

J. Cabanyes Truffino

Neuropsicología del síndrome de Korsakoff

Departamento de Neurología
Clínica Salvia
Madrid

La manifestación más importante del síndrome de Korsakoff es una desproporcionada alteración de la memoria en comparación con la afectación de otras funciones cognitivas. Lo más llamativo es la amnesia anterógrada tanto para información verbal como no verbal. La marcada sensibilidad a la interferencia es la característica principal del déficit mnésico que sufren estos pacientes. La amnesia retrógrada es también otra de las principales manifestaciones de este trastorno. Suele estar afectada la memoria autobiográfica y para acontecimientos públicos presentando un gradiente temporal. Las confabulaciones también pueden presentarse, pero no son específicas del síndrome de Korsakoff. Junto al desproporcionado déficit de memoria que define el trastorno, también se han observado diferentes grados de afectación de otras funciones cognitivas.

El objetivo de este trabajo es revisar las principales características neuropsicológicas del síndrome de Korsakoff y señalar algunas de las hipótesis sobre esas alteraciones.

Palabras clave:
Síndrome de Korsakoff. Amnesia. Memoria. Confabulaciones. Efecto *priming*. Nuevos aprendizajes.

Neurología 2004;19(4):183-192

Neuropsychology of Korsakoff's syndrome

The main manifestation of Korsakoff's syndrome is a disproportionate impairment in memory in comparison to other cognitive functions. Most prominent is anterograde amnesia for both verbal and nonverbal information. The marked sensitivity to interference is the main characteristic of memory impairment of these patients. Retrograde amnesia is also a typical feature of this disorder. Memory for autobiographical information as well as knowledge of public events and facts are affected and

they have a temporal gradient. Confabulations may also occur but they are not specific to Korsakoff's syndrome. Together with the disproportionate deficits in memory that define this disorder, different grades of involvement of other cognitive disorders are observed.

The aim of this paper is to review the most important neuropsychological features of Korsakoff's syndrome and to discuss the hypotheses on it.

Key words:
Korsakoff's syndrome. Amnesia. Memory. Confabulations. Priming effect. New learning.

INTRODUCCIÓN

En el año 1887 Korsakoff escribió el primer artículo de una serie en el que llamaba la atención sobre de un síndrome caracterizado por notables dificultades para llevar a cabo nuevos aprendizajes y por un importante déficit en el recuerdo de acontecimientos pasados, sin que se presentaran alteraciones en el nivel de conciencia y con una cierta integridad de otros procesos cognitivos.

Desde el principio, Korsakoff vinculó este cuadro clínico al alcoholismo crónico, aunque también lo describió en otras entidades.

Posteriormente se fue haciendo patente la estrecha relación entre el síndrome propuesto por Korsakoff y la encefalopatía aguda descrita unos años antes por Wernicke. En este sentido se constató la frecuente presentación secuencial de estas dos entidades, con un inicio agudo, caracterizado por el cuadro clínico identificado por Wernicke y un estado residual constituido por el síndrome de Korsakoff.

Al mismo tiempo se observó que los pacientes con alcoholismo eran especialmente susceptibles de desarrollar carencias de tiamina y que la encefalopatía de Wernicke revertía si se aportaba precozmente esa vitamina. Por el contrario, aquellos sujetos que habían desarrollado una encefalopatía de Wernicke y no recibían aportes de tiamina o se

Correspondencia:
Javier Cabanyes Truffino
Departamento de Neurología
Clínica Salvia
General López Pozas, 10
28036 Madrid
Correo electrónico: jcabanyes@clinicasalvia.es

Recibido el 4-11-03
Aceptado el 20-01-04

demoraba su administración quedaban con importantes secuelas que eran, fundamentalmente, las alteraciones neuropsicológicas descritas por Korsakoff^{1,2}.

El alcoholismo es la causa más frecuente de déficit de tiamina y, por tanto, el factor causal más importante del síndrome de Wernicke-Korsakoff. Sin embargo, también se ha descrito en otras causas de malnutrición y desnutrición como pueden ser los vómitos persistentes, el carcinoma gastrointestinal, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la alimentación parenteral o la diálisis³⁻⁶. Incluso se han descrito cuadros clínicos con las características del síndrome de Korsakoff, sin evidencia de déficit de tiamina, como consecuencia de lesiones diencefálicas y frontales⁷⁻¹⁰ o tras un hematoma subdural crónico¹¹.

En la actualidad, para muchos autores^{12,13}, el síndrome de Wernicke-Korsakoff es un continuo que se inicia con la encefalopatía de Wernicke y prosigue con un trastorno cognitivo grave, especialmente de la memoria, que es el que definió Korsakoff. Sin embargo, existen algunas controversias sobre la entidad y cierta confusión terminológica en la denominación de los cuadros clínicos.

La variabilidad de presentación del síndrome de Korsakoff es relativamente grande. De hecho hay algunos pacientes con cuadros de amnesia bastante puros y de comienzo abrupto, mientras que en otros la amnesia coexiste con un deterioro cognitivo global y severo. Además hay pacientes en los que las manifestaciones del síndrome de Korsakoff no se han presentado de forma aguda y no han sufrido episodios reconocibles de encefalopatía de Wernicke.

En general se admite que el desarrollo de un síndrome de Korsakoff puede seguir dos vías diferentes^{12,13}. En algunos casos el síndrome de Korsakoff aparece de forma brusca, generalmente, tras un episodio de encefalopatía de Wernicke. En otros casos el síndrome de Korsakoff surge de forma insidiosa a lo largo de un amplio período de tiempo. A veces en la evolución del síndrome de Korsakoff es posible identificar varios episodios de encefalopatía de Wernicke que suelen acentuar los síntomas, pero sin que muestren una clara relación causal¹⁴.

Algunos autores¹⁵ han postulado que los pacientes que desarrollan un síndrome de Korsakoff agudo tendrían una propensión genéticamente determinada a la deficiencia de tiamina. Por el contrario, los pacientes que desarrollan lentamente un síndrome de Korsakoff no sufrirían esa predisposición genética; la amnesia que presentan estaría vinculada fundamentalmente a la neurotoxicidad del alcohol y tendrían otros déficit cognitivos asociados. Con todo, estas afirmaciones requieren confirmación y contraste. En cualquier caso serían algunos aspectos más que remarcan la variabilidad evolutiva y de manifestaciones del síndrome de Korsakoff, pero que es necesario resaltar al estudiar las características clínicas y el perfil neuropsicológico de esta entidad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE KORSAKOFF

En el año 1965 Talland¹⁶ realizó una detallada descripción clínica de los pacientes con síndrome de Korsakoff que ha servido de referencia para otros muchos estudios. Según este autor, los pacientes con síndrome de Korsakoff presentan un marcado deterioro de la memoria reciente que contrasta notablemente con la conservación de detallados datos sobre aspectos antiguos de su vida. En general estos pacientes pueden dar bastante información sobre tiempos muy pretéritos de su biografía, como podría ser la infancia y la adolescencia, pero son incapaces de aportar datos sobre sucesos recientes, de tal modo que parece que sus vivencias se han congelado en el pasado. De hecho si se les pide datos sobre las personas con las que conviven o sobre las cosas con las que se relacionan en el presente las respuestas suelen ser vagas o evasivas.

La consecuencia psicopatológica de este trastorno de la memoria es una notable reducción del período vivencial del paciente que en el observador causa la impresión de que el fluir de su tiempo se detuvo varios años atrás sin haber vuelto a experimentar desde entonces nada nuevo, ningún otro suceso ni otros cambios¹⁷.

La característica fundamental del síndrome de Korsakoff es, pues, una amnesia anterógrada, tanto para información verbal como no verbal, que se traduce en notables dificultades para aprender nuevos nombres, caras y hechos. Estos pacientes son capaces de repetir correctamente la nueva información que se les suministra, pero la pierden transcurrido un breve tiempo^{12,13}. Este hecho pone de manifiesto que no tienen alteraciones en el nivel de conciencia y que son capaces de prestar suficiente atención. Por tanto, los problemas de memoria que presentan son primarios y no consecuencia de una interferencia en la actividad mnésica¹⁸.

Con todo, en los pacientes con síndrome de Korsakoff las importantes alteraciones que sufren en el ámbito de la afectividad y las funciones ejecutivas son mucho más devastadoras que los problemas de memoria. Con frecuencia estos pacientes presentan un aplanamiento afectivo y carecen del impulso para el inicio de actividades, lo que supone una pérdida de espontaneidad e iniciativa^{12,13,19,20}.

En general los pacientes con síndrome de Korsakoff responden a las preguntas que se les formulan de una forma breve, escueta y superficial, con escasa extensión y sin apenas elaboración. Al mismo tiempo es habitual observar que estos pacientes no realizan ningún esfuerzo por mantener una conversación y si no se les interpela permanecen en silencio por tiempo indefinido sin que esa situación les ocasione ningún tipo de inquietud. En algunos casos la actitud es aparentemente la contraria, mostrando una gran locuacidad. Sin embargo, el contenido de su discurso está plagado de repeticiones sobre las que vuelve de forma reiterativa sin tener conciencia de ello.

En los pacientes con síndrome de Korsakoff los acontecimientos cotidianos pueden despertar una adecuada respuesta emotiva, pero desaparece rápidamente al cambiar de tema o como consecuencia de una distracción. Cuando no tienen estímulos externos pueden permanecer largo tiempo sin hacer nada. Por el contrario, cuando existe algún estímulo indefinido que mueve a hacer cosas comienzan a desarrollar una actividad que puede llegar a ser intensa, pero es carente de sentido. De hecho estos pacientes demuestran grandes dificultades para organizar su actividad y seguir un plan concreto^{20,21}.

Habitualmente los pacientes con síndrome de Korsakoff están orientados en el espacio, sin evidenciarse alteraciones en la identificación de su ubicación topográfica y espacial. Con frecuencia logran tener una suficiente orientación temporal por características del contexto donde se mueven, pero tienen notables dificultades en estimar el paso del tiempo y la duración de los eventos^{22,23}. Cuando se les pregunta por la edad son capaces de decir correctamente su fecha de nacimiento, pero son incapaces de decir los años que tienen a menos que efectúen un laborioso cálculo mental.

Una característica muy típica de los pacientes con síndrome de Korsakoff es la ausencia de una verdadera comprensión de su problema. Así, habitualmente desconocen las causas, consecuencias y características del trastorno mnésico que padecen. La mayoría de estos pacientes no tienen conciencia de su déficit de memoria y llegar a negar el problema aun ante la evidencia de los hechos. En algunos casos admiten que tienen dificultades para recordar nombres y datos, pero minusvaloran su intensidad y sus consecuencias. Además, normalmente, no exteriorizan ningún tipo de inquietud o expresión de disgusto al fracasar en los tests de memoria que se les aplica^{12,24}.

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DEL SÍNDROME DE KORSAKOFF

El síndrome de Korsakoff no presenta un patrón neuropsicológico homogéneo y constante, si bien se admite que existe un perfil, más o menos habitual, que permite fundamentar el diagnóstico clínico²⁵.

Indudablemente el déficit neuropsicológico más aparente en el síndrome de Korsakoff son las alteraciones de la memoria. Sin embargo, estas alteraciones no son las únicas, y en bastantes ocasiones no son las más limitantes.

Trastornos de la memoria

Los trastornos mnésicos en el síndrome de Korsakoff son importantes y afectan a diferentes modalidades de la memoria, como son el recuerdo diferido de frases, la reproducción demorada de figuras geométricas y el aprendizaje de pares asociados en ensayos sucesivos^{26,27}.

Estos datos, junto con las manifestaciones clínicas, ponen de relieve la existencia una alteración en la fijación y el manejo de la información del presente, que es la responsable de la amnesia anterógrada que define al síndrome de Korsakoff.

Desde la perspectiva de la neuropsicología cognitiva las alteraciones de la memoria pueden deberse a problemas en la selección y registro de la información, en su adquisición y codificación, en el almacenamiento de esos datos o en la recuperación del material mnésico. La memoria primaria, o a corto plazo, engloba los procesos de retención temporal de la información codificada. Por su parte, la memoria secundaria, o a largo plazo, representa la consolidación de la información y supone su almacenamiento a largo plazo y la posibilidad de recuperar esos datos²⁸⁻³⁰.

Problemas en la memoria primaria

En los pacientes con síndrome de Korsakoff las dificultades en la memoria primaria son un tema controvertido, pero sobre el cual hay datos interesantes. La mayor parte de los estudios han utilizado el span digital del WAIS-R para llevar a cabo esta evaluación y no han encontrado alteraciones^{17,31,32-34}. Sin embargo, cuando se utilizan tareas de memoria primaria con interferencias o distractores se observa un rápido descenso en la exactitud del recuerdo que, además, es significativamente más marcado en los pacientes con síndrome de Korsakoff que en otras entidades clínicas que presentan amnesia¹⁷.

En la tarea de memorización de una lista de palabras el denominado efecto de posición en la serie se ha empleado para diferenciar entre el almacenamiento en la memoria a corto y a largo plazo²⁹. Generalmente se recuerdan mejor las palabras que están al final (efecto recencia) y al principio (efecto primacia) de la serie. En cambio, las que se encuentran en la mitad de la lista de palabras se recuerdan peor. Se considera que las palabras del final de la lista se almacenan en la memoria a corto plazo, por lo que un efecto de recencia normal señala una memoria a corto plazo conservada. Por el contrario se asume que las palabras situadas al principio de la lista son consolidadas y almacenadas en la memoria a largo plazo, donde los distractores tiene un papel poco relevante^{16,29}. En pacientes con síndrome de Korsakoff algunos autores han encontrado conservado el efecto recencia y alterado el de primacia³⁵. Este hallazgo apuntaría a que la memoria primaria está indemne, mientras que la memoria secundaria es deficitaria. Sin embargo, otros autores³¹ si que encuentran un déficit en el efecto recencia y observan un claro descenso de los rendimientos en las tareas con distractores en los pacientes con síndrome de Korsakoff. Las diferencias en la metodología empleada y en las características clínicas de las muestras son, muy probablemente, las causas de esta disparidad de resultados. Es muy probable que los distractores utilizados tengan un diferente poder de inhibición del proceso de revalidación o «ensayo» postulado en la memoria primaria, condicionando distintos

rendimientos. Con todo, si se controla suficientemente esa variable se constata que la mayoría de los pacientes con síndrome de Korsakoff presentan un claro déficit en este tipo de memoria que contrasta con lo observado en otros tipos de amnesia^{33,34,36}. Al mismo tiempo estos datos sugieren que los pacientes con síndrome de Korsakoff tienen una mayor vulnerabilidad a los distractores que otros tipos de pacientes con amnesia, lo que se relaciona con las dificultades encontradas en la memoria de trabajo^{37,38}. En este sentido también se ha señalado una alteración en el nivel de búsqueda del recuerdo como otro factor más que interviene en los problemas de memoria de estos pacientes³⁹.

En definitiva se admite que los pacientes con síndrome de Korsakoff tienen dificultades en la memoria primaria, si bien esta alteración no explica todos sus problemas mnésicos.

Déficit en la memoria secundaria

En el síndrome de Korsakoff los datos de investigación más consistentes son los que muestran un déficit en la memoria secundaria, poniendo de manifiesto alteraciones en el almacenamiento a largo plazo o en el acceso a esa información. Desde el punto de vista clínico los defectos de memoria más llamativos del síndrome de Korsakoff son los que afectan a la memoria secundaria.

Durante bastantes años los trabajos de Warrington y Weiskrantz^{41,42} plantearon la hipótesis de considerar la amnesia como un fracaso en la recuperación del material aprendido. Esta hipótesis nació como consecuencia de los resultados obtenidos en varios trabajos de investigación con sujetos que sufrían amnesia de diferentes tipos y de distintas etiologías. El resultado más revelador fue que estos pacientes eran capaces de recordar contenidos anteriormente presentados cuando se empleaba el denominado método de entrada parcial de información. Este método, desarrollado por Warrington y Weiskrantz⁴¹, consiste en ir presentando la información de forma gradualmente progresiva hasta terminar suministrándola completamente. En los pacientes con amnesia los sucesivos ensayos con este método ponían de manifiesto una progresiva anticipación en el reconocimiento de la información, permitiendo afirmar que poseían un cierto grado de capacidad mnésica, lo cual era completamente impensable cuando se evaluaba esta función con métodos directos de recuerdo. En consecuencia, el problema de amnesia parecía deberse a una alteración en la capacidad de recuperar la información. Es decir, los sujetos con amnesia adquirirían normalmente la información (no habría déficit en la codificación y el almacenamiento), pero serían incapaces de traer de nuevo a la conciencia esa información cada vez que es requerida.

Gran parte de los estudios llevados a cabo en los pacientes con síndrome de Korsakoff han pretendido confirmar la hipótesis de una alteración en la capacidad de recuperación de la información almacenada. Sin embargo, los

datos obtenidos sugieren que los pacientes con síndrome de Korsakoff presentan dificultades tanto en el almacenamiento completo de la información codificada como en su recuperación^{12,13,43}. Esto mismo se sugiere al estudiar específicamente la memoria prospectiva de estos pacientes que es marcadamente deficitaria⁴⁴.

Con independencia de la forma de presentación de la información, los pacientes con síndrome de Korsakoff dan respuestas vagas y muy imprecisas en las tareas de recuerdo y reconocimiento. Algunos trabajos⁴⁵ planteaban la existencia de una alteración en el reconocimiento por un posible daño en los procesos de la memoria implícita; sin embargo, los datos obtenidos posteriormente no confirman esta hipótesis^{46,47}, sugiriendo que el reconocimiento y el recuerdo son procesos muy estrechamente relacionados.

En la misma línea que la planteada con las dificultades en la memoria primaria se ha sugerido que los problemas en la memoria secundaria, observados en los pacientes con síndrome de Korsakoff están relacionados con una mayor sensibilidad a la interferencia. En este sentido se ha estudiado la capacidad de liberarse de la interferencia proactiva en los pacientes con síndrome de Korsakoff. La metodología clásica consiste en el recuerdo libre e inmediato de listas de palabras de una misma categoría, a excepción de la última lista que contiene palabras de una categoría diferente a las anteriores. En los sujetos sanos los rendimientos en el recuerdo de las palabras disminuyen progresivamente por un efecto de interferencia. Sin embargo, al introducir una nueva categoría de palabras el recuerdo recupera los rendimientos obtenidos con la primera lista de palabras. En los pacientes con síndrome de Korsakoff se observa que tienen notables dificultades para liberarse de la interferencia y, consecuentemente, sus rendimientos no mejoran al cambiar de categoría. Por contraste, esta dificultad no se ha observado en otros tipos de amnesia^{24,48}.

La dificultad para liberarse de las interferencias puede atribuirse a un problema en la codificación o en la capacidad de recuperación de la información pero más bien parece estar relacionada con la adopción de metaestrategias mnésicas inadecuadas^{17,27}.

Dificultades en la memoria episódica

Los pacientes con síndrome de Korsakoff no presentan pérdida significativa de información vinculada a conocimientos o habilidades (memoria de procedimientos). Por el contrario, estos pacientes tienen una marcada pérdida de información sobre sucesos o eventos (memoria episódica), lo que pone de manifiesto su especial vulnerabilidad para este tipo de memoria⁴⁹.

En esa línea algunos autores han podido observar que estos pacientes confunden, en un doble sentido, la frecuencia de los eventos con su ubicación temporal: por un lado, in-

terpretan como más recientes los eventos más frecuentes, y por otro lado, juzgan como más frecuentes los eventos que tienen más recientes^{37,50}. Es decir, los pacientes con síndrome de Korsakoff muestran alteraciones en el procesamiento de la temporalidad que dificulta la discriminación entre el número y el momento.

En consecuencia, al menos parte de los problemas mnésicos que presentan los pacientes con síndrome de Korsakoff parece que se deben a dificultades para ordenar temporalmente los eventos⁴². A su vez las alteraciones en la secuenciación temporal se atribuyen a una afectación de las estructuras frontales, lo que señala que las estructuras diencefálicas no son las únicas implicadas en la amnesia del síndrome de Korsakoff⁵¹.

Por su parte, los aspectos espaciales de la memoria episódica también parecen estar deficitarios en el síndrome de Korsakoff. De hecho, en estos pacientes se ha encontrado que la memoria para la localización de objetos es deficitaria por alteraciones en el procesamiento tanto de las coordenadas espaciales como de la información asociada a la localización, junto con problemas en la integración tridimensional⁵².

En definitiva, se puede afirmar que los pacientes con síndrome de Korsakoff presentan alteraciones en la memoria episódica con afectación preferente de la memoria vinculada al contexto y, particularmente, de la secuenciación temporal.

Amnesia retrógrada

Además de la amnesia anterógrada que caracteriza al síndrome de Korsakoff también es frecuente observar problemas en la memoria sobre hechos anteriores al desarrollo del trastorno^{12,13}. Como nota característica, la amnesia retrógrada que sufren estos pacientes posee un claro gradiente temporal, es decir, una correlación entre la dificultad mnésica y la posición temporal del hecho. Así, es fácil constatar que son capaces de recuperar información muy pretérita, pero fracasan notablemente cuando tienen que manejar datos del pasado más reciente. En general el recuerdo que tienen estos pacientes sobre su infancia y adolescencia es notablemente mayor que el que poseen sobre información recientemente adquirida^{17,53}. La gradualidad de la amnesia retrógrada de los pacientes con síndrome de Korsakoff presenta un escalonamiento que es mucho más marcado que el que se puede observar en los pacientes con enfermedad de Alzheimer⁵³. Además, la amnesia retrógrada que se observa en el síndrome de Korsakoff es significativamente mayor que la que se puede constatar en pacientes con alcoholismo crónico que no sufren este trastorno⁵⁴.

Con todo, la extensión y gradación de la amnesia es bastante variable de unos pacientes a otros. Además cuando la amnesia retrógrada se analiza en función de los recursos contextuales también muestra un gradiente tempo-

ral. De este modo cuando se aportan datos del contexto los pacientes con síndrome de Korsakoff presentan menos ventajas en el recuerdo de la información reciente que en el de la antigua⁵⁵. Esto sugiere que en estos pacientes el déficit en la memoria sobre hechos pasados se relaciona con un problema en el almacenamiento de la información más que con una alteración en la recuperación de la información.

La amnesia anterógrada y la retrógrada se dan conjuntamente en el síndrome de Korsakoff, si bien no siempre muestran el mismo grado de severidad. Por otra parte es indudable que la amnesia anterógrada tiene un papel muy importante en la extensión y gradación de la amnesia retrógrada de los pacientes con síndrome de Korsakoff. En concreto, la amnesia anterógrada contribuye al carácter gradual de la amnesia retrograda al interferir de forma significativa los nuevos aprendizajes. A pesar de esto se han descrito casos en los que existe una marcada amnesia anterógrada sin fallos en la memoria remota^{55,56}.

Confabulaciones

Una manifestación clínica frecuentemente relacionada con el síndrome de Korsakoff es la confabulación. Este fenómeno ha sido definido por Knight y Longmore¹⁷ como «propensión a fabricar memorias». Es decir, la confabulación consiste en el «llenado de lagunas mnésicas» con contenidos elaborados a partir de datos irreales o de la fantasía, sin conciencia de su falta de veracidad.

Según Kopelman⁵⁷ se pueden distinguir dos tipos de confabulación: espontáneas y provocadas. Las confabulaciones espontáneas son producciones, fantásticas y mantenidas que surgen sin desencadenantes externos. En estos casos el paciente relata espontáneamente historias irreales y bizarras, repletas de contenidos fantasiosos. Por su parte, las confabulaciones provocadas son recuerdos recientes o antiguos que surgen ante un requerimiento externo, pero sufriendo una transposición temporal, si bien guardan suficiente coherencia con su nueva ubicación y poseen un cierto carácter de verosimilitud.

Las confabulaciones espontáneas se relacionan con demencias o con lesiones frontales importantes, pero también se han descrito en la encefalopatía de Wernicke. Por el contrario, las confabulaciones provocadas son más típicas de los pacientes con síndrome de Korsakoff^{12,57}.

Las confabulaciones provocadas tienen un gran parecido con lo que se puede observar en sujetos normales cuando rememoran hechos sucedidos mucho tiempo atrás. Por esta razón las confabulaciones provocadas serían, simplemente, la manifestación de un sistema de memoria marcadamente afectado, pero no propiamente un elemento psicopatológico nuevo. En bastantes casos este tipo de confabulaciones pueden atribuirse a una alteración en la secuenciación temporal que induce una distorsión del con-

texto temporal de los eventos. Por tanto este tipo de confabulaciones serían causadas por alguna alteración en los procesos de monitorización de la realidad, tales como la discriminación temporal, la identificación del origen del recuerdo o la autoinducción del recuerdo^{58,59}.

En el síndrome de Korsakoff se dan, con bastante frecuencia, formas discretas de confabulación, como pueden ser breves elaboraciones falsas pero coherentes con las características de la persona y de su situación. En otros casos no se produce una elaboración de material mnésico nuevo sino que la confabulación adopta las características de una transposición o condensación de acontecimientos sucedidos hace bastante tiempo pero que se trasladan al momento presente. De forma muy excepcional la intensidad y las características de la confabulación son tales que pueden confundirse con una idea delirante.

Con todo, la mayoría de los pacientes con síndrome de Korsakoff responden a las preguntas que se les formulan sobre su vida reciente diciendo que no recuerdan lo que se les pregunta, sin introducir elementos fabulatorios ni mostrar inquietud por no poder dar una respuesta.

Alteraciones de la metamemoria

La metamemoria representa el conocimiento que el sujeto tiene sobre su propia actividad mnésica²⁹. Así, por ejemplo, una parte de la metamemoria es saber si se posee determinada información mnésica y si está disponible. En este tipo de actividad intervienen complejos procesos cognitivos y afectivos.

Los trabajos de Shimamura y Squire⁶⁰ mostraron que los pacientes con síndrome de Korsakoff presentan un notable déficit en la metamemoria que es independiente de la amnesia que sufren. Este hallazgo vuelve a poner de relieve que las alteraciones observadas en los pacientes con síndrome de Korsakoff no se limitan a la amnesia que les caracteriza^{12,13}.

Nuevos aprendizajes

En este punto es interesante recordar la distinción que introdujo Squire⁶⁹ señalando las diferencias entre el aprendizaje independiente del contexto, denominado procedimental, y el aprendizaje condicionado por el contexto, que llamó declarativo. De acuerdo con esta distinción los pacientes con síndrome de Korsakoff tienen notables dificultades en el aprendizaje declarativo, pero no muestran problemas significativos en el aprendizaje procedimental⁶¹. La amnesia anterógrada imposibilita casi completamente cualquier nuevo aprendizaje en estos pacientes; sin embargo, se ha constatado que tienen conservada la capacidad de aprender nuevas habilidades motoras o perceptivas⁶¹.

En el estudio de la memoria el efecto *priming* representa las consecuencias sobre el recuerdo (facilitación o interferencia) que tiene la exposición previa a determinados estímulos²⁹⁻³¹. Así, por ejemplo, se recuerda mejor una lista de palabras que ha sido precedida por otra semánticamente relacionada que cuando ambas listas no tienen ninguna relación. Este hecho se puede explicar aduciendo que durante esa tarea se activa la representación de cada vocablo y la de todos los conceptos semánticamente asociados, haciéndolos temporalmente más accesibles³⁰. Una de las características de este fenómeno es que se adelanta al conocimiento consciente o explícito. Al estudiar el efecto *priming* semántico en los pacientes con síndrome de Korsakoff se observa que presentan la misma tendencia que los sujetos del grupo control, aun cuando su amnesia es importante y, por tanto, les hace escasamente conscientes de la influencia de este fenómeno en la tarea que realizan^{62,63}. La integridad del efecto *priming* sugiere que los pacientes con síndrome de Korsakoff tienen relativamente conservada su memoria para los eventos, pero no tienen capacidad para generar formas conscientes de recuerdo. De hecho, muchos pacientes con síndrome de Korsakoff llevan a cabo los procesos de reconocimiento como tareas perceptivas sin tener conciencia de haber experimentado episodios previos de aprendizaje⁶⁴. En cualquier caso, el efecto *priming* es algo que se ha seguido constando como indemne en sujetos con amnesia y, particularmente, en pacientes con síndrome de Korsakoff⁶⁶⁻⁶⁷, lo que indica que estos pacientes sufren un deterioro del acceso explícito a la información almacenada, pero mantienen conservada la vía implícita. Con todo, en los pacientes con síndrome de Korsakoff la integridad de esta vía de aprendizaje no parece que sea completa⁶⁸.

Por todo lo anterior, a pesar de los problemas de memoria que presentan los pacientes con síndrome de Korsakoff, la capacidad de aprender nueva información no está completamente deteriorada. En este sentido los pacientes con síndrome de Korsakoff son capaces de seguir instrucciones y de continuar con tareas. Los conocimientos sobre lo que tienen que hacer no se pierden con el paso del tiempo, si bien cuando se produce una interrupción en el desarrollo de una tarea no son capaces de continuar donde la dejaron^{62,63}.

Otras alteraciones neuropsicológicas

Los déficits neuropsicológicos observados en los pacientes con síndrome de Korsakoff no se limitan al área de la memoria ni se asocian exclusivamente a tareas que requieren la adquisición de nueva información. Con frecuencia se detectan severas dificultades en la formación de conceptos y problemas en algunas tareas perceptivas complejas¹². Igualmente es posible encontrar dificultades en la fluencia verbal, el mantenimiento de la atención y la secuenciación temporal⁷⁰. También se han encontrado dificultades en la planificación y resolución de problemas y en tareas perceptivas y visuoespaciales que requieren discriminación y clasificación de estímulos visuales complejos^{7,48,71}.

Por otra parte, una característica de los pacientes con síndrome de Korsakoff es la de realizar mejor las tareas que no tienen tiempo de ejecución, en las que el estímulo permanece delante del sujeto y no se requieren nuevos aprendizajes⁷. En la misma línea, las tareas que se realizan con habilidades anteriormente aprendidas se llevan a cabo sin problemas. Así, por ejemplo, estos pacientes no presentan dificultades en el empleo del lenguaje ni en las asociaciones semánticas. Por el contrario, tienen graves dificultades con tareas que no les son familiares. En este sentido pueden llegar a aprender habilidades rutinarias simples, pero son incapaces de llevar a cabo tareas que requieren el almacenamiento de información y su empleo en acciones planificadas⁷².

Un reciente estudio⁷³ ha observado dificultades en la estimación cognitiva en los pacientes con síndrome de Korsakoff. Esta función representa la capacidad de ponderar una variable determinada, como puede ser el peso, el tamaño o el tiempo. Consecuentemente, la estimación cognitiva interviene de forma notable en el desarrollo de actividades de la vida diaria y su déficit lleva consigo repercusiones importantes en ese ámbito.

Algunos aspectos neuropsicológicos de la afectividad también se han identificado como anómalos en el síndrome de Korsakoff. Así, en estos pacientes se han encontrado alteraciones significativas en la evaluación de la capacidad de detección y discriminación de las respuestas afectivas⁷⁴. También de un modo más específico se han hallado dificultades en la interpretación del significado afectivo de la prosodia cuando los pacientes no disponen de indicadores semánticos o contextuales⁷⁵. Estos hallazgos explicarían parte de la indiferencia observada en muchos de los pacientes con síndrome de Korsakoff.

El conjunto de las características neuropsicológicas señaladas sugieren una disfunción de las estructuras frontales. De hecho los pacientes con síndrome de Korsakoff tienen rendimientos más bajos que los grupos control y que pacientes con otros tipos de amnesia en diferentes tareas sensibles a las lesiones frontales; concretamente, en el Test de Wisconsin, en la forma B del Trial Test y en la Figura Compleja de Rey^{7,39,48,71,76}. En la mayoría de estas pruebas los pacientes con síndrome de Korsakoff, al igual que los que presentan lesiones frontales, tienen dificultades en la iniciación y presentan problemas de perseveración.

Además, la marcada apatía y la falta de iniciativa observada en los pacientes con síndrome de Korsakoff recuerda la que se puede encontrar en bastantes sujetos con lesión frontal¹⁷. De la misma forma, las dificultades en la secuenciación temporal es otra de las características habituales de la lesión frontal. Igualmente, los problemas en la metamemoria son frecuentes en los pacientes con lesiones frontales y, por el contrario, no se observan en otros tipos de amnesia²⁹.

Por su parte hay varios estudios de neuroimagen que señalan alteraciones en los lóbulos frontales de los pacientes con síndrome de Korsakoff⁷⁷⁻⁸⁰.

En definitiva, los pacientes con síndrome de Korsakoff presentan un déficit cognitivo amplio, no limitado al ámbito de la memoria y, en gran medida, relacionado con una disfunción ejecutiva^{81,82}.

DIFERENCIAS CON OTRAS AMNESIAS

Como se ha ido señalando, la amnesia del síndrome de Korsakoff presenta características neuropsicológicas bastante variadas, identificándose fallos en el almacenamiento de la información, dificultades en la codificación y consolidación y problemas en la recuperación del material mnésico, si bien la participación concreta de cada una de estas alteraciones no está plenamente dilucidada⁴³.

En conjunto, los trastornos de la memoria observados en los pacientes con síndrome de Korsakoff difieren de los que se han identificado en otras causas de amnesia, especialmente las que se asocian a lesiones temporales. De forma particular las alteraciones en los lóbulos frontales determinan unas características singulares de la amnesia del síndrome de Korsakoff que difiere de la secundaria a lesiones estrictamente diencefálicas o temporales⁸³. Así, por ejemplo, los pacientes con síndrome de Korsakoff tienen rendimientos significativamente más bajos que los pacientes con amnesia por lesión temporal en las tareas de ordenación temporal^{52,83}.

Por otra parte, como se ha comentado, los pacientes con síndrome de Korsakoff también se diferencian de los sujetos con lesiones frontales en la capacidad de liberarse de la interferencia proactiva que está notablemente disminuida en los primeros y conservada en los segundos⁴⁸.

Además, en el síndrome de Korsakoff se encuentran problemas visuoperceptivos y dificultades en la resolución de problemas que son consistentes con los antecedentes de alcoholismo crónico. Sin embargo, como se ha señalado, las características de la amnesia que sufren estos pacientes son distintas de las observadas en sujetos con alcoholismo crónico sin síndrome de Korsakoff^{82,84,85}. Ambos grupos de pacientes presentan similitudes en la alteración de la memoria anterógrada, si bien la intensidad es significativamente mayor en el síndrome de Korsakoff. Por el contrario, la alteración en la memoria retrógrada es claramente diferente entre unos y otros pacientes, tanto cualitativa como cuantitativamente. Además, las alteraciones en las funciones ejecutivas son notables y extensas en los pacientes con síndrome de Korsakoff, mientras que discretas y limitadas a las tareas de respuestas alternantes en los pacientes con alcoholismo crónico⁸².

En conjunto, el síndrome de Korsakoff no se restringe a una amnesia, más o menos compleja, sino que presenta otras alteraciones cognitivas y algunos cambios en la esfera afectiva que no suelen estar presentes en otros tipos de amnesia, ni tampoco en las secuelas neuropsicológicas del alcoholismo crónico⁸⁵. Es muy posible que estas características

diferenciales estén relacionadas con el contexto clínico en el que se suele dar el síndrome de Korsakoff: pacientes con una larga historia de alcoholismo crónico al que frecuentemente se asocian deficiencias nutricionales y otras patologías relacionadas con el consumo etílico. Sin embargo, para poder afirmar esta hipótesis son necesarios estudios específicos con una metodología muy rigurosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Cutting J. The relationship between Korsakoff's syndrome and «alcoholic dementia». *Br J Psychiatry* 1978;132:240-51.
- Lishman WA. Alcohol and the brain. *Br J Psychiatry* 1990;156: 635-44.
- Parkin AJ, Blunden J, Rees JE, Hunkin NM. Wernicke-Korsakoff syndrome of non-alcoholic origin. *Brain Cogn* 1991;15:69-82.
- Heye N, Terstegge K, Sirtl C, McMonagle U, Schreiber K, Meyer-gessner M. Wernicke's encephalopathy: causes to consider. *Intensive Care Med* 1994;20:282-6.
- Guisado J, Carbonell C, Donaire L, de Miguel J, Vaz F. Síndrome de Wernicke-Korsakoff: tumor maligno como factor desencadenante. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29:279-81.
- Deb S, Law-Min R, Fearnley D. Wernicke-Korsakoff syndrome following small bowel obstruction. *Behav Neurol* 2001-2002; 13:89-94.
- Kopelman MD. The Korsakoff syndrome. *Br J Psychiat* 1995; 166:154-73.
- DeLuca J, Diamond BJ. Aneurysm of the anterior communicating artery: a review of neuroanatomical and neuropsychological sequelae. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17:100-21.
- Torgovnick J, Arsura EL, Lala D. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis presenting as a Wernicke's encephalopathy-like syndrome. *Neurology* 2000;55:1910-3.
- Coth C, Voll C, Macaulay R. Primary CNS lymphoma as a cause of Korsakoff syndrome. *Surg Neurol* 2002;57:45-5.
- Inagaki T, Shimizu Y, Tsubouchi K, Momose I, Miyaoka T, Mizuno S, et al. Korsakoff syndrome following chronic subdural hematoma. *Gen Hosp Psychiatr* 2003;25:364-6.
- Verfaellie M. Korsakoff syndrome. En: Gilman S, editor. *Medlink neurology*. San Diego: Medlink Corporation, 2004. Disponible en: www.medlink.com.
- Kramer JH, Bihrl S, Miller BL. Alcohol-induced dementias. En: Gilman S, editor. *Medlink neurology*. San Diego: Medlink Corporation, 2004. Disponible en: www.medlink.com.
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49: 341-5.
- Martin PR, McCool BA, Singleton CK. Genetic sensitivity to thiamine deficiency and development of alcoholic organic brain disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:31-7.
- Talland GA. *Deranged memory*. Nueva York: Academic Press, 1965.
- Knight RG, Longmore BE. The Wernicke-Korsakoff syndrome. En: Knight RG, Longmore BE, editores. *Clinical neuropsychology of alcoholism*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers 1994; p. 267-311.
- Butters N, Cermak LS. *Alcoholic Korsakoff's syndrome: an information processing approach to amnesia*. Nueva York: Academic Press, 1980.
- Jones DC, Houts R. Parental drinking, parent-child communication and social skills in young adults. *J Stud Alcohol* 1992;53:48-56.
- Morgenstern J, Bates ME. Effects of executive function impairment on change processes and substance use outcome in 12-step treatment. *J Stud Alcohol* 1999;60:1-10.
- Bates ME, Convit A. Neuropsychology and neuroimaging of alcohol and illicit drug abuse. En: Caley A, editor. *Assessment of neuropsychological function in psychiatric disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1999; p. 373-445.
- Caine DA, Halliday GM, Krill JJ, Haper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:51-60.
- Sullivan EV, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A. Speed and efficiency but not accuracy or timing deficits of limb movements in alcoholic men and woman. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:705-13.
- Bates ME, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Neuropharmacol* 2002;10:193-212.
- Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition*. Philadelphia: Davis, 1989.
- Shimamura AP, Squire LR. Korsakoff's syndrome: the relationship between anterograde amnesia and remote memory impairment. *Behav Neurosci* 1989;100:165-70.
- Fals-Stewart W, Bates ME. The neuropsychological test performance of drug-abusing patients: an examination of latent cognitive abilities and associated risk factors. *Exp Clin Pharmacol* 2003;11:34-45.
- Zaidel DW. Long-term semantic memory in the two cerebral hemispheres. En: Trevarthen C, editor. *Brain circuits and functions of the mind*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
- Lezak MD. *Neuropsychological assessment*, 3rd ed. Nueva York: Oxford University Press, 1995.
- Parkin J. The structure and mechanisms of memory. En: Rapp B, editor. *The handbook of cognitive neuropsychology*. Philadelphia: Psychology Press, 2000; p. 399-422.
- Cermak LS. *Human memory and amnesia*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates Inc, 1982.
- Cermak LS, Butters N, Goodglass H. The extent of memory loss in Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 1971;9:307-15.
- Leng NRC, Parkin AJ. A etiological variation in the amnesic syndrome: comparisons using the Brown-Peterson task. *Cortex* 1989;25:251-60.
- Longmore BE, Knight RG. The effect of intellectual deterioration on retention deficits in amnesic alcoholics. *J Abnor Psychol* 1988; 97:448-54.
- Baddeley AD, Warrington EK. Amnesia and the distinction between long and short-term memory. *J Verb Learn Verb Behav* 1970; 9:176-89.
- Hochhalter AK, Joseph B. Differential outcomes training facilities memory in people with Korsakoff and Prader-Willi syndromes. *Integr Physiol Behav Sci* 2001;36:196-204.
- Mimura M, Kinsbourne M, O'Connor M. Time estimation by patients with frontal lesions and by Korsakoff amnesics. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:517-28.

38. Pfefferbaum A, Desmond J, Galloway C, Menon V, Glover GH, Sullivan EV. Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2001;14:7-20.
39. Kixmiller JS, Verfaellie MM, Mather MM, Cermak LS. Role of perceptual and organizational factors in amnesics' recall of the Rey-Osterrieth complex figure: a comparison of three amnesic groups. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:198-207.
40. Warrington EK, Weiskrantz L. A new method of testing long-term retention with special reference to amnesic patients. *Nature* 1968;217:972-4.
41. Warrington EK, Weiskrantz L. Amnesic syndrome: consolidation or retrieval? *Nature* 1970;228:628-30.
42. Shaw C, Aggleton JP. The ability of amnesic subjects to estimate time intervals. *Neuropsychologia* 1994;37:857-73.
43. Verfaellie M, Cermak LS. Wernicke Korsakoff and related nutritional disorders of the nervous system. En: Feinberg TE, Farah MJ, editores. *Behavioral neurology and neuropsychology*. New York: McGraw Hill, 1996:609-19.
44. Brunfaut E, Vanoverberghe V, d'Ydewalle G. Prospective remembering of Korsakoffs and alcoholics as a function of the prospective-memory and on-going tasks. *Neuropsychologia* 2000;38:975-84.
45. Hirst W, Johnson MK, Phelps EA, Volpe BT. More on recognition and recall in amnesics. *J Exp Psychol Learn Mem Cog* 1988;14:758-62.
46. Haist F, Shimamura AP, Squire LR. On the relationship between recall and recognition memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cog* 1992;18:691-702.
47. Verfaellie M, Keane MM, Cook SP. The role of explicit memory in cross-modal priming: an investigation of stem completion priming in amnesia. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001;1:222-8.
48. Squire LR. Comparisons between forms of amnesia: some deficits are unique to Korsakoff's syndrome. *J Exp Psychol Learn Mem Cog* 1982;8:560-71.
49. Candel I, Jelicic M, Merckelbach H, Wester A. Korsakoff patients' memories of September 11, 2001. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:262-5.
50. Meudell PR, Mayes AR, Ostergaard A, Pickering A. Recency and frequency judgements in alcoholic amnesics and normal people with poor memory. *Cortex* 1985;21:487-511.
51. Parkin AJ. Functional significance of etiological factors in human amnesia. En: Squire LR, Butters N, editores. *Neuropsychology of memory*, 2nd ed. Nueva York: Guilford Press, 1992; p. 231-52.
52. Kessels RP, Postma A, Wester AJ, de Haan EH. Memory for object locations in Korsakoff's amnesia. *Cortex* 2000;36:47-57.
53. Kopelman MD. Remote and autobiographical memory, temporal context memory and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. *Neuropsychologia* 1989;27:437-60.
54. Victor M, Adams RD. The alcoholic dementias. En: Frederiks JAM, editor. *Handbook of clinical neurology: neurobehavioral disorders*. Amsterdam: Elsevier Science 1995;2:323-42.
55. Parkin AJ. The relationship between anterograde and retrograde amnesia in alcoholic Wernicke-Korsakoff syndrome. *Psychol Med* 1991;21:11-4.
56. McGlinchey-Berroth R, Cermak LS, Carrillo MC, Armfield S, Gabrieli JDE, Disterhoft JF. Impaired delay eyeblink conditioning in amnesic Korsakoff's patients and recovered alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1127-31.
57. Kopelman MD. Two types of confabulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1482-7.
58. Johnson MK, O'Connor M, Cantor J. Confabulation, memory deficits, and frontal dysfunction. *Brain Cog* 1997;34:189-206.
59. Schwartz BL, Parker ES, Deutsch SI, Rosse RB, Kaushik M, Isaac A. Source monitoring in alcoholism. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:806-17.
60. Shimamura AP, Squire LR. Memory and metamemory: a study of feeling-of-knowing phenomenon in amnesic patients. *J Exp Psychol Learn Mem Cog* 1986;12:452-60.
61. Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 1980;210:207-9.
62. Jacoby LL, Witherspoon D. Remembering without awareness. *Can J Psychol* 1982;36:300-24.
63. Komatsu S, Mimura M, Kato M, Kashima H. Cross-script and within-script priming in alcoholic Korsakoff patients. *Percept Mot Skills* 2003;96:495-509.
64. Fhale M, Daum I. Perceptual learning in amnesia. *Neuropsychologia* 2002;40:1167-72.
65. Cermak LS, Verfaellie M, Milberg W, Letourneau L, Blackford S. A further analysis of perceptual identification priming in alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 1991;29:725-36.
66. Cave CB, Squire LR. Intact and long-lasting repetition priming in amnesia. *J Exp Psychol Learn Mem Cog* 1992;18:509-20.
67. Phaf HR, Geurts H, Eling PA. Word frequency and word stem completion in Korsakoff patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:817-29.
68. Channon S, Shanks D, Johnstone T, Vakili K, Chin J, Sinclair E. Is implicit learning spared in amnesia? Rule abstraction and item familiarity in artificial grammar learning. *Neuropsychologia* 2002;40:2185-97.
69. Squire LR. Mechanisms of memory. *Science* 1986;232:1612-9.
70. Oscar-Berman M, Zola-Morgan SM, Oberg RG, Bonner RT. Comparative neuropsychology and Korsakoff's syndrome. III: Delayed response, delayed alternation and DRL performance. *Neuropsychologia* 1982;20:187-202.
71. Jacobson RR, Acker CF, Lishman WA. Patterns of neuropsychological deficit in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Psychol Med* 1990;20:321-34.
72. McGlinchey-Berroth R, Portier CB, Cermak LS, Disterhoft JF. Temporal discrimination learning in abstinent chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:804-11.
73. Brand M, Kalbe E, Fujiwara E, Huber M, Markowitsch HJ. Cognitive estimation in patients with probable Alzheimer's disease and alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 2003;41:575-84.
74. Brand M, Fujiwara E, Kalbe E, Steingass HP, Kessler J, Markowitsch HJ. Cognitive estimation and affective judgments in alcoholic Korsakoff patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:324-34.
75. Snitz BE, Hellinger A, Daum I. Impaired processing of affective prosody in Korsakoff's syndrome. *Cortex* 2002;38:797-803.
76. Joyce EM, Robbins T. Frontal lobe function in Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics: planning and spatial working memory. *Neuropsychologia* 1991;29:709-23.

77. Jacobson RR, Lishman WA. Cortical and diencephalic lesions in Korsakoff's syndrome: a clinical and CT scan study. *Psychol Med* 1990;17:63-75.
78. Jernigan TL, Schafer K, Butters N, Cermak LS. Magnetic resonance imaging of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychopharmacology* 1991;4:175-86.
79. Paller KA, Acharya A, Richardson B. Functional neuroimaging of cortical dysfunction in alcoholic Korsakoff's syndrome. *J Cog Neurosci* 1997;9:277-93.
80. Aupee AM, Desgranges B, Eustache F, Lalevee C, de la Sayette V, Viader F, et al. Voxel-based mapping of brain hypometabolism in permanent amnesia with PET. *Neuroimage* 2001;13:1164-73.
81. Noel X, Schmidt N, Van der Linden M, Sferrazza R, Hanak C, De Mol J, et al. An atypical neuropsychological profile of a Korsakoff syndrome patient throughout the follow-up. *Eur Neurol* 2001;46:140-7.
82. Brokate B, Hildebrandt H, Eling P, Fichtner H, Runge K, Timm C. Frontal lobe dysfunctions in Korsakoff's syndrome and chronic alcoholism: continuity or discontinuity? *Neuropsychology* 2003; 17:420-8.
83. Downes JJ, Mayes AR, MacDonald C, Hunkin NM. Temporal order memory in patients with Korsakoff's syndrome and medial temporal amnesia. *Neuropsychologia* 2002;40:853-61.
84. Krabbendam L, Visser PJ, Derix MM, Verhey F, Hofman P, Verhoeven W, et al. Normal cognitive performance in patients with chronic alcoholism in contrast to patients with Korsakoff's syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:44-50.
85. Cabanyes J. Papel de la neuropsicología en el alcoholismo. *Psiquiatr Biol* 2003;10:171-8.