

Caracterización del alcoholismo familiar

M. Dolors Polo
Rosa Díaz
Carles Escera
Miquel Sánchez-Turet
Carles Grau
Universidad de Barcelona

El alcoholismo es una enfermedad que presenta una mayor incidencia entre los miembros de familias en las que existen antecedentes de alcoholismo. Este hecho, junto con los resultados obtenidos en estudios de gemelos y adopción, da soporte a la hipótesis de que hay una influencia genética en la etiología del alcoholismo en general, o al menos para un subgrupo de la población de enfermos alcohólicos. Por otro lado, en numerosos estudios en los que se han comparado alcohólicos varones con una historia familiar positiva de alcoholismo (HF+) y alcohólicos con una historia familiar negativa de alcoholismo (HF-), se ha descrito la presencia de diferencias clínicas, psicopatológicas, neuropsicológicas y neurofisiológicas entre ambos grupos de alcohólicos. La existencia de estas diferencias sugiere que podríamos hallarnos ante dos subtipos diferentes de alcoholismo (alcoholismo familiar vs. alcoholismo no familiar), cada uno de los cuales podría presentar un pronóstico diferente y responder a intervenciones terapéuticas diferentes. En este trabajo se realiza una revisión de los estudios en los que se comparan características clínicas, psicopatológicas, neuropsicológicas y neurofisiológicas de alcohólicos con y sin historia familiar de dependencia etílica. En términos generales, los resultados de estos estudios sugieren que el alcoholismo familiar es un subtipo de alcoholismo con características específicas y un componente genético.

Palabras clave: Alcoholismo familiar, psicopatología, potenciales evocados, P300.

Chronic alcoholism is a disease with a higher incidence in families with antecedents of alcoholism. This fact, together with the results

La realización de este artículo ha sido posible gracias a la financiación de una beca DGICYT (PM91-0159-C02-01) del Ministerio de Educación y Ciencia, y a una ayuda CIRIT (AR91-320) de la Generalitat de Catalunya concedida al primer autor.

Dirección de los autores: Laboratorio de Neurodinámica; Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Facultad de Psicología, Pg. de la Vall d'Hebrón, 171. 08035 Barcelona.

obtained in twin and adoption studies give support to the hypothesis about genetic influences on the etiology of alcoholism, or at least, for a subgroup of alcoholics. On the other hand, several studies comparing alcoholics with a positive family history of alcoholism (FH+) and alcoholics with negative family history of alcoholism (FH-) have described clinical, psychopathological, neuropsychological and neurophysiological differences between the subgroups. These differences suggest the presence of two subtypes of alcoholism (familial alcoholism vs. nonfamilial alcoholism), which may have a different prognosis and may be susceptible to different therapeutic treatments. The aim of this text is to review the studies that compare FH+ alcoholics and FH- alcoholics in several clinical, psychopathological, neuropsychological and neurophysiological features. In general terms, the results of these studies generally give support to the hypothesis that the familial alcoholism is a subtype of alcoholism with specific characteristics and that its etiology is genetically influenced.

Key words: Familial alcoholism, Psychopathology, Event-Related Potentials, P300.

En 1940 Jellinek propuso el concepto de «alcoholismo familiar» para designar una categoría diagnóstica diferenciada dentro del alcoholismo caracterizada por un inicio temprano del consumo de alcohol y un curso particularmente severo de la enfermedad.

Es un hecho bien establecido que el alcoholismo se presenta con mayor incidencia en determinadas familias. En una revisión llevada a cabo por Cotton (1979), la autora señaló que de acuerdo con los resultados de los estudios realizados hasta ese momento, la incidencia de alcoholismo era significativamente mayor entre los familiares de alcohólicos que entre los familiares de no-alcohólicos. Este resultado ha sido confirmado en estudios posteriores (Midanik, 1983; Blankfield, 1990), y se ha descrito que aproximadamente la mitad de los alcohólicos presentan antecedentes familiares de alcoholismo (Frances *et al.*, 1980; Schuckit, 1983).

Los estudios sobre genética del alcoholismo aportan resultados a favor de la intervención de factores genéticos en la etiología del alcoholismo. Así, estudios realizados con gemelos indican que la concordancia en la presencia de alcoholismo entre gemelos monocigóticos es aproximadamente el doble que entre gemelos dicigóticos (Kaij, 1960; Hrubec *et al.*, 1981; Kendler *et al.*, 1992; Prescott *et al.*, 1994a, 1994b). Asimismo, estudios de adopción informan que los hijos de padres biológicos alcohólicos presentan una probabilidad cuatro veces mayor de desarrollar una dependencia etílica que los hijos de padres biológicos no-alcohólicos, independientemente de que hayan sido criados por sus padres biológicos o por padres adoptivos (Goodwin, 1979, 1983).

Por otro lado, en diversos estudios realizados durante la década de los setenta, en los que se compararon alcohólicos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo, se encontró que entre ambos grupos había diferencias clínicas y en el comportamiento durante el desarrollo del alcoholismo (Templer *et al.*, 1974; Penick *et al.*, 1978). Los resultados de estos estudios, junto con los que proponen un componente genético en la etiología del alcoholismo, enlazan

con la propuesta ya citada de Jellinek (1940), que señalaba la existencia de un alcoholismo familiar como entidad diagnóstica diferenciada.

Más reciente es la propuesta de Cloninger (1981, 1987), quien describió dos subtipos diferentes de alcoholismo (1 y 2), según las características clínicas del trastorno y el perfil de personalidad del enfermo. De acuerdo con esta propuesta, el alcoholismo tipo 1, que afecta tanto a hombres como a mujeres, se caracteriza por un inicio tardío de la dependencia alcohólica como consecuencia de factores psicosociales adversos, y presenta una baja heredabilidad. El alcoholismo tipo 2 presenta un inicio temprano y serias complicaciones sociales, parece ser altamente heredable y se manifiesta más frecuentemente en hombres. Como puede observarse, el alcoholismo tipo 2 descrito por Cloninger parece compartir algunas características con el alcoholismo familiar.

La citada posibilidad de que el alcoholismo familiar sea un subtipo de alcoholismo con unas características y etiología diferenciadas ha sido examinada en una serie de estudios realizados en las dos últimas décadas. Esta propuesta ha sido abordada desde dos estrategias distintas de investigación: los estudios de «alcoholismo familiar» y los de «alto riesgo familiar» (Goodwin, 1983; Alterman *et al.*, 1987, 1988), que serán descritas a continuación.

Un objetivo común a ambas estrategias de investigación es la búsqueda de marcadores de predisposición genética al alcoholismo. Un marcador genético de riesgo para una enfermedad es aquel rasgo o característica heredable que, de encontrarse presente en un individuo, anuncia una alta probabilidad para el desarrollo de dicha enfermedad en este sujeto. Para que dicho rasgo o característica sea aceptado como marcador debe cumplir varios criterios: (a) tener una baja prevalencia en la población general, (b) ser una medida fiable, (c) ser transmitido genéticamente, (d) identificar individuos con riesgo para desarrollar un trastorno determinado, (e) ser relativamente específico de la categoría diagnóstica, (f) estar presente a pesar de la remisión de los síntomas, y (g) aparecer en parientes de primer grado de los enfermos en un porcentaje estadísticamente superior al de la población normal (Iacono, 1985; Begleiter y Porjesz, 1988; Cadaveira *et al.*, 1991a).

En los estudios de alcoholismo familiar se comparan alcohólicos con historia familiar positiva de alcoholismo (HF+) y alcohólicos con historia familiar negativa de alcoholismo (HF-) con el objetivo de determinar aquellas características diferenciales que podrían permitir identificar el alcoholismo familiar y que, de ser heredables, podrían ser útiles como marcadores genéticos de riesgo para el desarrollo del alcoholismo.

Los primeros trabajos sobre alcoholismo familiar compararon alcohólicos con HF+ y alcohólicos con HF- en un amplio conjunto de características clínicas para determinar si existían diferencias entre ambos grupos de alcohólicos que apoyaran la hipótesis de un alcoholismo familiar diferenciado. La caracterización clínica del alcoholismo familiar podría resultar de gran interés para ayudar a establecer pronósticos más fiables en relación al mantenimiento de la abstinencia, y por lo tanto, para la reinserción familiar, social y laboral del enfermo. Asimismo, permitiría desarrollar intervenciones terapéuticas específicas para cada subtipo de alcoholismo.

Sin embargo, la comparación clínica de ambos grupos de alcohólicos no puede aportar datos concluyentes sobre la naturaleza genética del alcoholismo. Para que una característica fenotípica pueda ser considerada un indicador o marcador genético de riesgo para el desarrollo de una enfermedad es necesario que esta característica se halle presente antes de que se desarrolle dicha enfermedad (Begleiter y Porjesz, 1988; Cadaveira *et al.*, 1991a). Esta condición no es cumplida por las características clínicas, cuya manifestación requiere el desarrollo previo del alcoholismo.

Para entender los mecanismos que intervienen en la transmisión genética del alcoholismo es necesario comparar grupos de alcohólicos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo en características que puedan ser heredables. Algunas habilidades cognitivas que pueden ser medidas mediante tests neuropsicológicos muestran un carácter hereditario (Rice *et al.*, 1986). También existen datos que indican una influencia genética para algunas características de la actividad eléctrica cerebral del electroencefalograma (Gabrielli *et al.*, 1982) y de los potenciales evocados (Lewis *et al.*, 1972; Polich *et al.*, 1987; Whipple *et al.*, 1988).

El hallazgo de diferencias en los alcohólicos con antecedentes familiares de alcoholismo respecto a aquellos sin tales antecedentes en características neuropsicológicas o neurofisiológicas que se conoce que podrían ser heredables, sugiere la posibilidad de que estas características sean transmitidas genéticamente asociadas con una predisposición al desarrollo del alcoholismo. Sin embargo, mediante la comparación de grupos de enfermos alcohólicos es imposible determinar si las características observadas en aquellos con HF+ tienen un carácter premórbido, y pueden actuar como marcadores genéticos de riesgo. Así, las diferencias también podrían ser consecuencia de los efectos tóxicos del abuso prolongado de alcohol, los cuales tendrían distintas manifestaciones como resultado de una vulnerabilidad diferenciada a tales efectos, o a posibles diferencias entre ambos grupos en el patrón de consumo.

En cambio, el carácter premórbido de estas características puede ser examinado *a posteriori* en los trabajos realizados siguiendo la segunda de las estrategias de investigación anteriormente indicada, es decir, la de alto riesgo familiar. Puesto que de acuerdo con los estudios de adopción, los hijos biológicos de padres alcohólicos tienen un riesgo más elevado de desarrollar la enfermedad que los hijos biológicos de padres no alcohólicos, los hijos de alcohólicos son considerados por este solo hecho una población de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Si algunas de las características observadas en los estudios de alcoholismo familiar fuesen heredables, sería lógico pensar que éstas podrían estar presentes también en sus hijos, incluso antes de tener contacto con el alcohol. Los estudios de alto riesgo familiar comparan hijos no consumidores de alcohol de padres alcohólicos, con hijos no consumidores de padres no alcohólicos. La finalidad de estos estudios es determinar si los hijos de padres alcohólicos presentan características heredables que puedan ser utilizadas como marcadores de una mayor predisposición para el desarrollo del alcoholismo en aquellos sujetos que las presenten. La identificación de estos marcadores genéticos de riesgo facilitaría la detección precoz de aquellos

individuos que presentan un alto riesgo para padecer la enfermedad, permitiendo iniciar una intervención preventiva desde la infancia o la adolescencia.

Como se indica más arriba, uno de los criterios que ha de cumplir un marcador de riesgo es que debe estar presente a pesar de la remisión de los síntomas de la enfermedad (Begleiter y Porjesz, 1988). Obviamente, esta condición de los marcadores de riesgo sólo puede ser evaluada explorando sujetos que hayan desarrollado previamente la enfermedad y posteriormente hayan realizado un tratamiento, es decir, alcohólicos abstinentes. Este objetivo puede ser alcanzado comparando alcohólicos abstinentes con y sin historia familiar de alcoholismo, tal como se hace en la estrategia de investigación del alcoholismo familiar. De esta forma se puede conseguir una aproximación al conocimiento de las diferencias presentadas por los alcohólicos con HF+, y que podrían estar asociadas a una posible vulnerabilidad o predisposición heredada para desarrollar alcoholismo (Alterman, 1987, 1988).

En consecuencia, ambas estrategias de investigación (alcoholismo familiar y alto riesgo familiar) resultan complementarias y se apoyan mutuamente en la investigación sobre la posible predisposición genética para el desarrollo del alcoholismo.

En este trabajo se presenta una revisión de los estudios realizados en las dos últimas décadas, siguiendo la línea de investigación del alcoholismo familiar desde principios de los años ochenta hasta la actualidad. En primer lugar se comentan los trabajos de comparación de alcohólicos varones con HF+ e HF- en las características clínicas y psicopatológicas del alcoholismo. Estos son los primeros estudios a partir de los cuales se formuló la hipótesis del alcoholismo familiar como un subtipo diferenciado de aquel otro en el que no existen antecedentes familiares. A continuación, se comentan sucesivamente los resultados obtenidos mediante la comparación de ambos tipos de alcohólicos en algunas características neuropsicológicas y neurofisiológicas, y se discute también la utilidad de algunas de estas características como posibles marcadores genéticos de riesgo para desarrollar alcoholismo.

Puesto que la mayoría de estudios realizados sobre genética del alcoholismo y sobre la caracterización del alcoholismo familiar han sido realizados con alcohólicos varones, este trabajo se centra en la discusión de los resultados obtenidos para el alcoholismo masculino, y por lo tanto, las conclusiones no pueden ser generalizadas a la población alcohólica femenina. No obstante, nos ha parecido adecuado introducir un breve apartado al final del artículo sobre los datos obtenidos en la población femenina.

Características clínicas del alcoholismo familiar

La existencia de diferencias en el curso clínico y en las manifestaciones conductuales del alcoholismo familiar respecto al alcoholismo no familiar ha sido analizada en numerosos estudios. Aunque existen importantes discrepancias metodológicas entre ellos, en la mayoría se han encontrado diferencias significativas entre alcohólicos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo.

Entre las diferencias metodológicas se pueden destacar el tamaño y las características de las muestras estudiadas, la definición operativa del término «historia familiar» que se utiliza, la naturaleza de la relación de parentesco entre el paciente y su familiar alcohólico, la fuente de información utilizada para obtener los datos de estudio (el propio paciente u otros familiares), la ausencia de contrastación cuando la información es obtenida a partir del paciente, los criterios diagnósticos de alcoholismo aplicados, y la utilización de alcohólicos con y sin otras psicopatologías asociadas, como la personalidad antisocial (PAS).

Con respecto a las diferencias en el tamaño de las muestras, trabajos realizados con muestras de 33 (Templer *et al.*, 1974), 155 (Penick *et al.*, 1978) o 7064 (Frances *et al.*, 1980) hombres alcohólicos hospitalizados, pusieron de manifiesto que los pacientes con HF+ de alcoholismo presentaban un inicio más temprano del consumo de alcohol, así como un curso clínico más severo de la enfermedad, y con más complicaciones físicas, sociales y laborales. El estudio de Frances *et al.* (1980) también asociaba la historia familiar de alcoholismo con un ambiente familiar menos estable, peor ajuste psicosocial previo al desarrollo de la enfermedad (mayor número de conductas antisociales, menor rendimiento académico) y mayor riesgo de desarrollar otras psicopatologías concomitantes. Así pues, independientemente del tamaño de la muestra, las características atribuidas a los alcohólicos con HF+ en estos estudios revisten una importante consistencia.

Otra diferencia metodológica que se encuentra al analizar los estudios sobre alcoholismo familiar radica en el criterio operativo para definir historia familiar positiva de alcoholismo. Muchos de los trabajos asignan al alcohólico una historia familiar positiva simplemente en función de la presencia de otro miembro alcohólico en la familia (Templer *et al.*, 1974; Frances *et al.*, 1980; Cook y Winokur, 1985; Alterman *et al.*, 1985; Harwood y Leonard, 1989; Noble, 1990). El uso de un criterio tan laxo hace que las diferencias encontradas en estos estudios puedan ser atribuidas tanto a factores genéticos como ambientales (aprendizaje facilitado por la presencia de un modelo alcohólico en la familia). Algunos estudios han utilizado criterios más exigentes, que requieren un número mayor de familiares alcohólicos para considerar que existe una historia familiar positiva de alcoholismo. La presencia de múltiples casos de alcoholismo en una familia determinada aumenta la probabilidad de que exista una predisposición genética, frente a aquellas familias en las que la existencia de un solo paciente alcohólico podría ser considerada como un caso esporádico, y por tanto con más probabilidades de ser atribuida a factores ambientales.

Por esta razón, algunos autores han establecido definiciones más exigentes que la simple presencia de un miembro alcohólico en la familia, y han evaluado los efectos de diferentes definiciones de alcoholismo familiar sobre los resultados de los distintos estudios. Frances *et al.* (1984) clasificaron una muestra de 2215 militares alcohólicos en tres categorías: (a) «alta» HF+ de alcoholismo (2 o más familiares con problemas relacionados con alcohol), (b) «baja» HF+ de alcoholismo (1 familiar con problemas relacionados con el

alcohol) y (c) HF- (ausencia de familiares con problemas relacionados con el alcohol). Los autores observaron que cuanto mayor era el número de familiares de primer grado alcohólicos relacionados con el paciente, mayor era también el número de problemas relacionados con el alcohol, y peores los resultados obtenidos en el tratamiento.

En un intento de obtener una definición que proporcionase más información sobre la historia familiar de alcoholismo, Hesselbrock *et al.* (1982) propusieron una nueva clasificación de acuerdo con la presencia de alcoholismo «unilineal» (todos los antecedentes familiares de alcoholismo se encuentran únicamente en la línea familiar paterna o materna) o «bilineal» (existen antecedentes familiares de alcoholismo tanto en la línea familiar paterna como en la materna). Una de las ventajas de esta estrategia es que permite determinar de forma más precisa la vulnerabilidad familiar al ser atribuible a la línea paterna, materna o a ambas.

De acuerdo con esta propuesta, Hesselbrock *et al.* (1982) clasificaron mujeres y hombres alcohólicos hospitalizados para un tratamiento de deshabituación al alcohol en 3 categorías: (a) alcohólicos con HF+ de alcoholismo unilineal (presencia de un progenitor o tío biológico alcohólico en una línea familiar), (b) alcohólicos con HF+ de alcoholismo bilineal (presencia de un progenitor o tío biológico en ambas líneas familiares) y (c) alcohólicos con HF- (ausencia de progenitores o tíos biológicos alcohólicos). Los resultados de este estudio señalaron que la frecuencia de problemas psicosociales era significativamente mayor entre los alcohólicos con HF+ bilineal, que entre los alcohólicos con HF+ unilineal o aquellos sin HF+ de alcoholismo.

Estos autores sugirieron que la elevada frecuencia de problemas psicosociales presente en los alcohólicos con historia familiar de alcoholismo bilineal podría estar relacionada con la mayor presencia de modelos familiares consumidores de alcohol en el ambiente del paciente evaluado. De acuerdo con esta propuesta, las conductas sociales no adaptadas podrían haber sido imitadas y adoptadas por el paciente al considerarlas normales en su ambiente familiar. Sin embargo, los alcohólicos bilineales también presentaron una mayor intensidad de la sintomatología clínica relacionada con el abuso crónico de alcohol, más problemas físicos, y una frecuencia más elevada de la pérdida de control en el consumo de alcohol, aun teniendo un patrón de consumo de alcohol, una edad y un nivel educativo similares a los otros grupos de alcohólicos. El desarrollo y la severidad de estos síntomas físicos u orgánicos asociados al consumo de alcohol no pueden ser atribuidos al aprendizaje ofrecido por los modelos ambientales. En cambio, la capacidad del alcohol para alterar el funcionamiento normal del organismo sí parece estar asociada a características fisiológicas individuales (como las metabólicas) que se hallan determinadas genéticamente. Por lo tanto, los autores del estudio consideraron que estas diferencias en los síntomas orgánicos asociados al consumo darían soporte a la hipótesis genética para la predisposición al alcoholismo.

Volicer *et al.* (1983, 1984) también utilizaron los conceptos de HF+ bilineal, HF+ unilineal y HF- en dos estudios en los que se evaluaron dos grupos de 256 y 406 alcohólicos, respectivamente. Los resultados señalaron

que los alcohólicos con HF+ de alcoholismo tenían edades del inicio en el consumo de alcohol significativamente menores que los alcohólicos con HF-. Asimismo, los alcohólicos con antecedentes familiares de alcoholismo también manifestaron un desarrollo más rápido del alcoholismo, es decir, el tiempo transcurrido entre el inicio en el consumo de alcohol y el desarrollo de la dependencia alcohólica fue más breve. Cuando los alcohólicos con HF+ eran clasificados respecto a su historia familiar de alcoholismo unilineal o bilineal, las diferencias citadas aparecían con mayor intensidad en los alcohólicos bilineales, aunque sin alcanzar la significación estadística.

En un trabajo posterior, Volicic *et al.* (1985) propusieron una estrategia diferente para determinar la influencia genética en el alcoholismo familiar, que consistía en comparar grupos de alcohólicos de acuerdo con el número de generaciones de su familia que también presentaban alcoholismo. La presencia de miembros alcohólicos en diferentes generaciones de una familia aumenta la probabilidad de que intervengan factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad. Estos autores encontraron una correlación positiva entre el número de generaciones que presentaba un familiar alcohólico y la rapidez de desarrollo del alcoholismo en el paciente evaluado. A partir de los resultados de estos estudios, Volicic *et al.* (1983, 1984, 1985) propusieron que la rapidez del desarrollo del alcoholismo podría estar influida genéticamente.

Por último, Alterman *et al.* (1987, 1988) utilizaron las diferentes taxonomías que se acaban de describir, para clasificar un mismo grupo de alcohólicos hospitalizados, con el fin de determinar qué clasificación se mostraba más sensible a las diferencias observadas entre el alcoholismo familiar y el no familiar. Todos los pacientes que participaron en el estudio recibieron un diagnóstico de abuso o dependencia al alcohol de acuerdo con los criterios del DSM-III. En el trabajo publicado en 1988, un mismo grupo de 83 alcohólicos fue clasificado en función de cuatro taxonomías diferentes: (a) *convencional*, que clasifica alcohólicos con HF-, alcohólicos con HF+ paternal y alcohólicos con HF+ no paternal; (b) *lineal*, que clasifica alcohólicos con HF-, alcohólicos con HF+ en una sola línea familiar, y alcohólicos con HF+ en ambas líneas familiares; (c) *generacional*, que clasifica alcohólicos con HF-, alcohólicos con HF+ en una sola generación y alcohólicos con HF+ en dos generaciones; y (d) *cuantitativa*, que clasifica alcohólicos con HF-, alcohólicos con baja densidad de alcoholismo familiar y alcohólicos con alta densidad de alcoholismo familiar. De estas clasificaciones, fue la lineal la que mostró una mayor sensibilidad para detectar las características específicas presentadas por los alcohólicos con una historia familiar positiva de alcoholismo. En general, los resultados obtenidos por Alterman *et al.* (1988) mostraron escasas diferencias en el patrón y severidad del alcoholismo manifestado por los diferentes subgrupos. No obstante, el alcoholismo familiar estaba asociado con una menor edad de admisión para el tratamiento por alcoholismo, un mayor uso de drogas, más problemas de conducta infantil y la presencia de personalidad antisocial. Además, los mismos autores sugirieron que la ausencia de una marcada diferenciación entre ambos subtipos de alcoholismo podría ser debida a que habían sido excluidos todos aquellos pacientes con problemas

médico-psiquiátricos, los cuales podrían representar mayoritariamente un alcoholismo familiar.

Además del número de miembros alcohólicos que hay en una familia, parece razonable suponer que la proximidad del grado de parentesco existente entre el paciente y sus familiares alcohólicos pueda influir también en los resultados de los estudios. Como es sabido, al aumentar la cercanía familiar entre dos miembros de una familia, aumenta el porcentaje de genes compartidos, por lo que las posibilidades de transmisión de predisposición al alcoholismo serían mayores. Así, en las relaciones de primer grado (progenitor-hijo-hermano) se comparte aproximadamente un 50 % del material genético, mientras que en las relaciones de segundo grado (abuelo-nieto-tío-sobrino-primo) el material genético que es compartido se reduce aproximadamente a un 25 %.

Partiendo de esta hipótesis, algunos trabajos han sido diseñados con la finalidad de analizar la influencia del alcoholismo paternal en las características clínicas de la dependencia etílica manifestada por su descendencia. A diferencia de los estudios previos en los que la existencia de cualquier familiar afectado de alcoholismo era suficiente para atribuir al paciente una HF+ de alcoholismo, en estos trabajos la definición de historia familiar de alcoholismo exige que la enfermedad haya sido desarrollada por uno o ambos progenitores. Mckenna y Pickens (1981) clasificaron un grupo de 410 mujeres y 1520 hombres alcohólicos en función de la existencia de un alcoholismo paternal (uno u ambos progenitores alcohólicos) o ningún progenitor afectado por una dependencia etílica. Los resultados señalaron que los alcohólicos con algún progenitor también alcohólico presentaban edades menores para su primera intoxicación etílica y para la admisión a un tratamiento de alcoholismo, así como una conducta más agresiva que los alcohólicos cuyos progenitores no padecían dicha enfermedad.

Schuckit (1984) y Worobec *et al.* (1990) también indicaron una edad menor en el inicio, así como un mayor número de problemas relacionados con el alcohol entre los alcohólicos paternos. Pero además, Schuckit (1984) señaló que el riesgo de desarrollar alcoholismo era mayor cuando ambos progenitores eran alcohólicos. Por otro lado, cuando sólo uno de los progenitores estaba afectado, el sexo del progenitor alcohólico no parecía actuar como determinante en el riesgo de presentar problemas relacionados con el alcohol, en la severidad del curso de la enfermedad, o en la presencia de sintomatología psiquiátrica (Schuckit, 1984; Worobec *et al.*, 1990).

Así pues, los resultados de los estudios recientes sobre alcoholismo paternal señalan que los alcohólicos con un progenitor también alcohólico presentan un inicio más temprano del consumo de alcohol, así como un curso más severo de la enfermedad. De hecho, estas características ya habían sido señaladas en estudios anteriores en los que el grado de parentesco entre los pacientes alcohólicos y sus familiares no había sido controlado. Sin embargo, cuando en esos trabajos se determinan las relaciones de parentesco existentes entre los pacientes y sus familiares, se observa que la relación predominante es la paternal. Disponemos únicamente de informaciones parciales, por lo que

está aún pendiente de ser estudiada de forma sistemática la relación entre los distintos grados de parentesco y la severidad del alcoholismo.

Un problema que presentan algunos de los estudios que definen la historia familiar en función del alcoholismo de los padres es que en ellos no se aclara si el alcoholismo en las madres era previo o posterior al embarazo del paciente. En los casos de alcoholismo o abuso de alcohol materno durante el embarazo, los problemas presentados por los hijos alcohólicos podrían ser debidos a la exposición directa del feto a los efectos tóxicos del alcohol, antes que a los antecedentes familiares de alcoholismo.

En general, los estudios que se acaban de citar muestran que las características clínicas que caracterizan el alcoholismo familiar aparecen con más intensidad en aquellos alcohólicos que tienen parientes alcohólicos en ambas líneas familiares, en varias generaciones o cuando la relación de parentesco es más próxima. Aunque estas características también puedan ser observadas utilizando una definición laxa de historia familiar, cuando se introducen criterios más estrictos, las diferencias entre ambos subtipos de alcoholismo (familiar vs. no familiar) aparecen con mayor claridad y alcanzan mayor significación estadística. Por otro lado, la utilización de definiciones más exigentes para asignar una HF+ a un sujeto permite que los resultados puedan ser asociados con más seguridad a un alcoholismo cuyo riesgo de desarrollo podría ser transmitido genéticamente.

Por último, la mayoría de los estudios comentados en este trabajo han sido desarrollados en laboratorios de los Estados Unidos, aunque es razonable suponer que el alcoholismo familiar sea una entidad clínica válida también en otros ámbitos geográficos. Hasta la fecha, sólo dos de los estudios revisados han sido realizados fuera de ese país. Así, los resultados obtenidos sobre una muestra inglesa de alcohólicos pusieron de manifiesto una asociación de la HF+ de alcoholismo con un inicio más temprano en el consumo de alcohol, mayor número de síntomas de dependencia alcohólica, y la presencia de conductas antisociales más severas (Litcham, 1985). Asimismo, la HF+ de alcoholismo apareció asociada a un inicio temprano de la dependencia en un estudio realizado por Blankfield (1990) en Australia.

En síntesis, y a pesar de las diferencias metodológicas existentes entre los estudios revisados, se observa que todos ellos encuentran diferencias al comparar grupos de alcohólicos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo. Si bien determinadas diferencias sólo son observadas por alguno de los trabajos de forma aislada, pudiendo entonces estar condicionadas por las peculiaridades de la muestra o de las condiciones metodológicas del estudio, un gran número de ellas se repite de forma consistente de unos estudios a otros.

De acuerdo con los resultados de los estudios descritos en este apartado, el alcoholismo familiar podría ser una entidad diagnóstica caracterizada por:

1. Un inicio más temprano en el consumo de alcohol (Penick *et al.*, 1978, 1987; Frances *et al.*, 1980; Volicer *et al.*, 1983, 1984; Litcham, 1985; Worobec *et al.*, 1990; Blankfield, 1990).

2. Una mayor severidad clínica o más consecuencias físicas negativas

derivadas del consumo de alcohol (Templer *et al.*, 1974; Frances *et al.*, 1980, 1984; Hesselbrock *et al.*, 1982, 1985; Schuckit, 1983; Latcham, 1985; Penick *et al.*, 1987).

3. Un mayor deterioro de la conducta social (Templer *et al.*, 1974; Frances *et al.*, 1980; Hesselbrock *et al.*, 1982) y mayor deterioro laboral relacionado con el consumo de alcohol (Frances *et al.*, 1980; Schuckit, 1983; Penick *et al.*, 1987).

4. Un mayor número de problemas legales (Schuckit, 1983; Penick *et al.*, 1987).

5. Un inicio más temprano de los problemas sociales y personales asociados al consumo de alcohol (Penick *et al.*, 1978; Schuckit, 1984; Worobec *et al.*, 1990).

6. Una evolución más rápida en el desarrollo del alcoholismo (Frances *et al.*, 1980; Volicer, 1983, 1984, 1985), y una edad más temprana en el primer tratamiento de deshabitación al alcohol (Mckenna y Pickens, 1981; Alterman, 1988).

7. Una mayor dificultad para realizar el tratamiento de deshabitación al alcohol o para mantener la abstinencia (Frances *et al.*, 1980, 1984; Penick *et al.*, 1987).

8. Una mayor frecuencia de trastornos de conducta y/o más hiperactividad infantil (Alterman, 1982; Schuckit, 1983; Alterman y Tarter, 1985).

9. Una mayor frecuencia de conductas antisociales adultas o presencia de un trastorno de personalidad antisocial (Hesselbrock *et al.* 1982; Schuckit, 1983; Latcham, 1985; Alterman, 1988).

10. Una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en general (Frances *et al.*, 1980; Penick *et al.*, 1987).

Características psicopatológicas

La comorbilidad entre el alcoholismo y otros trastornos psiquiátricos es un dato bien conocido, y parece ser la regla antes que la excepción (Zucker, 1991). Entre los trastornos que con mayor frecuencia presentan comorbilidad con el alcoholismo se encuentra la personalidad antisocial (PAS), los trastornos afectivos y los trastornos de ansiedad (Zucker, 1991).

Algunos de los estudios de alcoholismo familiar descritos anteriormente señalan que la prevalencia de trastornos psiquiátricos es mayor entre los alcohólicos con HF+ y sus familiares de primer grado que entre aquellos que no presentan antecedentes de alcoholismo familiar. Así, Frances *et al.* (1980) asocian el alcoholismo familiar con una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos. Por su parte, Penick *et al.* (1987) indican que los alcohólicos con HF+ manifiestan una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos adicionales como el abuso de otras drogas, personalidad antisocial, trastornos afectivos y trastornos de ansiedad, al ser comparados con aquellos que presentan HF-.

El tipo de relación existente entre el alcoholismo y los trastornos psiquiátricos que aparecen de forma concurrente no está clara. El alcoholismo

puede preceder a estos trastornos psiquiátricos, o puede aparecer posteriormente como un síntoma asociado a ellos.

A partir de los resultados descritos en el apartado dedicado a las características clínicas del alcoholismo familiar se podría deducir que las psicopatologías encontradas en los alcohólicos con HF+ son consecuencia de este tipo de alcoholismo que, como ya se ha indicado, se caracteriza por un curso más severo de la enfermedad y por una posible intervención de los factores genéticos en su etiología.

Sin embargo, Schuckit (1983) basándose en el hecho de que en el trabajo de Frances *et al.* (1980) la aparición cronológica de los trastornos mentales asociados al alcoholismo no había sido controlada, señaló que las manifestaciones psicopatológicas encontradas en los alcohólicos de dicho trabajo podrían también ser previas al alcoholismo, y no una consecuencia de éste. Además, Schuckit (1983) propuso que, cuando un sujeto desarrolla un trastorno de alcoholismo que es posterior a otra psicopatología previa, la posibilidad de que exista una predisposición genética para el desarrollo del alcoholismo debe ser cuestionada, incrementándose en cambio la probabilidad de que este alcoholismo no sea más que un síntoma del trastorno psiquiátrico que apareció en primer lugar. De todas maneras, determinar en un individuo concreto, si el alcoholismo que presenta es desencadenante o consecuente a otra psicopatología reviste una gran dificultad. En muchas ocasiones, los primeros síntomas de un trastorno psiquiátrico pasan desapercibidos, y el diagnóstico se establece cuando la enfermedad es ya realmente desestructurante para el enfermo y/o su entorno. A pesar de las dificultades que plantea, Schuckit (1983) señala que en los casos de comorbilidad reviste un gran interés intentar determinar si el alcoholismo es previo (alcoholismo primario) o posterior a los trastornos mentales concomitantes (alcoholismo secundario), ya que únicamente podrán obtenerse resultados que permitan dilucidar los mecanismos de transmisión genética del alcoholismo seleccionando alcohólicos primarios para la constitución de las muestras de estudio.

Pero la comorbilidad puede tener interpretaciones diferentes. De acuerdo con una primera aproximación al tema, algunas psicopatologías podrían preceder y desencadenar el alcoholismo (Schuckit, 1983), o inversamente, el alcoholismo podría preceder y ser la causa de los trastornos comórbidos (Frances *et al.*, 1980). Sin embargo, existe otra interpretación posible que sostendría que el alcoholismo y las psicopatologías asociadas a éste podrían emerger a partir de un factor causal común (Finn *et al.*, 1990).

Winokur *et al.* propusieron en 1971 que, en ciertos casos, el alcoholismo, la depresión y la personalidad antisocial podrían constituir un espectro de trastornos que estarían familiar y genéticamente relacionados. Pero además, se ha propuesto que este espectro de trastornos con una posible base común se expresaría en forma de depresión en las mujeres, mientras que en los hombres de la misma familia lo haría en forma de alcoholismo o de personalidad antisocial. Según Winokur, esta aparente segregación en la manifestación del trastorno en función del sexo dentro de las familias podría reflejar una expresión fenotípica heterogénea de un factor causal común (Finn *et al.*, 1990).

Por otro lado, hay que considerar también la posibilidad de que exista un fenómeno de interacción de forma que la presencia de psicopatologías adicionales pueda estar alterando el desarrollo del alcoholismo (Avila, 1987; Zucker, 1991). Por ejemplo, Penick *et al.* (1987) apuntan que las diferencias clínicas observadas entre los alcohólicos con y sin HF podrían ser explicadas por una mayor prevalencia y heterogeneidad de los trastornos psiquiátricos manifestados por los alcohólicos con HF+ de alcoholismo y sus familiares.

Un caso de comorbilidad especialmente relevante lo constituye la relación entre el alcoholismo y la personalidad antisocial (PAS). La personalidad antisocial podría preceder al alcoholismo en muchas ocasiones, al tratarse de un trastorno que puede iniciarse, de acuerdo con la definición del DSM-III-R, antes de los 15 años. Por otro lado, los resultados de algunos de los estudios de alcoholismo familiar señalan una frecuencia más elevada de este trastorno de conducta infantil entre los alcohólicos con HF+ que entre aquellos con HF- (Alterman, 1982; Schuckit, 1983; Alterman y Tarter, 1985). De estos datos se infiere que la conducta antisocial podría ser un factor de riesgo para el desarrollo del alcoholismo.

Además de poder preceder al alcoholismo, la personalidad antisocial, tal como sugieren Penick *et al.* (1987), podría alterar el curso de la dependencia etílica. La personalidad antisocial parece estar asociada con un inicio temprano de la sintomatología del alcoholismo. Así, Cook y Winokur (1985) señalan que las personas con conductas antisociales inician frecuentemente el abuso de alcohol y/u otras sustancias en la adolescencia. Hesselbrock *et al.* (1985) encontraron que los alcohólicos con personalidad antisocial presentan una historia de consumo de alcohol que difiere significativamente de los alcohólicos sin personalidad antisocial. De acuerdo con estos autores, los primeros experimentaban una progresión más rápida del alcoholismo, de forma que el periodo de tiempo transcurrido desde el consumo regular de alcohol al primer contacto con Alcohólicos Anónimos era menor.

Otra cuestión relevante que hay que considerar es la relación entre PAS y alcoholismo familiar. Cook y Winokur (1985) encontraron que los alcohólicos con HF+ presentaban una mayor prevalencia de conductas antisociales al compararlos con alcohólicos sin historia familiar de la enfermedad. Igualmente, Hesselbrock *et al.* (1985) hallaron una prevalencia de PAS significativamente mayor entre los alcohólicos con HF+ bilineal (71 %) versus los alcohólicos con HF+ unilineal (49 %) y aquellos sin HF de alcoholismo (41 %). Alterman *et al.* (1988) señalaron también un porcentaje significativamente mayor de personalidad antisocial en aquellos alcohólicos clasificados como bilineales y bigeneracionales, respecto a aquellos que no presentan antecedentes de alcoholismo.

Los resultados de estos estudios sugieren la posibilidad de que características que habían sido atribuidas a la HF de alcoholismo podrían ser debidas, en realidad, a la presencia de otras psicopatologías como la PAS, por lo que los autores enfatizan la necesidad de examinar la historia psiquiátrica de los alcohólicos estudiados (Stabenau, 1984; Hesselbrock *et al.*, 1985; Cook y Winokur, 1985). En este sentido, Stabenau (1984) y Hesselbrock *et al.* (1985) concluyen señalando un efecto independiente y aditivo de la HF de alcoholismo

y de la presencia de PAS sobre el curso clínico y las consecuencias del abuso de alcohol. Por una parte, la presencia de un trastorno de personalidad antisocial influiría principalmente en el curso del alcoholismo, tal como pone de manifiesto el hecho de que los alcohólicos con y sin historia familiar presentan un curso similar de la enfermedad cuando se excluyen los individuos con personalidad antisocial (Hesselbrock *et al.*, 1985). Por el contrario, la HF positiva de alcoholismo tiene un papel determinante en las consecuencias del uso crónico de alcohol.

Los estudios de los autores citados indican también que la personalidad antisocial, que presenta una mayor incidencia entre los alcohólicos con HF+, podría estar relacionada con el hecho de que en este grupo de pacientes el primer contacto con el alcohol, y el inicio del consumo regular o la realización de conductas conflictivas asociadas al alcohol, se establezca a una edad más temprana. No obstante, podría haber otra explicación alternativa, ya que el desarrollo temprano de estas conductas también podría ser facilitado por la presencia de modelos de alcoholismo en el ambiente familiar, tal como Hesselbrock *et al.* (1982) planteaban en un estudio ya citado. En cambio, la mayor severidad de las consecuencias de alcoholismo manifestada en el desarrollo de un mayor número de síntomas de abstinencia física, más dificultades para controlar el consumo de alcohol o el desarrollo de otros trastornos orgánicos asociados al abuso de alcohol (alucinosis alcohólica, deterioro de la memoria y el juicio, etc.) sí parece estar asociada a la HF de alcoholismo. Como ya se comentaba en un apartado anterior, esta mayor susceptibilidad orgánica a los efectos tóxicos del alcohol manifestada por los alcohólicos con HF+ podría estar determinada genéticamente.

Para poder diferenciar el impacto respectivo de la HF de alcoholismo y la personalidad antisocial en el curso del alcoholismo, Harwood y Leonard (1989) destacaron el interés de estudiar personas que estuvieran en un estadio temprano de sus problemas con el alcohol. Estos autores señalaron que la mayoría de estudios incluyen en sus muestras alcohólicos que solicitan tratamiento, los cuales son una minoría y podrían no ser representativos de la población general de alcohólicos, muchos de los cuales no llegan nunca a un centro de tratamiento. Los autores citados tomaron una muestra de 123 personas con uno o más problemas ocasionados por el consumo de alcohol, pero que no habían solicitado tratamiento por esta causa, y los clasificaron en cuatro grupos en función de su HF de alcoholismo y de la presencia/ausencia de una personalidad antisocial. Los resultados de este estudio indicaron un efecto aditivo de la HF de alcoholismo y la personalidad antisocial sobre el inicio más temprano y la evolución más severa del uso de alcohol. En cambio la HF de alcoholismo, pero no la presencia de PAS, mostraba su influencia en el desarrollo de la dependencia alcohólica. Asimismo, los autores observaron un efecto interactivo entre la historia familiar de alcoholismo y la personalidad antisocial en la habilidad percibida subjetivamente por el paciente sobre el control del consumo de alcohol, siendo los sujetos que presentaban simultáneamente HF+ de alcoholismo y personalidad antisocial los que se mostraron significativamente más inseguros de su control.

Por último, en un trabajo publicado recientemente sobre la relación que existe entre la historia familiar y el curso clínico del alcoholismo, Schuckit (1993) describe la existencia de un patrón temporal predecible en la progresión de los síntomas y problemas relacionados con la dependencia al alcohol en un grupo de 636 alcohólicos primarios. Un análisis posterior comparando alcohólicos con y sin HF de alcoholismo no muestra diferencias significativas en las edades medias de inicio, orden de aparición y número de veces en que ocurren 21 sucesos diferentes que abarcan desde la sintomatología de abstinencia al alcohol y los trastornos orgánicos asociados al consumo de alcohol, hasta diferentes problemas personales, sociales y laborales. Siguiendo la propuesta de Hesselbrock *et al.* (1985), el fracaso de Schuckit (1993) para encontrar diferencias en la edad de aparición de los problemas asociados al alcoholismo en los pacientes evaluados en este estudio quizás podría ser explicada por los efectos que la PAS podría tener sobre esta variable, ya que todos los pacientes con algún trastorno psiquiátrico, como la personalidad antisocial, fueron excluidos.

Características neuropsicológicas

La hipótesis del alcoholismo familiar como categoría diagnóstica con características específicas ha recibido también soporte desde algunos estudios realizados comparando alcohólicos con y sin historia de alcoholismo mediante técnicas neuropsicológicas y neurofisiológicas de exploración de la actividad cerebral. Estos estudios proponen la existencia de un funcionamiento cognitivo peculiar para los alcohólicos con antecedentes familiares de alcoholismo.

Los resultados obtenidos en diferentes pruebas neuropsicológicas por pacientes alcohólicos han evidenciado un menor rendimiento de éstos en algunas funciones cognitivas concretas, tales como la capacidad de abstracción y ciertas habilidades perceptivo-motoras. En un principio, los peores resultados obtenidos por los alcohólicos en estas pruebas fueron interpretados como consecuencia de los efectos tóxicos que la ingesta crónica de alcohol ejercía sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, tal como se comentará más adelante, diversos estudios realizados en varones con HF+ de alcoholismo señalan que, tanto si son alcohólicos como si no lo son, éstos manifiestan alteraciones neuropsicológicas con mayor frecuencia que un grupo de varones controles sin tales antecedentes familiares. Estos resultados sustentarían la hipótesis de una relación entre la HF+ de alcoholismo y la presencia de alteraciones neuropsicológicas premórbidas, que podrían implicar un incremento de la vulnerabilidad para el desarrollo del alcoholismo. Además, tal como se comentaba en la introducción de este trabajo, algunas habilidades cognitivas podrían ser heredables en la población general; así, Rice *et al.* (1986) evidenciaron una continuidad genética entre niños y adultos de la misma familia en habilidades verbales, espaciales y de velocidad perceptual.

La influencia de la HF de alcoholismo en el rendimiento cognitivo fue estudiada por Schaeffer *et al.* (1984), quienes compararon las puntuaciones

obtenidas en una batería neuropsicológica por cuatro grupos de sujetos diferentes: alcohólicos abstinentes con HF+, alcohólicos abstinentes con HF-, no alcohólicos con HF+ y no alcohólicos con HF-. Los resultados obtenidos en este estudio evidenciaron un peor rendimiento en los test verbales y de abstracción-resolución de problemas en el grupo de alcohólicos con HF+ respecto al grupo de alcohólicos con HF-, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0.10$ y $p = 0.12$, respectivamente). Si fueron significativas, en cambio, las diferencias observadas al comparar los grupos de no alcohólicos con y sin HF de alcoholismo; los no-alcohólicos con HF+ mostraron un rendimiento significativamente menor en los tests de abstracción-resolución de problemas y visoperceptuales-motores ($p = 0.02$ y $p = 0.06$, respectivamente). Esta significación estadística se mantuvo cuando se compararon todos los sujetos con HF+ (alcohólicos y no alcohólicos) con aquellos sin HF. A partir de estos resultados, los autores sugirieron la posibilidad de que los déficits observados en los sujetos con HF+ de alcoholismo pudieran ser previos al desarrollo de la dependencia alcohólica.

En un trabajo posterior, investigadores del mismo grupo (Schaeffer *et al.*, 1988) encontraron nuevamente déficits de abstracción en los alcohólicos con HF+, que en esta ocasión sí alcanzaron la significación estadística en relación con los alcohólicos con HF-, quizás por el hecho de utilizar una muestra mayor. No obstante, estos mismos autores señalaron que, al variar de unos estudios a otros el grado de las diferencias neuropsicológicas observadas entre alcohólicos con y sin antecedentes de alcoholismo familiar, no es posible plantear conclusiones consistentes acerca de la influencia que el alcoholismo familiar ejerce en el funcionamiento cognitivo (Schaeffer *et al.*, 1988).

Las discrepancias en los resultados neuropsicológicos obtenidos en estudios de comparación de alcohólicos con antecedentes de alcoholismo y sin ellos pueden observarse también en estudios realizados por otros grupos de investigación. Reed *et al.* (1987) y Alterman *et al.* (1987) no encontraron diferencias en los resultados obtenidos en una extensa batería de tests neuropsicológicos por un grupo de alcohólicos abstinentes que fueron clasificados cuidadosamente de acuerdo a diferentes taxonomías basadas en distintas definiciones de historia familiar de alcoholismo.

Hesselbrock *et al.* (1984) compararon las puntuaciones obtenidas por un grupo de alcohólicos jóvenes en un test de abstracción incluido en la batería de Luria-Nebraska (*Category*). Los resultados mostraron una tendencia a realizar un mayor número de errores entre los alcohólicos con ambos padres afectados, en comparación con aquellos con sólo uno o ningún progenitor alcohólico. Sin embargo, las puntuaciones de todos los grupos se encontraban dentro de los límites de la normalidad y las diferencias no eran significativas. Los autores del estudio propusieron dos posibles interpretaciones para explicar el fracaso en encontrar diferencias neuropsicológicas significativas entre jóvenes alcohólicos con y sin HF de alcoholismo (Hesselbrock *et al.*, 1991). La primera interpretación sugería que los déficits cognitivos en los alcohólicos con HF+, aunque premórbidos, sólo serían detectables después de un cierto tiempo de

abuso de alcohol. Por lo tanto, para evidenciar estos déficits sería necesario explorar sujetos con una historia de consumo de alcohol prolongada. Una segunda propuesta interpretaba los déficits cognitivos como consecuencia exclusivamente del abuso crónico de alcohol, sin necesidad de que hubiera alteraciones premórbidas. En este caso, el hecho de que el consumo de alcohol estuviera controlado en el estudio (Hesselbrock *et al.*, 1984), siendo homogéneo en ambos grupos de alcohólicos (HF+ e HF-), sugería entonces que la tendencia a obtener un peor rendimiento en la prueba de abstracción hallada en los alcohólicos con ambos pregenitores afectados podría ser explicada por una mayor susceptibilidad de estos alcohólicos a los efectos neurotóxicos del alcohol (Hesselbrock *et al.*, 1991).

Los resultados señalados por Hesselbrock *et al.* (1984) discrepan de los resultados obtenidos por Schaeffer *et al.* (1984). Tal como ya se ha comentado, estos últimos autores introdujeron en su estudio grupos de sujetos no alcohólicos con y sin HF+ de alcoholismo. La comparación de estos grupos de sujetos no alcohólicos en diferentes tests neuropsicológicos mostró que los individuos con antecedentes familiares de alcoholismo, aun sin ser alcohólicos, presentaban un menor rendimiento cognitivo frente a aquellos sin tales antecedentes familiares. Los resultados de Schaeffer *et al.* (1984) apoyan entonces la hipótesis que atribuye un carácter premórbido a los déficits neuropsicológicos observados en el alcoholismo familiar y que, contrariamente a la propuesta del grupo de Hesselbrock, también serían detectables en individuos que no han llegado a abusar del alcohol.

Por su parte, Sinha *et al.* (1989) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar cómo las características del consumo de alcohol podían afectar al rendimiento cognitivo de un grupo de alcohólicos. Los resultados de este estudio señalaron que el rendimiento cognitivo disminuía al aumentar el consumo de alcohol entre los alcohólicos con HF+, pero no entre los alcohólicos con HF-. Así pues, los autores plantearon que la relación entre el consumo de alcohol y el funcionamiento cognitivo podría estar en parte determinada por la HF+ de alcoholismo. Además, este resultado podría ser explicado de acuerdo con la propuesta de Hesselbrock *et al.* (1991), que atribuye una mayor susceptibilidad a los efectos neurotóxicos del alcohol al grupo de alcohólicos con antecedentes familiares de alcoholismo.

Por último, Whipple *et al.* (1988) y Noble (1990) evaluaron, mediante una batería de tests neuropsicológicos, el rendimiento cognitivo de un grupo de alcohólicos con HF+, un grupo de no alcohólicos con HF+ y un grupo de sujetos control con HF- de alcoholismo. La asignación de historia familiar positiva de alcoholismo fue hecha para todos los sujetos (alcohólicos y no alcohólicos) con uno o más familiares alcohólicos de primer o segundo grado. El grupo de alcohólicos fue explorado tras un periodo de abstinencia igual o superior a dos años. Los resultados de ambos estudios mostraron que los no-alcohólicos con HF+ obtenían peores resultados en diferentes subtests del WAIS, y tenían un menor CI, al ser comparados con un grupo control sin antecedentes de alcoholismo. Por otra parte, en los alcohólicos se encontró un peor rendimiento visoperceptual y en tareas de memoria al ser comparados

con los grupos de no alcohólicos. Este último resultado podría ser atribuido a los efectos tóxicos del alcohol. En cambio, esta hipótesis no puede explicar los peores resultados obtenidos en los subtests y en el CI del WAIS por el grupo de no-alcohólicos con HF+ al compararlos con sus pares sin antecedentes familiares.

En resumen, resultados obtenidos comparando alcohólicos con y sin historia familiar de alcoholismo en características neuropsicológicas pueden sustentar la influencia de factores genéticos en el alcoholismo familiar. Por una parte se han encontrado déficits neuropsicológicos en los alcohólicos con antecedentes familiares de alcoholismo que bien pueden ser premórbidos al consumo de alcohol, bien estar asociados a una mayor susceptibilidad a los efectos neurotóxicos de esta sustancia. En el primer caso, dada la heredabilidad encontrada para algunas habilidades cognitivas, no podemos descartar que los déficits cognitivos sean también transmitidos genéticamente. En el segundo caso, la susceptibilidad a los efectos neurotóxicos del alcohol podría estar asociada a características fisiológicas (enzimáticas) individuales que se hallan bajo control genético. Por otra parte han sido detectadas alteraciones neuropsicológicas en individuos que no han abusado del alcohol, pero que en cambio tienen una HF+ de alcoholismo. En este grupo de individuos, el consumo crónico de alcohol no puede explicar los déficits observados.

Características neurofisiológicas

Numerosos estudios han señalado la presencia de anomalías neurofisiológicas en alcohólicos abstinentes mediante la técnica de potenciales evocados (PEs). Los PEs son cambios en la actividad eléctrica cerebral que se producen tras presentar al sujeto un estímulo sensorial o una tarea cognitiva a realizar. Estas señales eléctricas cerebrales pueden proporcionar información sobre algunos aspectos del funcionamiento cerebral, tanto a nivel de vías nerviosas sensoriales como de centros corticales superiores. Los resultados más consistentes sobre anomalías en los PEs cognitivos en relación al alcoholismo crónico son la reducción de la amplitud de la onda P300 (Begleiter *et al.*, 1980; Porjesz y Begleiter, 1983, 1985, en prensa; Realmuto *et al.*, 1993), N2 (Porjesz y Begleiter, 1985, Realmuto *et al.*, 1993) y N1 (Porjesz y Begleiter, 1983, 1985, en prensa), así como una demora en las latencias de P300 (Porjesz y Begleiter, 1983; Cadaveira *et al.*, 1991b, 1994) y N2 (Porjesz *et al.*, 1987; Cadaveira *et al.*, 1991b).

Estas anomalías podrían ser consecuencia del consumo crónico de alcohol sobre el funcionamiento del sistema nervioso central, sin embargo, la resistencia a la recuperación que presentan algunas de ellas después de varios años de abstinencia, sugirió la posibilidad de que antecedieran al desarrollo de la enfermedad, en lugar de ser consecuencia de la misma. Además, los resultados de varios estudios que señalan una posible transmisión genética para algunas características de los potenciales evocados (Polich y Burns, 1987; Whipple *et al.*, 1988) apoyarían la hipótesis de que estas peculiaridades en

el funcionamiento cerebral de los alcohólicos podrían estar relacionadas con una predisposición genética al alcoholismo.

Algunos estudios de comparación entre alcohólicos con y sin historia de alcoholismo parecen apoyar la hipótesis de que se trata de déficits previos al desarrollo del alcoholismo. Algunas alteraciones en los PEs aparecen con más frecuencia e intensidad en alcohólicos abstinentes con historia familiar de alcoholismo, y estas alteraciones podrían tener valor como marcadores de vulnerabilidad al haberse encontrado también en niños con HF+ pero que aún no habían entrado en contacto con el alcohol (Begleiter *et al.*, 1984).

El papel que la historia familiar de alcoholismo puede tener sobre los PEs ha sido estudiado ampliamente en P300, un componente positivo que aparece entre 300-500 ms después de la presentación de forma aleatoria de un estímulo poco frecuente pero significativo en una secuencia repetitiva.

Al observar que esta disfunción era detectable incluso después de largos periodos (3-10 años) de abstinencia al alcohol, Porjesz y Begleiter (1985) propusieron que la reducción de la amplitud de P300 encontrada en los alcohólicos podría preceder al alcoholismo, y tener por tanto un posible origen genético.

Por otro lado, se ha observado que existe una gran similitud en las diferentes características (amplitud, latencia y morfología) del componente P300 entre hermanos, especialmente si son gemelos (Polich y Burns, 1987), así como entre padres alcohólicos abstinentes y sus hijos (Whipple *et al.*, 1988). Estos resultados sugieren que las características morfológicas del componente P300, tanto en sujetos normales como en familiares de alcohólicos, podrían ser transmitidas genéticamente.

Empleando la estrategia de investigación del alcoholismo familiar se ha realizado un pequeño número de estudios dirigidos a investigar la influencia de la historia familiar sobre el componente P300 de los alcohólicos. El grupo de Begleiter, utilizando alcohólicos que en un estudio anterior (Porjesz y Begleiter, 1987) habían presentado diferencias significativas en la amplitud de P300 al compararlos con un grupo control, clasificó a dichos alcohólicos en función de su historia familiar de alcoholismo. Los alcohólicos con historia familiar positiva presentaron amplitudes menores de P300 que los alcohólicos con historia familiar negativa, aunque las diferencias no alcanzaban la significación estadística (Porjesz y Begleiter, en prensa). Los autores de este estudio señalaron que la falta de significación estadística podría ser debida al pequeño tamaño de las muestras.

Siguiendo también la estrategia del alcoholismo familiar, Patterson *et al.* (1987) analizaron los trazados de PEs obtenidos en un grupo de 40 alcohólicos (después de una abstinencia de un mes) y 30 controles. Ambos grupos fueron posteriormente clasificados en función de su HF positiva (algún progenitor o hermano alcohólico) o negativa de alcoholismo. En este estudio se encontró una reducción significativa de la amplitud de P300 en ambos grupos de alcohólicos (HF+ e HF-) comparados con los controles, aunque dicha disminución fue significativamente mayor entre los alcohólicos con HF+. Por el contrario, la historia familiar de alcoholismo no evidenció diferencias en

la amplitud de P300 de los controles. No obstante, puesto que ambos grupos de alcohólicos (HF+ e HF-) se encontraban emparejados en edad, educación, así como en la cantidad y duración del consumo de alcohol, los autores del estudio atribuyeron a la historia familiar de alcoholismo el hecho de que los alcohólicos con HF+ presentasen una reducción mayor de la amplitud de P300. Asimismo, Patterson *et al.* (1987) sugieren que la ausencia de alteraciones en la amplitud de la onda P300 entre los controles con HF+ podría contribuir a explicar porqué estos sujetos no han llegado a desarrollar la enfermedad alcohólica a pesar del riesgo que la existencia de antecedentes de alcoholismo familiar conlleva.

Por su parte, Parsons *et al.* (1990) encontraron también una reducción significativa de la amplitud de P300 en los alcohólicos al compararlos con sus controles, e interpretaron este hecho como un déficit atencional que comportaría una menor eficiencia en la identificación y procesamiento de señales. Sin embargo, aunque utilizaron el mismo paradigma y criterios similares en la selección de sujetos que Patterson *et al.* (1987), no encontraron diferencias entre alcohólicos con y sin HF de alcoholismo.

Pfefferbaum *et al.* (1991) observaron una reducción de la amplitud de P300 en una muestra de alcohólicos con HF+, y describieron la existencia de una correlación negativa entre la amplitud de P300 y el número de familiares de primer grado que tenían problemas con el alcohol. Los autores de este estudio sostienen que sería la HF de alcoholismo, antes que la exposición al alcohol, el principal determinante de la disminución de la amplitud de P300, al encontrar que la reducción de la amplitud de P300 era independiente del patrón de consumo de alcohol en los alcohólicos con historia familiar positiva. La conclusión propuesta por Pfefferbaum *et al.* (1991) da apoyo a la hipótesis que sugiere un carácter premórbido para las anomalías neurofisiológicas observadas en la amplitud del componente P300 en los alcohólicos con una HF+ de alcoholismo.

Un problema muy relevante que está presente en todos los estudios realizados con alcohólicos abstinentes es la dificultad para diferenciar las consecuencias de los años de consumo prolongado de alcohol de las asociadas a la historia familiar de alcoholismo en el funcionamiento cognitivo. En este sentido pueden ser de gran utilidad los estudios en los que se comparan grupos de alcohólicos y no alcohólicos, teniendo ambos antecedentes familiares de alcoholismo, con objeto de determinar en qué medida las alteraciones detectadas están influidas por la historia familiar de alcoholismo y/o por el consumo de alcohol.

Empleando este tipo de diseño, Steinhauer *et al.* (1987) seleccionaron familias con alta densidad familiar de alcoholismo (padre y 2 hijos varones afectados) y registraron PEs en sus hijos adultos, separándolos en 3 grupos de sujetos, todos ellos con HF+: hijos alcohólicos con un mes de abstinencia, hijos alcohólicos activos en el consumo, e hijos no alcohólicos. También fue explorado un grupo control, sin antecedentes familiares de alcoholismo y emparejado en edad a los anteriores. Los autores de este trabajo no encontraron diferencias en la amplitud de P300, pero sí en cambio en su latencia. Todos

los grupos con HF+, tanto si eran alcohólicos abstinentes, como alcohólicos activos o no alcohólicos, presentaron latencias de P300 similares y significativamente demoradas respecto al grupo control. Además, ante una tarea difícil, que requería respuestas diferenciadas ante estímulos diferentes, la latencia de P300 en los grupos de alcohólicos (abstinentes y activos) fue significativamente mayor que la de sus hermanos no alcohólicos, aun teniendo todos ellos un padre alcohólico. A partir de estos resultados, los autores sugirieron que los antecedentes de alcoholismo afectarían al rendimiento cognitivo independientemente del consumo de alcohol cuando el sujeto se encontraba ante una tarea fácil; sin embargo, cuando tenía que resolver una tarea más compleja, el consumo prolongado de alcohol interferiría de forma significativa aumentando aún más la demora de P300.

Otro grupo de investigación (Whiple *et al.*, 1988; Noble, 1990; Whiple *et al.*, 1991) ha realizado varios estudios de comparación de alcohólicos con HF+ y sujetos no alcohólicos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo. Los registros de PEs de los alcohólicos fueron obtenidos después de un mínimo de 2 años de abstinencia del alcohol. Estos investigadores no observaron diferencias entre los grupos citados en la amplitud o la latencia de P300 cuando la tarea requerida era fácil. Sin embargo, cuando se incrementó la dificultad de la tarea, el grupo de alcohólicos con HF+ (uno o más familiares de primer o segundo grado) presentó una amplitud significativamente menor, así como una mayor latencia de P300 que las registradas en los grupos de sujetos no alcohólicos (Whiple *et al.*, 1988, 1991; Noble, 1990). En el grupo de sujetos no alcohólicos con HF+ se halló una tendencia no significativa estadísticamente a presentar amplitudes de P300 menores, que tomaron valores intermedios entre los obtenidos en los alcohólicos con HF+ y los sujetos no alcohólicos con HF- (Whiple *et al.*, 1988, 1991; Noble, 1990). Los autores concluyeron por una parte que la disminución de la amplitud de P300 podría ser previa al desarrollo del alcoholismo, y además que sólo podría observarse si se utilizaba una tarea adecuada.

Así pues, la reducción de la amplitud de P300 en los sujetos no alcohólicos con HF+ no alcanza la significación presentada por los alcohólicos con HF+. A partir de los resultados de los estudios citados se pueden formular dos propuestas alternativas para intentar explicar este hecho: (a) en los sujetos alcohólicos, a los efectos atribuibles a la HF de alcoholismo sobre la reducción de la amplitud de P300 se le sumarían los efectos irreversibles del consumo prolongado de alcohol, actuando en el mismo sentido; y (b) tal como sugerían Patterson *et al.* (1987), los sujetos que aun teniendo HF+ de alcoholismo no llegan a desarrollar la enfermedad presentarían efectivamente déficits neurofisiológicos menores que aquellos que manifiestan la dependencia alcohólica.

En síntesis, aunque no sea un hecho confirmado en todos los trabajos, la mayoría de ellos encuentran una reducción de P300 en alcohólicos con historia familiar de alcoholismo, mostrándose pues como un resultado consistente. La relación entre historia familiar y disminución de la amplitud de P300 viene reforzada por los resultados de los estudios que señalan una tendencia a presentar amplitudes de P300 reducidas en sujetos no-alcohólicos con

historia familiar positiva de alcoholismo. Y dicha relación ha recibido también el apoyo de los trabajos que indican que la intensidad de la reducción de la amplitud de P300 en los alcohólicos con historia familiar positiva está relacionada con el número de familiares alcohólicos, y es independiente del consumo de alcohol. A estos hechos se puede añadir que los estudios realizados acerca de los efectos que la abstinencia prolongada de alcohol tiene sobre los PEs indican que la disminución del voltaje de P300 no parece recuperarse, incluso después de muchos años de haber cesado el consumo abusivo de alcohol. Todos estos resultados indican que la *reducción* de la amplitud de P300 parece preceder y no ser una consecuencia del desarrollo del alcoholismo, y que en consecuencia, dicha reducción podría ser un posible marcador para la predisposición al alcoholismo.

Estudios de neurogenética del alcoholismo en población femenina

Como indicamos en la introducción, en este estudio nos hemos centrado en los resultados que sobre el alcoholismo familiar se han obtenido mediante la exploración de alcohólicos varones. Ello es debido a que la mayoría de estudios desarrollados en este campo de investigación han sido realizados, precisamente, en hombres. Sin embargo, no queremos acabar este trabajo sin hacer algunos comentarios sobre los resultados que algunos de los estudios revisados han obtenido evaluando mujeres alcohólicas.

Los estudios sobre alcoholismo realizados con mujeres se encuentran en un número muy inferior a los realizados con hombres. Esto se explica, en parte, por la dificultad que este tipo de estudios tenía hasta hace poco debido a los prejuicios sociales que existían hacia el alcoholismo femenino, así como por las diferencias en el patrón de consumo de alcohol entre hombres y mujeres condicionados por factores sociales y culturales.

Por lo que hace referencia a la influencia de la historia familiar de alcoholismo, en un estudio citado anteriormente, Latcham (1985) no observó diferencias en la edad de inicio del consumo de alcohol o en la severidad con la que se manifestaba la dependencia alcohólica entre mujeres alcohólicas con y sin HF de alcoholismo. Como vemos, los resultados de este estudio no parecen apoyar la existencia del alcoholismo familiar como entidad clínica en la población alcohólica femenina. Por otro lado, los pocos trabajos que han relacionado el funcionamiento cognitivo y la historia familiar de alcoholismo en mujeres alcohólicas obtienen resultados contradictorios. Jones-Saumty *et al.* (1980) no observaron diferencias sistemáticas en los resultados obtenidos en una batería neuropsicológica por un grupo de 76 mujeres alcohólicas clasificadas según su historia familiar de alcoholismo. Por el contrario, en un estudio realizado por Turner y Parsons en 1988, los autores señalan un déficit generalizado en tareas cognitivas que requieren habilidades de abstracción y solución de problemas entre las mujeres alcohólicas. En este mismo trabajo, un análisis comparativo de las pacientes en función de su HF de alcoholismo indica que estas habilidades se hallan más deterioradas en el grupo

de alcohólicas con una HF+ de alcoholismo que entre aquellas con una HF- para la enfermedad.

El estudio de Parsons *et al.* (1990) incluye el análisis de los PEs obtenidos en un grupo de mujeres alcohólicas. Los resultados de este análisis no revelan diferencias en los distintos componentes de PEs evaluados en función de la HF de alcoholismo.

Kendler *et al.* realizaron en 1992 un estudio de gemelas con el objetivo de clarificar el rol de los factores genéticos en la etiología del alcoholismo en las mujeres. Contrariamente a las conclusiones de otros estudios de gemelos y de adopción previos, Kendler *et al.* concluyen que los factores genéticos tienen un fuerte peso en la etiología del alcoholismo en las mujeres.

Queda mucho por hacer en el estudio de la influencia de la historia familiar de alcoholismo en la mujer, por ejemplo, en un futuro inmediato será necesario que se realicen estudios de comparación de las características neurofisiológicas de los PEs entre alcohólicas con y sin antecedentes de alcoholismo para poder formular conclusiones sobre la utilidad de estas características como indicadores de una predisposición al alcoholismo entre las mujeres.

Las diferencias encontradas en la prevalencia, edad de inicio, características clínicas, curso del alcoholismo femenino respecto al masculino, sugieren que los factores de riesgo para el alcoholismo en los hombres no pueden generalizarse al alcoholismo femenino (Kendler *et al.*, 1992). Por tanto, la influencia de la historia familiar en el desarrollo del alcoholismo podría ser diferente en hombres y en mujeres.

La obtención de conclusiones consistentes requerirá la realización de nuevos estudios, que posiblemente serán más fáciles de realizar al irse asemejando la forma de consumo de alcohol de las mujeres a la presentada por los hombres como resultado del fenómeno social de la liberación de la mujer.

Conclusiones

Los resultados de los trabajos revisados señalan que el alcoholismo familiar podría ser una categoría diagnóstica diferenciada, tal como ya había propuesto originariamente Jellinek en 1940, y con un riesgo de desarrollarse que podría ser transmitido genéticamente.

Esta conclusión se sustenta en los resultados de los estudios que en las últimas cuatro décadas se han realizado comparando alcohólicos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo. De acuerdo con tales estudios, el alcoholismo familiar se caracterizaría por un desarrollo clínicamente diferenciado y con unas repercusiones sociolaborales más graves que el alcoholismo no familiar, así como por una mayor frecuencia de conductas antisociales y/o hiperactividad infantil, y una mayor prevalencia de trastornos mentales (personalidad antisocial, depresión, ansiedad). Otras características asociadas a esta entidad clínica diferenciada serían la existencia de un funcionamiento cognitivo peculiar, que se manifestaría en un menor rendimiento en tareas neuropsi-

cológicas que requieren capacidad de abstracción (Schaeffer *et al.* 1984, 1988; Hesselbrock *et al.* 1984), así como por una disminución de la amplitud de la onda P300 de los potenciales evocados (Begleiter *et al.*, 1984; Patterson *et al.*, 1987; Parsons *et al.*, 1990; Pfefferbaum *et al.*, 1991; Realmuto *et al.*, en revisión).

El carácter heredable de algunas de las características cognitivas peculiares del alcoholismo familiar, su persistencia en alcohólicos con HF+ después de una prolongada abstinencia de alcohol, y su presencia en sujetos no-alcohólicos con antecedentes familiares de alcoholismo, apoyan el posible papel de estas características como marcadores fenotípicos de desarrollo de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Alterman, A.I.; Petrarulo, E. & Tarter, R. (1982). Hiperactivity and alcoholism: familial and behavioral correlates. *Addictive Behaviors*, 7, 413-421.
- Alterman, A.I. & Tarter, R.E. (1985). Relationship between familial alcoholism and head injury. *Journal Studies on Alcohol*, 46(3), 256-258.
- Alterman, A.I.; Gerstley, L.J.; Goldstein, G. & Tarter, R.E. (1987). Comparisons of the cognitive functioning of familial and nonfamilial alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 48(5), 425-429.
- Alterman, A.I. (1988). Pattern of familial alcoholism, alcoholism severity and psychopathology. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 176(3), 167-175.
- Ávila, J.J. (1987). Alcoholismo familiar: revisión. *Rev. Psiquiatría Fac. Med. Barna.*, 14(5), 265-271.
- Begleiter, H., Porjesz, B. & Tenner, M. (1980). Neuroradiological and neurophysiological evidence of brain deficits in chronic alcoholics. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 62 (supl. 286), 3-13.
- Begleiter, H.; Porjesz, B.; Bihari, B. & Kissin, B. (1984). Event-related potentials in boys at risk for alcoholism. *Science*, 225, 1493-1496.
- Begleiter, H. & Porjesz, B. (1988). Potential biological markers in individuals at high risk for developing alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12, 488-493.
- Blankfield, A. (1990). Female alcoholics. II. The expression of alcoholism in relation to gender and age. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 81, 448-452.
- Cadaveira, F.; Corominas, M.; Sánchez Turet, M. & Grau, C. (1991a). Potenciales evocados como marcadores de riesgo para el alcoholismo. *Anuario de Psicología*, 49, 19-30.
- Cadaveira, F.; Grau, C.; Roso, M. & Sánchez-Turet, M. (1991b). Multimodality exploration of event-related Potentials in chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15(4), 607-611.
- Cadaveira, F.; Corominas, M.; Rodríguez Holguin, S.; Sánchez-Turet, M. & Grau, C. (1994). Reversibility of brain-stem evoked potential abnormalities in abstinent chronic alcoholics: one year follow-up. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90(6), 450-455.
- Cloninger, C.R. (1981). Inheritance of alcohol abuse. *Archives of General Psychiatry*, 38, 861-868.
- Cloninger, C.R. (1987). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 236, 410-416.
- Cook, B.L. & Winokur, G. (1985). A family study of familial positive vs. familial negative alcoholic. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 173(3), 175-178.
- Cotton, N.S. (1979). The familial incidence of alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol*, 40(1), 89-116.
- Finn, P.R.; Kleinman, I. & Pihl, R.O. (1990). The lifetime prevalence of psychopathology in men with multigenerational family histories of alcoholism. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 178(8), 500-504.
- Frances, R.J.; Timm, S. & Bucky, S. (1980). Studies of familial and nonfamilial alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 37, 564-566.
- Frances, R.; Bucky, S.; & Alexopoulos, G. (1984). Outcome study of familial and nonfamilial alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1469-1471.

- Gabrielli, W.F.; Mednick, S.A.; Volavka, J.; Pollock, V.E.; Schulsinger, F. & Itil, T.M. (1982). Electroencephalograms in children of alcoholic fathers. *Psychophysiology*, 19(4), 404-407.
- Goodwin, D.W. (1979). Alcoholism and heredity. *Archives of General Psychiatry*, 36, 57-61.
- Goodwin, D.W. (1983). Familial alcoholism: a separate entity? *Substance and Alcohol Actions/Misuse*, 4, 129-136.
- Goodwin, D.W. (1984). Studies of familial alcoholism: a growth industry. In D.W. Goodwin, K.T. Van Dusen & S.A. Mednick (Eds.), *Longitudinal Research in alcoholism* (pp. 97-105). Boston: Kluwer-Nijhoff Publishing.
- Harwood, M.K. & Leonard, K.E. (1989). Family history of alcoholism, youthful antisocial behavior and problem drinking among DWI offenders. *Journal of Studies on Alcohol*, 50(3), 210-216.
- Hesselbrock, V.M.; Stabenau, J.R.; Hesselbrock, M.N.; Meyer, R.E. & Babor, T.F. (1982). The nature of alcoholism in patients with different family histories for alcoholism. *Progress Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 6, 607-614.
- Hesselbrock, V.M.; Stabenau, J.R. & Hesselbrock, M.N. (1984). Minimal brain dysfunction and neuropsychological test performance in offspring of alcoholics. In M. Galanter & D.W. Goodwin (Eds.), *Recent Developments in Alcoholism* (Vol. 3, pp. 65-82). New York: Grune & Stratton.
- Hesselbrock, V.M.; Hesselbrock, M.N. & Stabenau, J.R. (1985). Alcoholism in men patients subtyped by family history and antisocial personality. *Journal of Studies on Alcohol*, 46(1), 59-64.
- Hesselbrock, V.; Bauer, L.O. Hesselbrock, M.N. & Gillen, R. (1991). Neuropsychological Factors in Individuals at High Risk for Alcoholism. In M. Galanter (Ed.), *Recent Developments in Alcoholism: Children of Alcoholics* (Vol. 9, pp. 21-40). New York: Plenum Press.
- Hrubec, Z. & Omenn, G.S. (1981). Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis. Twin concordances for alcoholism and its biological end points by zigosity among male veterans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 5, 207-215.
- Iacono, W.G. (1985). Psychophysiological markers of psychopathology: a review. *Canadian Psychology*, 26, 96-112.
- Jellinek, E.M. & Jolliffe, N. (1940). Effect of alcohol on the individual: Review of the literature of 1939. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 1, 110-181.
- Jones-Saunty, D.; Parsons, O.A. & Fabian, M.S. (1980). Familial alcoholism, drinking behavior and neuropsychological performance in alcoholic women. *Alcohol Tech Rep*, 9, 29-34.
- Kajj, L. (1960). *Studies on the etiology and sequels of abuse of alcohol*. Doctoral dissertation, University of Lund.
- Kendler, K.S.; Heath, A.C.; Neale, M.C.; Kessler, R.C. & Eaves, L.J. (1992). A population-based twin study of alcoholism in women. *JAMA*, 268, 1877-1882.
- Latham, R.W. (1985). Familial alcoholism: evidence from 237 alcoholics. *British Journal of Psychiatry*, 147, 54-57.
- Lewis, E.G.; Dustman, R.E. & Beck, E.C. (1972). Evoked response similarity in monozygotic, dizygotic, an unrelated individuals: A comparative study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32, 309-316.
- Mckenna, T. & Pickens, R. (1981). Alcoholic children of alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 42, 1021-1029.
- Midanik, L. (1983). Familial alcoholism and problem drinking in a national drinking practices survey. *Addictive Behaviors*, 8, 133-141.
- Noble, E.P. (1990). Alcoholic fathers and their sons: neuropsychological, electrophysiological, personality, and family correlates. In C.R. Cloninger & H. Begleiter (Eds.), *Genetics and Biology of Alcoholism* (pp. 159-174). Banbury Report 33: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Parsons, O.A.; Sinha, R. & Williams, H.L. (1990). Relationships between neuropsychological test performance and event-related potentials in alcoholic and nonalcoholic samples. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 14(5), 746-755.
- Patterson, B.W.; Williams, H.L.; McLean, G.A.; Smith, L.T. & Schaeffer, K.W. (1987). Alcoholism and family history of alcoholism: effects on visual and auditory event-related potentials. *Alcohol*, 4, 265-274.
- Penick, E.C.; Read, M.R.; Crowley, P.A. & Powell, B.J. (1978). Differentiation of alcoholics by family history. *Journal of Studies on Alcohol*, 39(11), 1944-1948.
- Penick, E.C.; Powell, B.J.; Bingham, S.F.; Liskow, B.I.; Miller, N.S. & Read, M.R. (1987). A comparative study of familial alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol*, 48(2), 136-146.
- Pfefferbaum, A.; Ford, J.M.; White, P.M. & Mathalon, D. (1991). Event-related potentials in alcoholic men: P3 amplitude reflects family history but not alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15(5), 839-850.

- Polich, J. & Burns, T. (1987). P300 from identical twins. *Neuropsychologia*, 49, 240-244.
- Porjesz, B. & Begleiter, H. (1983). Brain dysfunction and alcohol. In B. Kissin & H. Begleiter (Eds.), *The biology of alcoholism*: Vol 7 (pp. 415-483). New York: Plenum Press.
- Porjesz, B. & Begleiter, H. (1985). Human brain electrophysiology and alcoholism. In R.D. Tarter & D. Van Thiel (Eds.), *Alcohol and the brain* (pp. 139-182), New York: Plenum Press.
- Porjesz, B.; Begleiter, H.; Bihari, B. & Kissin, B. (1987). The N2 component of the event-related brain potential in abstinent alcoholics. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66, 121-131.
- Porjesz, B. & Begleiter, H. (1990) Event-related potentials in individuals at risk for alcoholism. *Alcohol*, 7, 465-469.
- Porjesz, B. & Begleiter, H. (En prensa). Neurophysiological factors associated with alcoholism. In W. Hunt & S.J. Nixon (Eds.), *Alcohol-Induced Brain Damage*. Human Studies.
- Prescott, C.A.; Hewitt, J.K.; Heath, A.C.; Truett, K.R.; Neale, M.C. & Eaves, L.J. (1994a). Environmental and genetic influences on alcohol use in a volunteer sample of older twins. *Journal of Studies on Alcohol*, 55, 18-33.
- Prescott, C.A.; Hewitt, J.K.; Truett, K.R.; Heath, A.C.; Neale, M.C. & Eaves, L.J. (1994b). Genetic and environmental influences on lifetime alcohol-related problems in a volunteer sample of older twins. *Journal of Studies on Alcohol*, 55, 184-202.
- Realmuto, G.; Begleiter, H.; Odencratz, J. & Porjesz, B. (1993). Event-related potential evidence of dysfunction in autonomic processing in abstinent alcoholics. *Biological Psychiatry*, 33, 594-601.
- Reed, R.; Grant, I. & Adams, K.M. (1987). Family history of alcoholism does not predict neuropsychological performance in alcoholics. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 11(4), 340-344.
- Ricc, T.; Fulker, D.; Defries, J.C. (1986). Multivariate path analysis of specific cognitive abilities in the Colorado Adoption Project. *Behav. Genet.*, 16, 107-116.
- Schaeffer, K.W.; Parsons, O.A. & Yohman, J.R. (1984). Neuropsychological differences between male familial and nonfamilial alcoholics and nonalcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 8(4), 347-351.
- Schaeffer, K.W.; Parsons, O.A. & Errico, A.L. (1988). Abstracting deficits and childhood conduct disorder as a function of familial alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12(5), 617-618.
- Schuckit, A.A. (1983). Alcoholic men with no alcoholic first-degree relatives. *American Journal of Psychiatry*, 140(4), 439-443.
- Schuckit, M.A. (1984). Relationship between the course of primary alcoholism in men and family history. *Journal of Studies on Alcohol*, 45(4), 334-338.
- Schuckit, M.A.; Smith, T.L.; Anthenelli, R. & Irwin, M. (1993). Clinical course of alcoholism in 636 male inpatients. *American Journal of Psychiatry*, 150, 786-792.
- Sinha, R.; Parsons, O.A. & Glenn, S.W. (1989). Drinking variables, affective measures and neuropsychological performance: familial alcoholism and gender correlates. *Alcohol*, 6, 77-85.
- Steinhauer, S.R.; Hill, S.Y. & Zubin, J. (1987). Event-related potentials in alcoholics and their first-degree relatives. *Alcohol*, 4, 307-314.
- Stabenu, J.R. (1984). Implications of family history of alcoholism, antisocial personality, and sex differences in alcohol dependence. *American Journal of Psychiatry*, 141(10), 1178-1182.
- Templer, D.I.; Ruff, C.F. & Ayers, J. (1974). Essential alcoholism and familial history of alcoholism. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 35, 655-657.
- Turner, J.; Parsons, O.A. (1988). Verbal and nonverbal abstracting —problem-solving abilities and familial alcoholism in female alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 49(3), 281-287.
- Volicer, B.J.; Volicer, L. & D'Angelo, N. (1983). Variation in length of time to development of alcoholism by family history of problem drinking. *Drug and Alcohol Dependence*, 12, 69-83.
- Volicer, L.; Volicer, B.J. & D'Angelo, N. (1984). Relationship of family history of alcoholism to patterns of drinking and physical dependence in male alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, 13, 215-223.
- Volicer, L.; Volicer, B.J. & D'Angelo, N. (1985). Assessment of genetic predisposition to alcoholism in males alcoholics. *Alcohol & Alcoholism*, 20(1), 63-68.
- Whipple, S.C.; Parker, E.S. & Noble, E.P. (1988). An atypical neurocognitive profile in alcoholic fathers and their sons. *Journal of Studies on Alcohol*, 49(3), 240-244.
- Whipple, S.C.; Beramn, S.M. & Noble, E.P. (1991). Event-related potentials in alcoholic fathers and their sons. *Alcohol*, 8, 321-327.

- Winokur, G.; Cadoret, R.; Dorzab, J. *et al.* (1971). Depressive disease: A genetic study. *Archives of General Psychiatry*, 24, 135-144.
- Worobec, T.G.; Turner, W.M.; O'Farrell, T.J.; Cutter, H.S.; Bayog, R.D. & Tsuang, M.T. (1990). Alcohol use by alcoholics with and without a history of parental alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 14(6), 887-892.
- Zucker, R.A. (1991). Developmental pathways to alcohol problems and alcoholism: evidence for multiple alcoholism and for time based variation in risk. Presented at the NIAAA working group on the development of alcohol-related problems in high risk youth: establishing linkage across biogenetic and psychosocial domains, Washington, D.C.

