos, otra sustancia.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional transversal en usuarios dependientes al alcohol ingresados en la Unidad Hospitalaria de Tratamiento para desintoxicación de alcohol.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico previo al ingreso de trastorno por consumo de alcohol.
- Paciente hombre o mujer entre 45 - 65 años.

Criterios de exclusión:

- Paciente fuera del rango de edad.
- Imposibilidad de colaboración del paciente para realizar los test neuropsicológicos.
- Síndrome de abstinencia grave a cualquier sustancia
- Rechazo del paciente a participar en el estudio.

Procedimiento:

Se escogió a los pacientes de manera intencional de forma que cumplieran con los criterios diagnósticos de trastorno por consumo de sustancias adictivas (alcohol y otras drogas).

El grupo caso (adictos, dependencia, abuso, trastorno por consumo de alcohol) estuvo representado por aquellos sujetos con drogodependencia, mientras que el grupo control, estuvo representado por aquellos sujetos sin trastorno por consumo de drogas.

A los pacientes que cumplían con los criterios se les explicó la finalidad del estudio y se les entregó el consentimiento informado, el cual firmaron de forma voluntaria y se les dejó constancia de que el consentimiento podía ser revocado en cualquier momento si así lo deseaban.

A todos se les realizó una historia clínica detallada con el fin de conocer datos de identificación, el historial de consumo así como el grado de conciencia de consumo y de enfermedad. Además, se le realizó por parte de enfermería un análisis de sangre y orina con los parámetros habituales de la práctica clínica y para corroborar los niveles de sustancias en sangre en el momento del ingreso.

Instrumentos:

En cuanto al proceso para la obtención de datos, se realizaron seis test neuropsicológicos a cada paciente: para las funciones ejecutivas se usó la prueba de fluidez verbal y la prueba de

Stroop color; para evaluar las funciones visuoespaciales se utilizó la copia de la Figura Compleja de Rey, con la corrección de Osterrieth; para estimar las funciones perceptivo-motoras se usaron la clave de números y el test del trazo A y B (Trail Making test); y, finalmente, las funciones mnésicas se evaluaron mediante la Figura Compleja de Rey-memoria y el Aprendizaje auditivo-verbal de Rey (Test RAVLT).

- Figura compleja de Rey: este test se divide en dos partes a partir de un dibujo. La primera consiste en copiar dicho dibujo tomando el tiempo que tarda y contabilizando los errores (puntuación según Osterrieth). En la segunda, debe reproducirlo de memoria y para ello se dan 5 minutos.

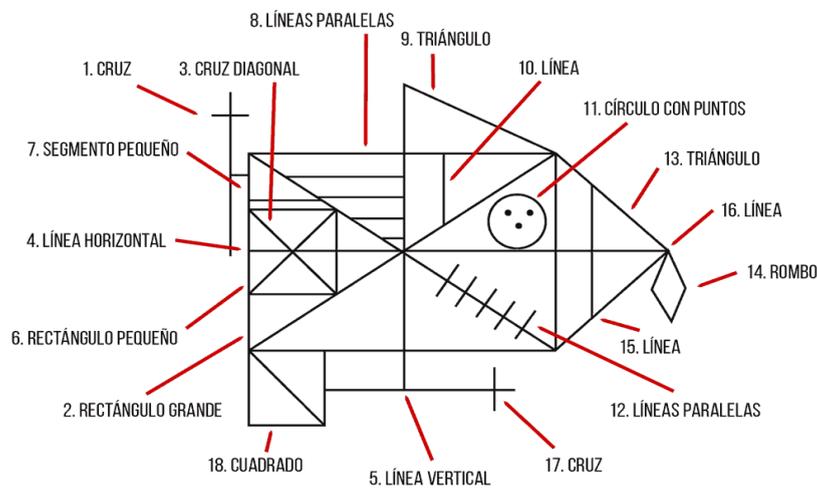


Figura 1: Figura compleja de rey usada en el estudio.

- Clave de números: El sujeto debe dibujar debajo de cada número el símbolo que le corresponda. Consta de 135 ítems y se debe tomar el tiempo así como contabilizar el número de errores/aciertos.

Claves



Muestra	Práctica																
6	8	3	9	5	4	1	7	2	1	4	8	2	7	6	9	3	5
8	3	1	9	2	5	6	4	3	7	2	9	8	1	4	7	6	5
9	1	2	4	7	2	5	6	9	5	8	6	4	3	1	7	8	3
1	3	9	6	3	9	7	5	1	4	2	8	7	2	8	5	6	4
7	6	4	1	3	2	8	1	7	9	2	5	3	4	8	6	5	9
8	1	9	5	1	4	2	6	9	8	7	3	5	6	4	7	2	3
3	6	8	9	1	8	4	7	5	2	9	6	7	1	5	2	3	4
6	4	1	9	5	7	3	6	8	3	2	7	5	8	4	2	9	1

Figura 2: Clave de números usada en el estudio.

- Test del trazo: El “Trail Making Test” consta de dos partes, A y B. El participante necesitará un lápiz para realizar cada parte. El examinador empieza a contar el tiempo de ejecución de la parte A y de la parte B tan pronto como se hayan dado las instrucciones y se le haya indicado al participante que puede comenzar. No se deja de contar el tiempo hasta que el participante completa cada parte o alcanza el tiempo máximo permitido para la finalización del test.

En la parte A debe unir todos los números en orden (1-25) en un máximo de 100 segundos, mientras que en la B debe unir número-letra (1/A - 13/L) en 300 segundos. Los errores no cuentan, pero se corrigen, volviendo al anterior (por lo que retrasan).

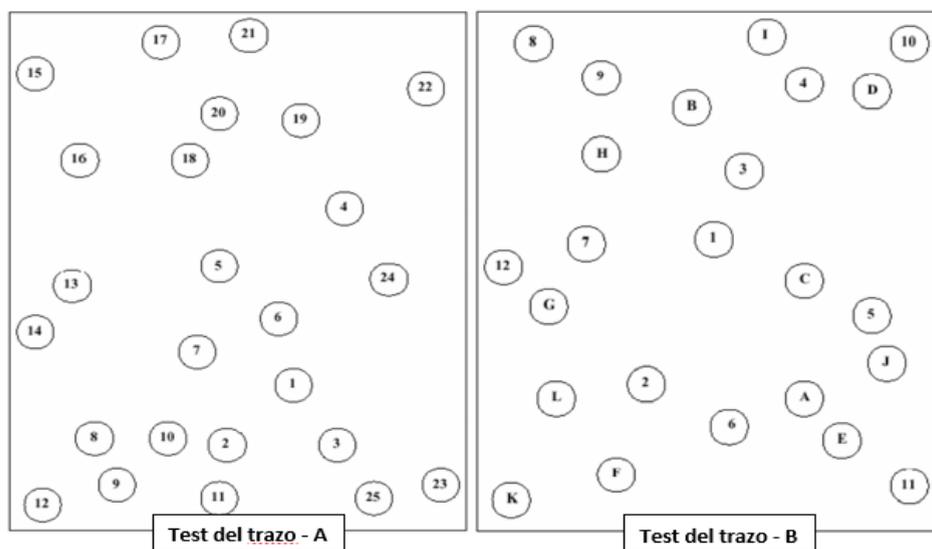


Figura 3: Test del trazo A-B usado en el estudio.

- Fluidez verbal: se divide en dos partes, en la semántica el sujeto debe nombrar animales en un tiempo máximo de 60 segundos; mientras que en la fonética, se le facilita una letra a partir de la cual debe nombrar palabras que empiecen por dicha letra en 60 segundos.
- Test de Stroop: este test permite medir el nivel de interferencia generada por los automatismos en la realización de una tarea. Consta de 3 láminas, cada una de las cuales contiene 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 elementos cada una. Cuenta con 45 segundos por cada lámina, de manera que si acaba antes, vuelve al principio de la lámina.

La primera lámina está formada por las palabras rojo, verde y azul ordenadas al azar e impresas en tinta negra. La segunda lámina consiste en 100 estímulos conformados por equis (XXXX) impresos en tinta azul, verde o roja. La tercera lámina contiene las palabras de la primera lámina impresas en los colores de la segunda. El sujeto debe nombrar el color de la tinta. No coincide en ningún caso el color de la tinta con el significado de la palabra.

LÁMINA 1 (P)					LÁMINA 2 (C)					LÁMINA 3 (PC)				
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

Figura 4: Láminas 1,2 y 3 del Test de Stroop usado en el estudio.

- Test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey o Test RAVLT: tiene como objetivo analizar el aprendizaje y la capacidad de retención. La lista A consta de 15 palabras que no guardan relación entre sí, de manera que el sujeto debe leerlas y repetirlas de memoria. Este procedimiento se repite 5 veces y se suman los aciertos. También se calcula la diferencia entre los aciertos de la 5ª y la 1ª. Al cabo de 30 minutos, se realiza la prueba de Recuerdo Demorado, en la que se le vuelve a preguntar por las palabras de la lista, contabilizando nuevamente los aciertos.

La lista B consiste en 30 palabras que incluye las 15 de la lista A más otras 15 palabras diferentes. El sujeto debe ir indicando si la palabra escuchada estaba o no en la lista que se leyó anteriormente.

Aspectos estadísticos

Para el análisis estadístico de los datos se usará el programa IBM SPSS statistics v.20.

Debido al tamaño muestral, se considerará que las variables siguen una distribución no paramétrica y se expresarán con mediana y rango intercuartílico. Aquellas variables categóricas se expresarán mediante porcentaje. Para el análisis estadístico se usará la U de Mann-Whitney o la ρ de Spearman, en función de si la inferencia se realiza entre variables categóricas y cuantitativas o entre dos variables cuantitativas, respectivamente.

Aspectos éticos y de confidencialidad

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki [revisión de Fortaleza (Brasil), octubre de 2013] y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

Se entregará la hoja de información a los sujetos participantes. El investigador explicará a cada participante los objetivos y procedimientos del estudio, y solicitará la firma del formulario de consentimiento informado. Una vez obtenida la firma del consentimiento, el investigador iniciará las exploraciones y recogida de datos necesarios para el estudio. El investigador no iniciará ninguna investigación correspondiente al estudio hasta que haya obtenido el consentimiento.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y a la aplicación de del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes en el estudio, sólo tendrán acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, el auditor en caso de que el estudio se sometiese a una auditoría, el CEIm y las Autoridades Sanitarias.

Los datos de los pacientes serán incluidos en una base de datos común previa codificación. Se asignará un código alfanumérico compuesto por la letra P o C, según sean pacientes o controles y un número de 2 cifras en función del orden de entrada (p. ej. P01).

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de ética del Hospital Universitario de Canarias, con el código CHUC_2019_126 (EJE0H)

RESULTADOS

1. Características basales

El periodo de recogida de datos fue desde diciembre de 2022 a mayo de 2023. Se incluyeron 16 pacientes con edades comprendidas entre 40 y 65 años ingresados en la Unidad Hospitalaria de Tratamiento para desintoxicación de alcohol.

Como se observa en la tabla I, la mediana obtenida de edad en el estudio ha sido de 54 años, con un RIC (Rango intercuartílico) de [45-56,5].

El porcentaje de hombres es de un 81,3% con respecto al de mujeres 18,8%, pacientes de los cuales un 50% presentan dependencia sólo al alcohol y un 50% alcohol con otras drogas.

Estos pacientes incluidos muestran un consumo medio de 210 [97-320] gramos de alcohol al día, y su consumo en rango de abuso se ha mantenido durante 15 [10-38] años (tabla I). Algunos de estos pacientes presentan comorbilidades asociadas, como es el caso de la cirrosis hepática, la cual presentan 4/16 pacientes. También 3/16 pacientes tenían hipertensión (HTA), 2/16 con diabetes, 4/16 con depresión, 8/16 toman antidepresivos y 5/16 toman benzodiacepinas.

Tabla I. Características basales en pacientes

	Mediana [RIC]
Sexo (H/M)	[13-3]
Edad (años)	54,0 [45,0-56,5]
Tiempo consumo (años)	15,0 [10,0-38,0]
Cantidad consumo (gramos)	210,0 [97,0-320,0]

A su vez, se realizaron los mismos análisis a 16 controles con los que se van a comparar los resultados, de los cuales 81,3% son hombres y 18,8% mujeres. En estos controles la mediana de edad es de 53,0 [46,5-55,7] años.

En este caso, ninguno presenta trastorno por consumo de alcohol ni otras sustancias. No padecen comorbilidades ni trastornos mentales asociados; excepto un control con HTA. En la Tabla II, se presenta cada parámetro analítico realizado a los pacientes.

Tabla II. Analítica en pacientes

	Mediana [RIC]
Hb (g/dL)	13,8 [12,7-14,3]
VCM (fl)	97,8 [95,2-101,5]
ADE (%)	13,8 [13,2-14,5]
Plaquetas (10 ⁹ /L)	172,0 [151,2-274,0]
VPM (fl)	10,9 [10,0-12,0]
VSG (mm/h)	7,0 [6,2-15,7]
INR	,9 [,8-,9]
Fibrinógeno (mg/dL)	395,0 [325,2-471,2]
Albúmina (g/dL)	4,0 [3,7-4,5]
GOT (U/L)	33,5 [19,2-133,4]
GPT (U/L)	29,5 [15,2-74,1]
FA (U/L)	78,5 [62,5-99,0]
GGT (U/L)	100,0 [34,7-586,2]
Urato (mg/dL)	4,2 [3,5-5,2]
LDH (U/L)	179,0 [134,2-215,2]
Bilirrubina (mg/dL)	1,0 [1,0-1,0]
PCR (mg/l)	1,4 [,0-9,3]
Ferritina (ng/mL)	420,0 [74,5-673,5]
Gamma (U/L)	1,1[,6-235,4]
IgA (mg/dL)	286,0 [227,0-696,5]
IgG(mg/dL)	844,0 [682,5-1550,5]
IgM(mg/dL)	142,0 [59,7-230,7]

2. Diferencias entre pacientes y controles sanos

En los diferentes test cognitivos, podemos observar una diferencia significativa en los resultados obtenidos. En la figura del rey-copia hay una diferencia en el tiempo promedio de realización de los pacientes con respecto a los controles ($p < 0,001$), y en la puntuación ($p = ,031$). En la figura del rey de memoria, se observa una diferencia significativa entre los pacientes y controles, con un tiempo ($p = ,09$) y puntuación ($p = ,10$).

En el test del trazo, tanto la parte A ($p = ,01$) como la parte B ($p < 0,001$) presentan una diferencia significativa en cuanto al tiempo tardado en realizarse. También en la fluidez semántica ($p < 0,001$) y fonética ($p = ,02$) se observan diferencias significativas entre pacientes y controles.

Como vemos en la tabla III, el tiempo (segundos) en la clave de números fue significativamente distinta entre los grupos pacientes y controles ($p = ,004$); pero no se encontraron diferencias significativas en los grupos respecto la puntuación ($p = ,007$).

En cambio, el test de Stroop mostró una tendencia sin significación estadística ($p = ,055$). Además la mediana de ambos grupos está dentro del rango que se considera normal (entre

-10 y 10). En el aprendizaje AV en las diferentes etapas se observa una diferencia muy significativa de los pacientes en cuanto a los controles ($p_1=,003$; $p_2=,002$; $p_3=,010$; $p_4=,005$; $p_5=,002$); y en el aprendizaje AV a los 30 minutos ($p=,002$). No obstante, no encontramos diferencia significativa en el aprendizaje AV 15+15 ($p=,123$). Respecto a la suma en el aprendizaje AV destaca una diferencia significativa ($p=,003$), al igual que en la diferencia entre las etapas V y I ($p=,031$).

Tabla III. Test pacientes vs controles

Test	Pacientes (n=16)	Controles (n=16)	Z; valor p
Figura del Rey			
- Copia (t)	170,5 [130,7-223,5]	105,0 [97,0-127,2]	-3,5; <0,001
- Copia (p)	35,5 [33,2-36,0]	36,0 [36,0-36,0]	-2,1; ,031
Figura del Rey			
- Memoria (t)	143,0[88,2-180,0]	77,0 [59,7-96,5]	-2,6; ,009
- Memoria (p)	15,5 [10,7-22,0]	21,5 [20,1-23,0]	-2,5; ,010
Test del trazo A (t)	58,0 [37,2-88,7]	31,5 [28,0-37,0]	-3,4; ,001
B (t)	120,0 [88,7-205,5]	65,0 [55,0-76,7]	-3,5; <0,001
Fluidez Semántica (p)	16,5 [13,0-22,5]	26,5 [24,0-31,0]	-3,7; <0,001
Fluidez Fonética (p)	11,0 [8,0-17,50]	18,5 [18,0-21,0]	-3,1; ,002
Clave de números (t)	483,5 [279,2-751,7]	260,0 [237,5-297,0]	-2,8; ,004
(p)	134,0 [132,0-135,0]	135,0 [134,2-135,0]	-2,6; ,007
Test de Stroop I (p)	82,0 [75,7-93,0]	111,0 [105,5-127,7]	-4,2; <0,001
II (p)	61,0 [50,5-66,0]	81,0 [75,2-85,5]	-3,5; <0,001
III (p)	31,0 [18,2-37,2]	49,0 [40,2-53,7]	-3,1; ,002
Test de Stroop calc (p)	34,6 [29,0-38,8]	47,0 [43,7-50,6]	-3,8; <0,001
Test de Stroop Interf (p)	-7,0 [-14,0- ,7]	1,6 [-5,3-4,4]	-1,9; ,055
Aprendizaje AV I (p)	4,0 [2,0-5,5]	5,0 [5,0-7,7]	-3,0; ,003
II (p)	5,0 [4,0-7,7]	8,0 [7,0-10,0]	-3,1; ,002
III (p)	7,0 [5,2-9,0]	10,5 [8,0-12,0]	-2,5; ,010
IV (p)	8,0 [6,2-10,5]	12,0 [10,2-12,7]	-2,8; ,005
V (p)	8,5 [7,0-11,0]	12,5 [12,0-14,0]	-3,0; ,002
Aprendizaje AV 30 (p)	4,0 [3,0-9,2]	11,0 [10,0-12,0]	-3,1; ,002
Aprendizaje AV 15+15 (p)	13,5 [10,2-15]	14,0 [13,2-15]	-1,5; ,123
Aprendizaje suma (p)	31,0 [23,2-43,2]	48,5 [42,5-54,0]	-3,0; ,003
Aprendizaje dif V-I (p)	6,0 [4,0-6,7]	7,0 [6,0-7,7]	-2,1; ,031

p: puntos; t: tiempo (segundos)

3. Influencia de la edad

Se aprecia a su vez, la influencia de la edad en relación con los resultados en los test de los pacientes, no se observa una diferencia significativa, pero si existe una tendencia no estadísticamente significativa en la figura del rey memoria (segundos) ($p=,084$), test del trazo parte A ($p=,090$), aprendizaje AV II ($p=,059$), aprendizaje AV IV ($p=,059$), aprendizaje AV V ($p=,065$), aprendizaje suma ($p=,071$) y aprendizaje AV V-I ($p=,074$).

4. Influencia de la intensidad del consumo de alcohol en la puntuación de los test

En los test podemos detectar cómo aquellos pacientes que presentan un consumo de alcohol en cantidades abundantes o durante un período largo de tiempo presentan una diferencia notable con respecto a los pacientes que consumen cantidades menores o durante menos tiempo.

Los pacientes con un consumo en cantidades elevadas presentan una diferencia significativa en los test como la figura del rey memoria (puntuación) ($p=,035$), en la fluidez semántica ($p=,026$), fluidez fonética ($p=,007$) y aprendizaje AV a los 30 min ($p=,040$); a su vez se observa una tendencia no estadísticamente significativa en la figura del rey copia (puntuación) ($p=,053$), test del trazo parte A ($p=,092$) y clave de números ($p=,052$).

Sin embargo, en aquellos pacientes con un consumo de alcohol en un tiempo prolongado, se aprecia una diferencia significativa en la figura del rey copia (puntuación) ($p=,002$), figura del rey memoria (segundos) ($p=,011$) y figura del rey-memoria (puntuación) ($p=,039$).

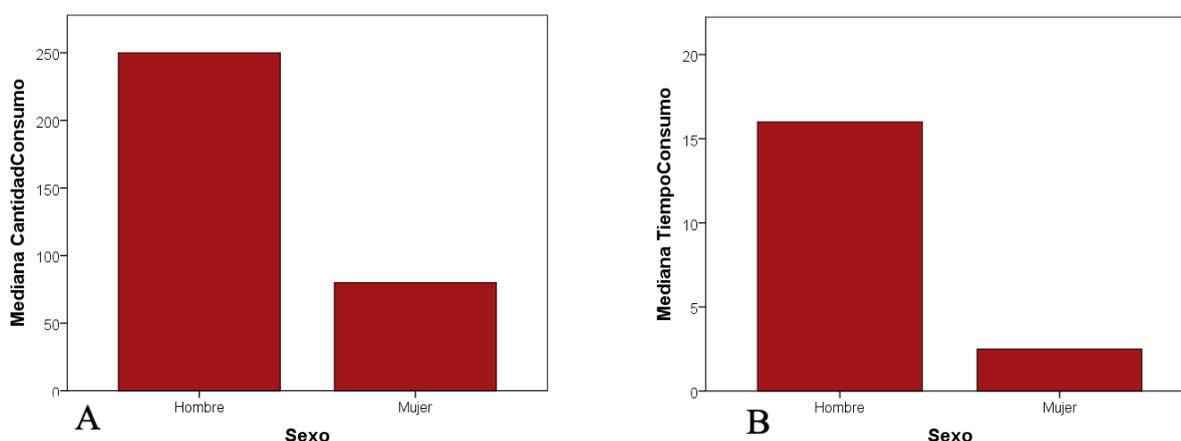


Figura 1. Relación entre el sexo con la cantidad y tiempo de consumo de alcohol. A) Cantidad de consumo (gramos). B) Tiempo de consumo (años).

Tabla IV. Factores relacionados con la puntuación en test neurocognitivos

Test	Edad	Tiempo de consumo (años)	Cantidad consumo (gramos)
Figura del Rey Copia (t) (Rho; p)	-,128; ,637	-,145; ,670	,192; ,477
Fig del Rey Copia (p) (Rho; p)	-,348; ,186	-,818; ,002	-,492; ,053
Fig del Rey Memoria (t) (Rho; p)	,455; ,084	,731; ,011	,310; ,242
Fig del Rey Memoria (p) (Rho; p)	-,416; ,109	-,627; ,039	-,530; ,035
Test del trazo A (Rho; p)	,438; ,090	,342; ,303	,436; ,092
Test del trazo B (Rho; p)	,281; ,291	,005; ,989	,292; ,272
Fluidez Semántica (Rho; p)	-,243; ,365	-,374; ,257	-,554; ,026
Fluidez Fonética (Rho; p)	,162; ,548	-,188; ,581	-,648; ,007
Clave de números (t) (Rho; p)	,252; ,346	,209; ,537	,494; ,052
Clave de números (p) (Rho; p)	-,159; ,557	-,083; ,808	-,388; ,138
Test de Stroop I (Rho; p)	,031; ,908	-,018; ,958	-,362; ,169
Test de Stroop II (Rho; p)	-,045; ,870	-,317; ,342	-,422; ,104
Test de Stroop III (Rho; p)	-,345; ,190	-,205; ,544	,013; ,961
Test de Stroop calc (Rho; p)	,055; ,840	-,127; ,709	-,376; ,151
Test de Stroop Interf (Rho; p)	-,364; ,166	,045; ,894	,314; ,236
Aprendizaje AV I (Rho; p)	-,279; ,295	-,206; ,543	-,105; ,698
Aprendizaje AV II (Rho; p)	-,482; ,059	-,323; ,333	-,178; ,510
Aprendizaje AV III (Rho; p)	-,364; ,166	-,414; ,205	-,384; ,142
Aprendizaje AV IV (Rho; p)	-,481; ,059	-,510; ,109	-,371; ,157
Aprendizaje AV V (Rho; p)	-,471; ,065	-,207; ,542	-,300; ,259
Aprendizaje AV 30 (Rho; p)	-,384; ,142	-,397; ,226	-,518; ,040
Aprendizaje AV 15+15 (Rho; p)	-,160; ,555	,217; ,522	-,053; ,847
Aprendizaje suma (Rho; p)	-,463; ,071	-,369; ,264	-,257; ,336
Aprendizaje dif V-I (Rho; p)	-,459; ,074	-,187; ,583	-,410; ,115

p: puntos; t: tiempo (segundos)

5. Influencia de otras drogas en la puntuación de los test

Los pacientes presentan un consumo dependiente al alcohol principalmente, aunque es importante considerar aquellos que presentan consumo dependiente a otras drogas.

El 50% de los pacientes tienen consumo de otras drogas, siendo la marihuana (6/16) y la cocaína las principales (7/16), aunque hay un paciente consume metanfetaminas.. Se observa que el consumo de cocaína influye en los resultados de los test; en la figura del rey memoria (puntuación) presenta una diferencia significativa ($p=,004$), mientras que en la figura del rey copia (puntuación) se aprecia una tendencia no estadísticamente significativa ($p=,089$). En la fluidez semántica se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con consumo de cocaína y los que no la consumen ($p=,017$); y una tendencia sin significación estadística en la clave de números (tiempo) ($p=,081$). Mientras que, no se observan diferencias en pacientes con consumo de marihuana comparado con los no consumidores.

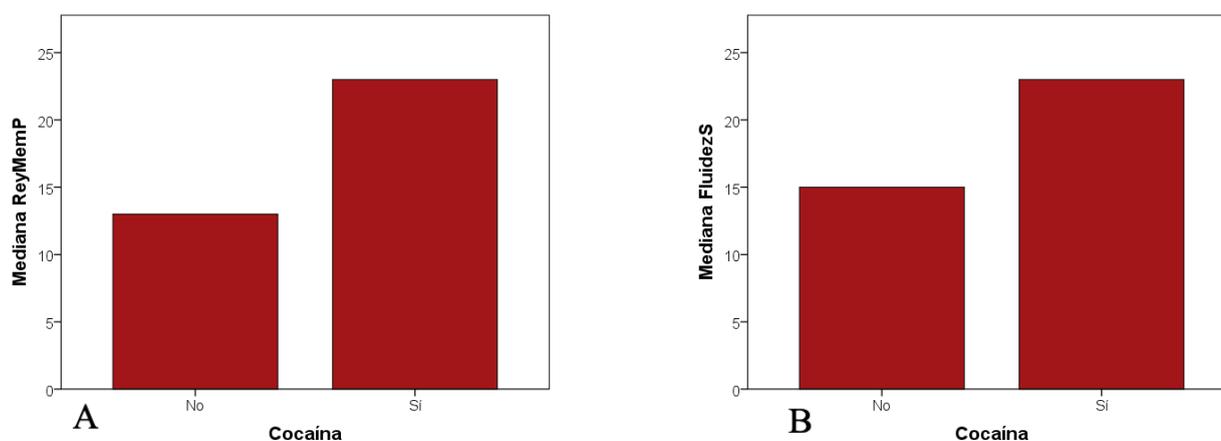


Figura 2. Relación entre cocaína y test neurocognitivos. A) Figura compleja de Rey-memoria (puntuación). B) Fluidez Semántica.

6. Influencia de la cirrosis hepática en la puntuación de los test

Algunos de los pacientes presentan a su vez alguna comorbilidad asociada, en el caso de aquellos que presentan cirrosis hepática esto puede presentar una diferencia significativa en el resultado de los test, como es el caso de la figura del rey memoria (segundos) ($p=,033$) y en

aprendizaje Av a los 30 min ($p=,007$); mientras que se observa una tendencia no estadísticamente significativa en el test del trazo parte B ($p=,078$), fluidez semántica ($p=,068$), clave de números (segundos) ($p=,052$), aprendizaje AV II ($p=,057$), aprendizaje AV III ($p=,066$) y aprendizaje suma ($p=,089$).

No se han observado diferencias significativas relacionadas con otras comorbilidades.

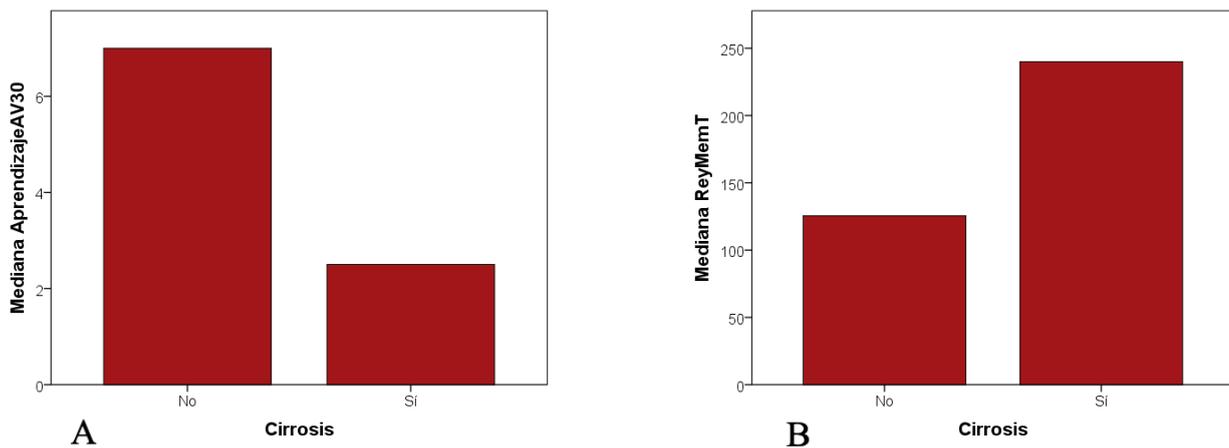


Figura 3. Relación entre cirrosis y test neurocognitivos. A) Prueba aprendizaje auditivo-verbal a los 30 minutos. B) Figura compleja de Rey-memoria (tiempo).

7. Influencia de los parámetros analíticos en la puntuación de los test

Se observa una diferencia significativa con estos en los resultados de los test, en el caso de la figura del rey copia (tiempo), la FA ($Rho=0.587;p=0.017$) influye de forma significativa, mientras que el ADE ($Rho=0.443;p=0.086$) de forma no estadísticamente significativa.

También ocurre en la figura del rey copia (puntuación) en el que existe una tendencia no estadísticamente significativa debido a la IgA ($Rho=-0.778;p=0.069$) e IgG ($Rho=-0.778;p=0.069$).

En la figura del rey memoria (tiempo) el INR ($Rho=0.591;p=0.016$) presenta una tendencia significativa, mientras que la Albúmina ($Rho=-0.448;p=0.082$) presenta una tendencia no significativa. En la figura del rey memoria (puntuación) la Albúmina ($Rho=0.521;p=0.038$) presenta una diferencia significativa.

El ADE ($Rho=0.434;p=0.093$) y las plaquetas ($Rho=-0.536;p=0.032$) muestran una diferencia significativa en el test del trazo parte A, mientras que el INR ($Rho=0.491;p=0.053$) presenta una tendencia no estadísticamente significativa. En el test del trazo parte B, el INR

influye de forma significativa, sin embargo las plaquetas ($Rho=-0.480$; $p=0.060$) y la ferritina ($Rho=-0.661$; $p=0.053$) influyen de manera no estadísticamente significativa.

En la fluidez semántica, las plaquetas ($Rho=0.512$; $p=0.043$) y el fibrinógeno ($Rho=0.518$; $p=0.04$) presentan una tendencia significativa, mientras que el ADE ($Rho=-0.490$; $p=0.054$), el INR ($Rho=-0.441$; $p=0.087$) y la albúmina ($Rho=0.494$; $p=0.052$) presentan una tendencia no estadísticamente significativa. En la fluidez fonética se aprecia una relación con la FA ($Rho=-0.692$; $p=0.003$), no obstante, la hemoglobina ($Rho=0.457$; $p=0.075$), el ADE ($Rho=-0.438$; $p=0.090$), las plaquetas ($Rho=0.494$; $p=0.052$), el GGT ($Rho=-0.429$; $p=0.098$) y triglicéridos ($Rho=0.455$; $p=0.089$), influyen de forma no estadísticamente significativa.

Las plaquetas ($Rho=-0.536$; $p=0.032$), la albúmina ($Rho=-0.499$; $p=0.049$) y la FA ($Rho=0.588$; $p=0.017$) presentan una diferencia significativa con respecto a la clave de números (tiempo), mientras que el ADE ($Rho=0.452$; $p=0.079$) y el INR ($Rho=0.494$; $p=0.052$) afectan de forma no estadísticamente significativa. Sin embargo en la clave de números (puntuación) se observa una diferencia significativa debido al INR ($Rho=-0.522$; $p=0.038$), IgA ($Rho=-0.829$; $p=0.042$), IgG ($Rho=-0.829$; $p=0.042$) y una tendencia no estadísticamente significativa con respecto al IgM ($Rho=-0.771$; $p=0.072$).

En el test de Stroop I la FA ($Rho=-0.639$; $p=0.008$) afecta de forma significativa, al igual que ocurre en el test de Stroop II FA ($Rho=-0.573$; $p=0.020$) y el test de Stroop Interferencia FA ($Rho=0.671$; $p=0.004$).

A su vez, en el Aprendizaje AV I, existe una diferencia significativa en relación a los triglicéridos ($Rho=0.563$; $p=0.029$) y una tendencia no estadísticamente significativa en relación al INR ($Rho=-0.446$; $p=0.083$). Otro de los parámetros que influye significativamente en el Aprendizaje AV II es el INR ($Rho=-0.610$; $p=0.012$) y de forma no estadísticamente significativa con los triglicéridos ($Rho=0.463$; $p=0.082$). En el Aprendizaje AV III se aprecia una tendencia estadísticamente significativa con respecto al INR ($Rho=-0.674$; $p=0.004$), al igual que ocurre en el aprendizaje AV IV, INR ($Rho=-0.501$; $p=0.048$). En el aprendizaje AV V existe una diferencia significativa en relación a las plaquetas ($Rho=0.539$; $p=0.031$) y el INR ($Rho=-0.586$; $p=0.017$).

Por último, el aprendizaje AV a los 30 min ($Rho=0.717$; $p=0.030$) muestra una diferencia significativa con la ferritina, como el INR ($Rho=-0.517$; $p=0.040$). Las plaquetas ($Rho=0.493$; $p=0.053$) presentan una tendencia no estadísticamente significativa. En el

aprendizaje AV 15 y 15, el INR ($Rho=-0.578;p=0.019$) influye significativamente, mientras que el ADE ($Rho=-0.469; p=0.067$) no significativamente. En el aprendizaje AV suma, el INR ($Rho=-0.616;p=0.011$) muestra una diferencia significativa, pero con los triglicéridos no es significativa ($Rho=0.468;p=0.078$).

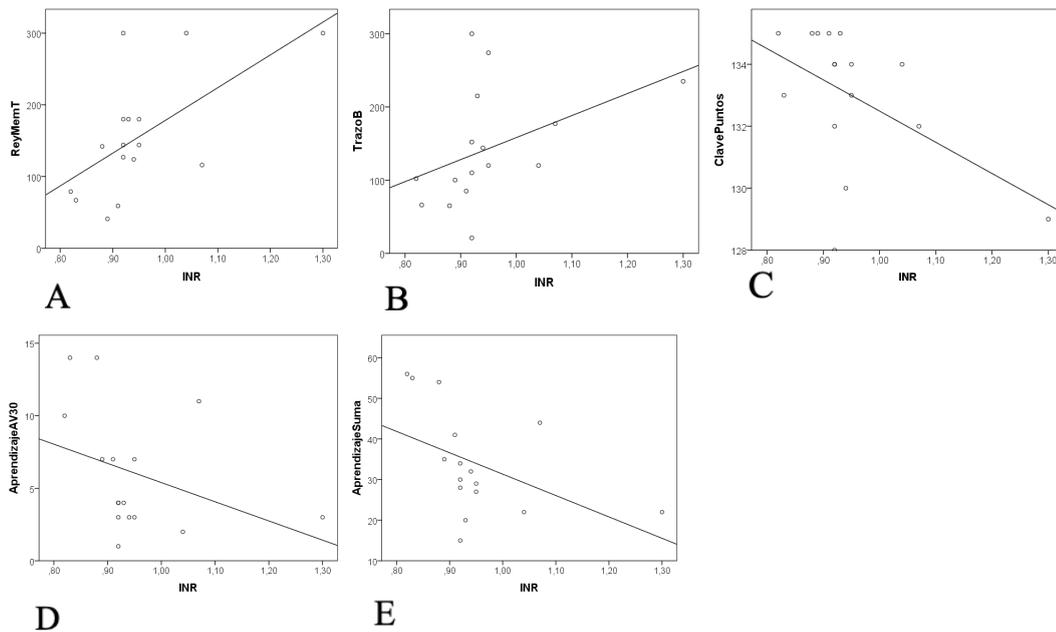
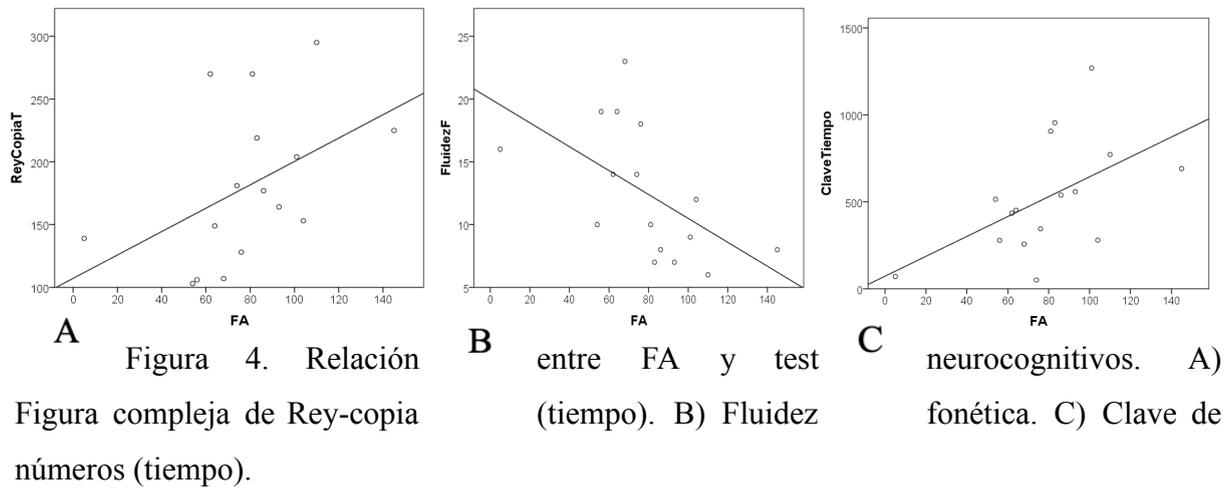


Figura 5. Relación entre INR y test neurocognitivos. A) Figura compleja de Rey-memoria (tiempo). B) Test del trazo parte B. C) Clave de números (puntuación). D) Prueba aprendizaje auditivo-verbal a los 30 minutos. E) Prueba aprendizaje auditivo-verbal suma.

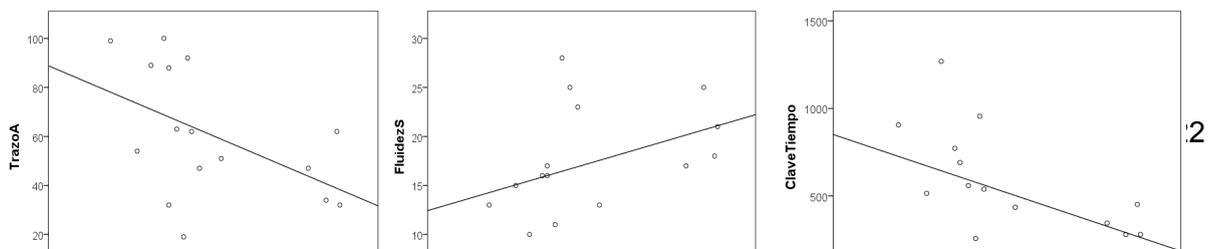


Figura 6. Relación entre Plaquetas y test neurocognitivos. A) Test del trazo parte A. B) Fluidez semántica. C) Clave de números (tiempo).

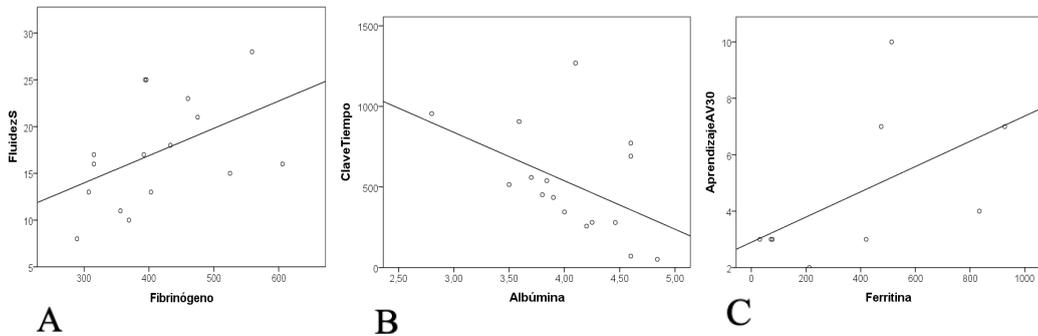


Figura 7. A) Relación entre el Fibrinógeno y el test neurocognitivo Fluidez semántica. B) Relación entre la Albúmina y el test neurocognitivo Clave de números (tiempo). C) Relación entre la Ferritina y el test neurocognitivo aprendizaje auditivo-verbal a los 30 minutos.

Como se observa en la tabla V, algunos parámetros analíticos como la FA y, el Tiempo de consumo se relacionan de forma significativa con afectación de la capacidad Visoespacial en estos pacientes, la cual se evalúa mediante la copia de la Figura Compleja de Rey; mientras que otros parámetros como ADE, IgA, IgG, la cantidad de consumo o la cocaína, presentan una tendencia no estadísticamente significativa.

A su vez, el INR, la Albúmina, las plaquetas, Ferritina, triglicéridos, el tiempo de consumo, la cantidad de consumo, la cirrosis y la cocaína, influyen de forma significativa en la función mnésica, que se evaluó mediante la Figura Compleja de Rey-memoria y el Aprendizaje auditivo-verbal de Rey; mientras que la edad, ADE, y las BZD muestran una tendencia no estadísticamente significativa.

En las funciones perceptivo-motoras se usaron la clave de números y el test del trazo A y B, en estas se observa una diferencia significativa en relación con las plaquetas, la Albúmina, INR, FA, IgA, IgG; sin embargo, presentan una tendencia no estadísticamente significativa la ferritina, ADE, IgM, la cirrosis, la edad, la cocaína y la cantidad de consumo.

También presentan una influencia de forma significativa en las funciones ejecutivas, las plaquetas, el fibrinógeno, la FA, la cantidad de consumo y la cocaína; pero el INR, ADE, la albúmina, GGT, hemoglobina, triglicéridos y la cirrosis presentan una tendencia no

estadísticamente significativa. Para evaluar las funciones ejecutivas se usó la prueba de fluidez verbal y la prueba de Stroop color.

Tabla V. Influencia de parámetros analíticos sobre las funciones cognitivas

Visoespacial	Mnésicas	Perceptivo-motoras	Ejecutivas
FA	INR	Plaquetas	Plaquetas
Tiempo C	Albúmina	Albúmina	FA
ADE	Plaquetas	INR	Fibrinógeno
IgA	Ferritina	FA	Cantidad C
IgG	TGs	IgA	Cocaína
Cantidad C	Tiempo C	IgG	ADE
Cocaína	Cantidad C	ADE	INR
	Cirrosis	Ferritina	Albúmina
	Cocaína	IgM	GGT
	ADE	Cirrosis	Hb
	Edad	Edad	TGs
	BZD	Cocaína	Cirrosis
		Cantidad C	

En rojo, variables con $p < 0.05$; en negro, variables con p entre 0.05 y 0.10

8. Diseño de un estudio prospectivo

Además de los resultados expuestos, nuestro trabajo nos permitirá diseñar un estudio prospectivo para determinar qué variables son factores independientes de alteración cognitiva, así como el efecto de la abstinencia en dichas alteraciones.

La realización de los test requería entre 50 minutos y una hora por paciente. Según los datos extraídos de una tesis doctoral realizada en la UHTD, los pacientes que ingresan para desintoxicación de alcohol son hasta el 57% de los casos, de los que el 56,3% sólo consumen esta sustancia. En la Unidad ingresan 8 pacientes a la semana (dos pacientes al día de lunes a jueves), lo que supondría que se ingresaría una media de 4-5 pacientes para desintoxicación de alcohol. (10)

Como se aprecia en nuestros resultados, los test neurocognitivos presentan una relación significativa o una tendencia no significativa con hasta 13 variables. Según Freeman (11), sería necesario un tamaño de $10 \cdot (n^\circ \text{ variables} + 1)$ para poder realizar una regresión logística en condiciones óptimas, lo que supondría unos 140 pacientes. Por otra parte, según un trabajo

previo de nuestro grupo realizado en la Unidad, en el que se incluyó seguimiento ambulatorio, la tasa de pérdidas fue de 27% a los dos meses (12).

Con estos datos, podemos estimar que el tamaño muestral debe ser de unos 180 pacientes. Si tenemos en cuenta las características de la recogida de datos, estimamos que se podría incluir un paciente al día, es decir, 4 a la semana. Esto supone un tiempo de recogida de 45 semanas, que podría alargarse hasta las 55-60 semanas por imprevistos o causas de fuerza mayor. A este periodo, hay que sumar 8 semanas más, que sería la fecha del último seguimiento ambulatorio. En total, consideramos que se requieren entre 53 y 68 semanas para completar la recogida de datos.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, los pacientes con dependencia al alcohol presentan alteración en todos los test neurocognitivos con respecto a los controles; excepto el test de Stroop-color. En ambos grupos la mediana está dentro del rango considerado normal y la diferencia tampoco es estadísticamente significativa, aunque existe una tendencia. En cualquier caso, la relevancia clínica sería escasa. Estos hallazgos son concordantes con los estudios realizados hasta la fecha (13), y con el resultado insuficiente del Stroop existen discrepancias sobre si la interferencia está afectada en estos pacientes. (14,15). En los pacientes con dependencia al alcohol el deterioro aparece de forma precoz. En nuestra muestra la edad no fue un factor determinante, salvo un valor marginal en las funciones mnésicas y perceptivo-motoras, aunque también es cierto que restringimos el rango etario para homogeneizar la población de estudio. No obstante, este aceleramiento del deterioro cognitivo está descrito en estudios previos, recogidos en un metaanálisis reciente. (16)

En nuestra muestra, una parte de los pacientes consumían otras drogas activamente. La única que mostró relación con los test neurocognitivos fue la cocaína, que se relacionó de forma significativa con las funciones mnésicas y ejecutivas, mientras que existía una tendencia que no era significativa con las funciones visuoespaciales y perceptivo-motoras. La afectación de las funciones ejecutivas por el uso crónico de cocaína ha sido descrita en estudios previos (8), así como la alteración de la memoria (9). No obstante, estos hallazgos no son universales ni incontrovertidos. Una revisión sistemática reciente pone de manifiesto la disparidad en los estudios analizados, por lo que concluye que, debido a la falta de rigor metodológico, no se puede concluir que existan alteraciones neurocognitivas asociadas al consumo crónico de cocaína (17). Un estudio realizado en pacientes con dependencia a alcohol y cocaína concluyó que el deterioro cognitivo era debido al propio alcohol y que la adición de cocaína no parecía tener influencia (18). Con respecto al alcohol, vemos una relación tanto del tiempo de consumo como la cantidad diaria con el deterioro neurocognitivo. Aquél se relacionó de forma significativa con las funciones visuoespaciales y mnésicas, mientras que la cantidad diaria lo hizo con las mnésicas y las ejecutivas. Además, hubo una tendencia no significativa entre la cantidad y peor función perceptivo-motora. Un metaanálisis encontró una asociación significativa entre la cantidad de alcohol consumida y el deterioro cognitivo leve y el riesgo de demencia (19).

Resulta llamativa la diferencia entre géneros. Las mujeres de nuestro estudio refieren unas cifras menores de consumo. Aunque clásicamente se ha descrito el fenómeno del “telescoping”, por el que existen diferencias en el momento en el que consultan por el abuso (las mujeres consultarían antes), y cierta tendencia a minimizar el consumo por parte de las mujeres (20), este fenómeno ha sido puesto en duda en trabajos recientes (21).

En nuestra muestra, la cirrosis hepática se relacionó con las funciones mnésicas y mostró una tendencia no significativa con peores puntuaciones en las funciones perceptivo-motoras y ejecutivas. Los pacientes sin cirrosis también tenían alteraciones marcadas con respecto a los controles. Esto indicaría que el daño se produce desde fases iniciales. En un estudio previo, se vio que existía relación entre cirrosis y atrofia cerebral, pero no con el deterioro cognitivo (22).

El estudio citado utilizó el Minimental State Examination, pero en nuestra experiencia, este test no es lo suficientemente sensible para detectar las alteraciones neurocognitivas en estos pacientes. La falta de una relación marcada con la cirrosis también podría deberse a que la enfermedad hepática asociada al alcohol es un continuo que va desde las fases iniciales de esteatosis hepática hasta la cirrosis avanzada, y que la afectación cognitiva se produce en todo el espectro. El principal mecanismo es el aumento de la permeabilidad intestinal y el paso aumentado de enterobacterias a la circulación portal. Al llegar al hígado, estimulan a la célula de Kupffer mediante la unión de su lipopolisacárido al receptor Toll-like tipo 4, lo que desencadena una reacción inflamatoria. Esta reacción, además de producir enfermedad hepática, puede producir daño en otros órganos, incluido el sistema nervioso central. (23)

La neuroinflamación también se produce por la acción directa del alcohol y sus metabolitos en el cerebro, así como por la llegada de lipopolisacárido, que puede estimular al receptor Toll-like tipo 4 presente en la microglía, astrogliá y células gliales, lo que contribuiría a la neuroinflamación producida por el abuso de alcohol. (24). En la revisión realizada por Kalyan (25), se resalta la importancia del lipopolisacárido en procesos sistémicos y neuroinflamatorios en diversos trastornos neurodegenerativos. Además, Heberlein (26) encontró niveles séricos elevados de IL-6 y TNF- α en pacientes dependientes del alcohol, aun sin cirrosis.

Nuestro estudio muestra que los principales factores relacionados con las alteraciones neurocognitivas son parámetros relacionados con la función y la integridad hepática, como la fosfatasa alcalina, la albúmina o el INR. Otro factor fue la trombocitopenia, que podría ser causada tanto por la cirrosis como por el propio alcohol. Estas alteraciones están presentes

también en pacientes sin cirrosis, lo que es congruente con que el daño se produce desde las fases tempranas del daño hepático.

Otro elemento que ha mostrado su importancia en el desarrollo de la propia enfermedad hepática y las enfermedades neurodegenerativas, es la microbiota intestinal (27). El etanol modifica las poblaciones microbianas, tanto en tamaño como en composición (28). En el estudio realizado por Jew MH (29) se concluye que la microbiota puede afectar al consumo de alcohol produciendo o metabolizando neurotransmisores y modulando indirectamente la neuroinflamación. Por último, en estudios experimentales se ha visto que la reducción de la población bacteriana reduce la neuroinflamación. (30)

La elevación de inmunoglobulinas, especialmente la IgA, se relacionó con alteraciones significativas en las funciones perceptivo-motoras, además de visuoespaciales, aunque en este caso no de forma significativa. La translocación bacteriana aumentada estimula la secreción de inmunoglobulinas y, probablemente, este sea el principal factor implicado. En relación con el daño neurológico, un estudio reciente describe una asociación en pacientes con Alzheimer entre la elevación de IgA e IgG y peores puntuaciones en el MMSE (31). En otro estudio se observó que la elevación de IgA e IgG en pacientes con demencia les llevó a plantear la hipótesis de que la enfermedad podría caracterizarse inicialmente por un estado de estimulación inmunológica. (32) Por otra parte, nuestro grupo encontró en un estudio previo una relación significativa e independiente, aunque modesta, de los niveles de IgA con peor puntuación en el MMSE. (33)

Por último, encontramos una relación significativa entre la ferropenia y la alteración de la memoria, y con la perceptivo-motora, aunque en este caso solo fue una tendencia. Este hallazgo es concordante con los descritos en otros estudios, como el realizado por Murray-Kolb (34), que aprecia en mujeres jóvenes la asociación entre ferropenia y cambios en el rendimiento cognitivo. Los fundamentos de estos hallazgos aún son inciertos.

Nuestro estudio tiene algunas debilidades: en primer lugar, el tamaño muestral es pequeño, insuficiente para aplicar técnicas estadísticas de análisis multivariante. No obstante, como se expone en el último apartado de los resultados, al ser un terreno poco explorado con profundidad, nos parecía necesario hacer un paso previo para poder diseñar un estudio adecuado. Por otra parte, sería interesante conocer el grado de alteración estructural cerebral para correlacionarlo con las alteraciones neurocognitivas. Otro aspecto importante, a tenor de la hipótesis del daño inflamatorio desde el inicio de la afectación hepática relacionada con el alcohol, es conocer el grado de fibrosis hepática en pacientes sin cirrosis. Por último, en este estudio no se explora la reversibilidad de las alteraciones neurocognitivas, para lo cual sería

necesario un seguimiento ambulatorio. Estas deficiencias se solventarían con un estudio prospectivo diseñado a partir de los datos expuestos en nuestro trabajo, para lo cual haría falta una estructura organizativa de la que se carece en el momento actual.

CONCLUSIÓN

- El abuso crónico de alcohol se relaciona con un deterioro intelectual global, afectándose las funciones mnésicas, perceptivo-motoras, ejecutivas y visuoespaciales con respecto a los controles sanos.
- El tiempo de abuso y la cantidad diaria de alcohol se relacionaron con una peor función neurocognitiva.
- La alteración de la memoria es mayor en aquellos pacientes con cirrosis establecida. También existe una tendencia en estos pacientes a tener peores funciones perceptivo-motoras y ejecutivas. No obstante, los pacientes sin cirrosis también presentaron alteraciones marcadas en dichas funciones.
- La cocaína fue la única sustancia de abuso que también se relacionó con alteraciones neurocognitivas: la memoria y la función ejecutiva fueron peores en pacientes que consumían ambas sustancias, así como una tendencia a tener peor función visuoespacial.
- Marcadores de daño y función hepática se relacionaron con la alteración de todas las funciones cognitivas.
- La IgA e IgG estuvieron elevadas en pacientes con peor función perceptivo-motora, así como una tendencia a tener peor función visuoespacial.
- La ferropenia se relacionó significativamente con peor función mnésica y hubo una tendencia con una peor función perceptivo-motora.

QUE HEMOS APRENDIDO DURANTE EL TFG

Durante la realización de este TFG hemos aprendido a cómo diseñar, planificar y organizar un trabajo de investigación. Este proceso nos ha servido para darnos cuenta de lo difícil que puede llegar a resultar un trabajo de campo, en el que hay que lidiar con numerosos imprevistos o condicionantes, tales como, las unidades muestrales, en las que las planteadas inicialmente no eran de tan fácil acceso o no cumplían con los requisitos necesarios; la búsqueda de información y artículos relacionados; el tiempo del que disponemos; las diferentes actitudes de los pacientes ante las pruebas, entre otros.

Además, aunque finalmente hemos obtenido diferencias significativas en los resultados, al comenzar no sabíamos si en este estudio íbamos a encontrar alteraciones relacionadas con la metodología utilizada al ser un estudio piloto.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5. [Internet] 2014. Disponible en:
<https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>
2. Fainsinger R, Thai V, Frank G, Fergusson J. What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry*. [Internet] 2006;163(11):2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17074958/>
3. Saunders JB, Latt NC. Diagnostic definitions, criteria and classification of substance use disorders. En: El Guebaly N, Carrà G, Galanter M, editores. *Textbook of addiction treatment: international perspectives*. Mailand: Springer-Verlag; [Internet] 2015. Disponible en:
http://students.aiu.edu/submissions/profiles/resources/onlineBook/x2U3i4_8847053218_Textbook.pdf
4. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. El ciclo de la adicción al alcohol. NIH [Internet] 2022. Disponible en:
https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/31954_NIAAA_The_Cycle_of_Alcohol_Addiction_v4_508.pdf
5. M. Corral-Varela, F. Cadaveira. Aspectos neuropsicológicos de la dependencia del alcohol: naturaleza y reversibilidad del daño cerebral. *Rev Neurol* [Internet] 2002; 35 (7): 682-687. Disponible en:
https://www.researchgate.net/profile/Montserrat-Corral/publication/11073112_Neuropsychological_aspects_of_alcohol_dependence_The_nature_of_brain_damage_and_its_reversibility/links/0f31752e27bc3cfbbd000000/Neuropsychological-aspects-of-alcohol-dependence-The-nature-of-brain-damage-and-its-reversibility.pdf
6. Armando Martínez Martínez¹, Alberto Rábano Gutiérrez. Efectos del alcohol etílico sobre el sistema nervioso. *Rev Esp Patol* [Internet] 2002; Vol 35, n.º 1: 63-76. Disponible en:
<http://patologia.es/volumen35/vol35-num1/pdf%20patologia%2035-1/35-1-06.pdf>

7. Verdejo-García A, Bechara A, Recknor EC, Pérez-García M. Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *J Int Neuropsychol Soc.*[Internet] 2006 May;12(3):405-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16903133/>
8. Madoz-Gúrpide A, Blasco-Fontecilla H, Baca-García E, Ochoa-Mangado E. Executive dysfunction in chronic cocaine users: An exploratory study. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2011;117(1):55–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.11.030>
9. Cognitive L, Simon CP, Domier T, Sim K, Richardson RA, Rawson W. Cognitive performance of current methamphetamine and cocaine abusersS. *J Addict Dis.* [Internet] 2001;21:61–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11831501/>
10. Quintero Febles, JM. *Estudio descriptivo del usuario de la unidad de desintoxicación del complejo hospitalario universitario de canarias. Treinta años de evolución (1987-2016).* [Internet]. 2017 [Tesis de doctorado, Universidad Miguel Hernández de Elche]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=134561>
11. Freeman DH. *Applied categorical data analysis.* New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
12. García Rodríguez A, Pérez Hernández, O, Peralta Santana Z et al. Valoración del efecto de la abstinencia en pacientes alcohólicos: análisis de variables clínicas y analíticas. Comunicación oral presentada en el 8º Congreso Ibérico de Medicina Interna, Gijón (2022).
13. Parsons OA, Nixon SJ. Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol Clin* [Internet]. 1993;11(1):205–18. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0733-8619\(18\)30178-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0733-8619(18)30178-6)
14. Nowakowska-Domagala K, Jabłkowska-Górecka K, Mokros Ł, Koprowicz J, Pietras T. Differences in the verbal fluency, working memory and executive functions in alcoholics: Short-term vs. long-term abstainers. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017;249:1–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.034>
15. Herrero-Montes M, Alonso-Blanco C, Paz-Zulueta M, Pellico-López A, Ruiz-Azcona L, Sarabia-Cobo C, et al. Relationship of binge drinking with impairments affecting memory and executive function among university students: A cross-sectional study in northern Spain. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18(21):11508. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph182111508>

16. Lao Y, Hou L, Li J, Hui X, Yan P, Yang K. Association between alcohol intake, mild cognitive impairment and progression to dementia: a dose–response meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2021;33(5):1175–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01605-0>
17. KM, Richards Q, Keith DR. The long-term effects of cocaine use on cognitive functioning: A systematic critical review. *Behav Brain Res* [Internet]. 2018;348:241–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.005>
18. Blanco-Presas L, Moreno-Alcázar A, Alonso-Lana S, Salvador R, Pomarol-Clotet E, McKenna P. Cognitive impairment associated with cocaine use: The role of co-existent alcohol abuse/dependence. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2018;189:70–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.054>
19. Lao Y, Hou L, Li J, Hui X, Yan P, Yang K. Association between alcohol intake, mild cognitive impairment and progression to dementia: a dose–response meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2021;33(5):1175–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01605-0>
20. Piazza NJ, Vrbka JL, Yeager RD. Telescoping of alcoholism in women alcoholics. *Int J Addict* [Internet]. 1989;24(1):19–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/10826088909047272>
21. Alvanzo AAH, Storr CL, La Flair L, Green KM, Wagner FA, Crum RM. Race/ethnicity and sex differences in progression from drinking initiation to the development of alcohol dependence. *Drug Alcohol Depends* [Internet]. 2011;118(2–3):375–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.04.024>
22. Fernández-Rodríguez C, González-Reimers E, Quintero-Platt G, de la Vega-Prieto MJ, Pérez-Hernández O, Martín-González C, et al. Homocysteine, liver function derangement and brain atrophy in alcoholics. [Internet]. 2016;51(6):691–7. Disponible en: <https://portalciencia.ull.es/documentos/5e3c3b6529995246bbf600f1>
23. Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2010;16(11):1304–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i11.1304>

24. Alfonso-Loeches S, Pascual-Lucas M, Blanco AM, Sanchez-Vera I, Guerri C. Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *J Neurosci* [Internet]. 2010; 30(24):8285–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0976-10.2010>
25. Kalyan M, Tousif AH, Sonali S, Vichitra C, Sunanda T, Praveenraj SS, et al. Role of endogenous lipopolysaccharides in neurological disorders. *Cells* [Internet]. 2022; 11(24):4038. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/24/4038>
26. Heberlein A, Käser M, Lichtinghagen R, Rhein M, Lenz B, Kornhuber J, et al. TNF- α and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol* [Internet]. 2014; 48(7):671–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262503>
27. Glinert A, Turjeman S, Elliott E, Koren O. Microbes, metabolites and (synaptic) malleability, oh my! The effect of the microbiome on synaptic plasticity. *Biol Rev Camb Philos Soc* [Internet]. 2022; 97(2):582–99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34734461/>
28. Du Y, Li L, Gong C, Li T, Xia Y. The diversity of the intestinal microbiota in patients with alcohol use disorder and its relationship to alcohol consumption and cognition. *Front Psychiatry* [Internet]. 2022;13:1054685. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2022.1054685>
29. Jew MH, Hsu CL. Alcohol, the gut microbiome, and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37096652/>
30. Lowe PP, Gyongyosi B, Satishchandran A, Iracheta-Vellve A, Cho Y, Ambade A, et al. Reduced gut microbiome protects from alcohol-induced neuroinflammation and alters intestinal and brain inflammasome expression. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2018;15(1):298. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368255/>
31. Hao J, Qiao Y, Li T, Yang J, Song Y, Jia L, et al. Investigating changes in the serum inflammatory factors in Alzheimer 's disease and their correlation with cognitive function. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2021;84(2):835–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602472/>
32. Cohen D, Eisdorfer C, Prinz P, Leverenz J, Davis M. Immunoglobulins, cognitive status and duration of illness in Alzheimer 's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 1980;1(2):165–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24279941/>

33. García Rodríguez A, Pérez Hernández O, Martín González MC et al. IgA Y Deterioro Cognitivo En El Paciente Alcohólico. XLVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología [Internet]. 2022. Disponible en:
<https://static.elsevier.es/reuma/reumacongreso2022.pdf>
34. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007;85(3):778–87. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17344500>

ANEXOS

ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Alteraciones neurocognitivas en pacientes con dependencia al alcohol.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: María Candelaria Martín González

CENTRO: Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro Centro. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta para que pueda decidir si quiere participar en este estudio. Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

El consumo de alcohol es muy frecuente en el ser humano y, particularmente en nuestro entorno. Es conocido que el consumo de alcohol, en cualquiera de sus formas, se asocia con la generación o empeoramiento de diversas enfermedades, incluido el daño neuronal, el deterioro cognitivo y la atrofia cerebral. Nuestro objetivo es realizar un estudio observacional, es decir, sólo recogemos datos sin interferir en ningún momento en la asistencia que se le dé, para analizar diferentes funciones neurocognitivas durante su ingreso hospitalario. Los test que responderá son los siguientes: Figura compleja de Rey, Clave de números, Test del trazo, Fluidez verbal, Test de Stroop y Aprendizaje auditivo-verbal de Rey.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del

estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n°de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre y apellidos)

.....

O su representante legal

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones.

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente (o representante legal):

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha: